



TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DURANTE

EL EMBARAZO

**Abel Agustín Estrada Paneque
Roberto Eduardo Aguirre Fernandez
Mirtha Johnson Quiñones
Pedro Leandro Nuñez Betancourt
Miguel Eduardo Aguirre Posada
Lupe Adriana Niveló Encalada**



Diseño de carátula: D.I. Yunisley Bruno Díaz
Dirección editorial: PhD. Jorge Luis León González

Sobre la presente edición:
© Editorial EXCED, 2022

ISBN: 978-9942-7055-4-9

Podrá reproducirse, de forma parcial o total el contenido de esta obra, siempre que se haga de forma literal y se mencione la fuente.



Editorial EXCED
Dr. Kennedy Nueva. 2do Callejón 11 A. Manzana 42, Número 26. Guayaquil, Ecuador.
E-mail: editorial@excedinter.com

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS — DURANTE — EL EMBARAZO

**Abel Agustín Estrada Paneque
Roberto Eduardo Aguirre Fernandez
Mirtha Johnson Quiñones
Pedro Leandro Nuñez Betancourt
Miguel Eduardo Aguirre Posada
Lupe Adriana Niveló Encalada**

INTRODUCCIÓN07

CAPÍTULO I.

Generalidades

01

1.1. Definición del concepto de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo09

1.2. Clasificación de la hipertensión arterial en la gestación y sus factores de riesgos 11

1.3. Condiciones intrínsecas y extrínsecas relacionadas con la preclampsia 13

1.4. Cambios morfológicos renales en la preclampsia27

1.5. Formas atípicas de preclampsia31

CAPÍTULO II.

Etiopatogenia y la fisiopatología de la preclampsia

02

2.1. Teorías sobre la etiopatogenia y la fisiopatología33

2.1.1. Placentación anormal34

2.2. Disfunción endotelial, funciones y sustancias liberadas por el endotelio y preclampsia35

2.3. Respuesta inflamatoria y factores Inmunitarios 37

2.4. Fisiopatología 39

2.5. Alteraciones en la coagulación46

2.6. Genoma / Proteómica y preclampsia47

CAPÍTULO III.

Farmacología de la terapéutica utilizada en los trastornos hipertensivos en el embarazo

03

3.1. Terapéutica medicamentosa utilizada en los trastornos hipertensivos del embarazo	51
3.2. Uso de la Hidralazina en los trastornos hipertensivos del embarazo	53
3.3. Labetalol	56
3.4. Alfametildopa	58
3.5. Sulfato de magnesio (MgSO ₄)	59
3.6. Nifedipino	61

CAPÍTULO IV.

Trastornos hipertensivos del embarazo

04

4.1. La toxemia del embarazo	63
4.2. Clasificación de los trastornos hipertensivos	64
4.3. HELLP Síndrome	77
4.4. Síndrome de encefalopatía posterior reversible en la preclampsia	87
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

INTRODUCCIÓN

Tomoya et al. (2018), plantean que los trastornos hipertensivos durante el embarazo (THE) están definidos por la existencia de hipertensión arterial y proteinuria asociado o no con presencia de edemas durante la segunda mitad del embarazo, este último considerado un signo no elemental para ser diagnosticada.

Estos THE constituyen patologías progresivas e irreversibles que perjudican diversos órganos, siendo causantes de una proporción notable de muertes maternas y perinatales. Esta entidad multisistémica es característica y propia de la gestación, y únicamente desaparece con la finalización del embarazo, de no tratarse correctamente podría provocar graves complicaciones desde el punto de vista materno y fetal.

La preeclampsia (PE) considerada como un estado de vasoconstricción generalizado secundario a una disfunción en el epitelio vascular, está asociada a una isquemia placentaria previo a la aparición del cuadro clínico, en lo cual parece ser uno de la procedencia de los componentes tóxicos para el endotelio vascular.

Esa isquemia secundaria a una deficiente placentación en la que no se generaría la usual substitución de la capa muscular de las arterias espirales uterinas por células trofoblásticas, lo cual genera una vasodilatación estable que posibilita incrementar de manera numerosa el caudal sanguíneo asegurando de esta forma el conveniente aporte de sangre a la unidad fetoplacentaria.

La inadecuada invasión trofoblástica sobre las arterias espirales en gestación temprana, una evidente y extensa respuesta inflamatoria y cambios generados en la respuesta inmune a los antígenos paternos son parte de los componentes etiológicos en la PE. Las investigaciones de componentes

involucrados con dichos mecanismos angiogénicos, antiangiogénicos, inmunológicos e inflamatorios puede conceder procedimientos para decidir qué gestante desarrollará una enfermedad hipertensiva previo a la aparición de las manifestaciones clínicas de esta patología (Miller et al., 2022).

Su detección temprana durante las primeras doce semanas del embarazo (primer trimestre), ha tenido un triunfo reducido. La aparición de componentes de peligro clínico y de enfermedades maternas preexistentes incrementan la posibilidad que la paciente debute en una preeclampsia, dentro de las primordiales patologías se encuentran: la hipertensión arterial crónica, la insuficiencia renal, patologías autoinmunes como el síndrome antifosfolipídicos, obesidad, lupus eritematoso sistémico (LES), trombofilias, resistencia a la insulina (IR), diabetes mellitus, preeclampsia u otro trastorno hipertensivo en un embarazo anterior, sobre todo si se produjo previamente de las 34 semanas (August & Barss, 2017; Jeyabalan et al., 2022).

La preeclampsia, determinada como hipertensión arterial acompañada de proteinuria posterior a las 20 semanas, es una de las primordiales razones de morbilidad y mortalidad materno perinatal internacionales. La placentación defectuosa, una disfunción endotelial, el estrés oxidativo, y la existencia de un estado antiangiogénico e inflamación intravascular, entre otros se incluyen como aspectos fisiopatológicos de peso. En esta revisión, brindamos una especificación general y completa de estos mecanismos etiopatogénicos, así como de las respuestas inmunitarias celulares relacionados en la patogénesis de los THE, donde existe además una invasión trofoblástica deficiente con la

consiguiente hipoperfusión placentaria (Miller et al., 2022).

Se considera que las alteraciones metabólicas de las placentas de pacientes preeclámplicas son el resultado de una isquemia placentaria. Actualmente existen algoritmos de detección durante el primer trimestre para la prevención la PE precoz, aunque con escasa utilidad para la patología a término, donde está la más grande carga. Biomarcadores como sFlt-1 y elemento de crecimiento placentario permanecen usándose clínicamente en casos de preeclampsia de origen prematuro o precoz (Chappell et al., 2021).

La preeclampsia aporta de manera significativa a la morbilidad materna y fetal, donde se incluyen efectos tan graves como la eclampsia (presencia de convulsiones tónico clónicas generalizadas), ruptura hepática, hematoma subcapsular hepático, insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares, aportando una elevada mortalidad (Say et al., 2014).

Ambos enumeran la preeclampsia previa, la enfermedad renal crónica, la hipertensión crónica, la diabetes mellitus preexistente y la enfermedad autoinmune como factores de riesgo “alto” para la preeclampsia. La guía del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos también incluye la gestación múltiple (Visintin et al., 2010; Голяновский et al., 2018).

También son considerados como factores de riesgos la nuliparidad, infección de vías urinarias, edad avanzada, obesidad, intervalo alto entre embarazos (mayores a diez años) y antecedentes familiares de preeclampsia (Голяновский et al., 2018).

Actualmente la preeclampsia puede clasificarse como preeclampsia de inicio temprano: esta ocurre antes de las 34 semanas, y solo complica alrededor del 0,38 % de los embarazos y la preeclampsia de inicio tardío, aparece posterior a esta edad gestacional, incluso con una tasa siete veces superior a la primera (Lisonkova & Joseph, 2013).

Es importante señalar que la preeclampsia de inicio tardío puede ser grave y contribuir significativamente a la mortalidad y morbilidad materna y perinatal a nivel mundial (Tuffnell et al., 2005). Aunque la determinación de la

preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo y la participación con ácido acetil salicílico como profilaxis en su tratamiento es un desarrollo emocionante, este procedimiento terapéutico no predice ni evita la mayor parte de los casos de enfermedad hipertensiva. Por consiguiente, continúa una necesidad insatisfecha de descubrir enfoques predictivos, diagnósticos y terapéuticos para minimizar la carga de la preeclampsia que acontecerá en gestaciones ulteriores (Liu et al., 2011).

Debemos ser conscientes de que los trastornos fetales, incluida la triploidía, así como las patologías maternas preexistentes, tienen la posibilidad de ocasionar una preeclampsia de inicio bastante temprano. Se ha reportado incluso que los embarazos molares que integran triploidía y mola hidatiforme con o sin un feto coexistente y trisomía inducen preeclampsia de inicio bastante temprano. La preeclampsia inducida por hidropesía fetal denominada también como síndrome del espejo y aunque dichos trastornos feto-placentarios no son usuales, tienen que implicarse e introducirse como diagnósticos diferenciales una vez que las gestantes presenten particularidades de una EHE de inicio bastante precoz (Hayashida et al., 2022).

Los efectos secundarios de la EHE en la salud maternofetal va más allá del embarazo y simboliza un peso significativo para los servicios de salud pública, tanto públicos como privados, y en especial, en territorios de nivel socioeconómico bajo, donde las tasas de incidencia son altas en Latinoamérica, continente africano, y asiático (Bilano et al., 2014).

Incluso estas féminas con THE poseen un peligro más elevado de depresiones posparto, trastornos cardiovasculares, patologías metabólicas e hipertensión arterial crónica en el futuro (Behrens et al., 2017; Neiger, 2017; Timpka et al., 2017; Zoet et al., 2018), en lo que respecta a los recién nacidos, estos poseen un riesgo incrementado en relación con trastornos del espectro autista (TEA), parálisis cerebral y displasia broncopulmonar debido al bajo peso al nacer y al parto pretermino (Hansen et al., 2010; Mann et al., 2010; Strand et al., 2013).

CAPÍTULO I.

Generalidades

1.1. Definición del concepto de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo

La Enfermedad Hipertensiva del Embarazo es un síndrome clínico complejo que aparece alrededor de las 20 semanas, parto o puerperio inmediato (Mogrovejo, 2021) y que se caracteriza por:

- Hipertensión arterial.
- Proteinuria.
- Aparición o no de edemas.
- Llegar a sus formas graves con la aparición de convulsiones y/o coma.

También puede definirse como una enfermedad multisistémica de génesis desconocida que afecta únicamente al embarazo humano, el parto y puerperio, relacionada probablemente con una placentación anormal e interacción multifactorial que llevan a daño endotelial progresivo (Napolés, 2016); aunque en la actualidad se define en: hipertensión arterial asociado a disfunción orgánica, ya sea desde el punto de vista hematológico, hepático, neurológico, renal o uteroplacentaria (Tanner et al., 2022).

Técnica de la toma de la tensión arterial y errores en su medición

Abstinencia previa por 30 minutos de fumar, ingerir alimentos, no estar en ambiente frío o caluroso, no prendas ajustadas y establecer una buena relación médico-paciente (Gómez-León et al., 2016) (Figura 1).

- Paciente sentada en reposo, por lo menos de cinco a diez minutos.
- Medir la tensión arterial en el brazo derecho a la altura del corazón.
- Manómetro de mercurio bien controlado.
- Manguito adecuado: cubra los dos tercios del brazo y ajuste adecuado.

- El tamaño del manguito debe estar en concordancia con el del brazo (si el brazo tiene más de 32 cm de circunferencia, utilizar un manguito grande o de obesas) (Brown et al., 2018).
- Palpar el pulso de la arteria en la flexura del codo y subir 30 mm Hg a partir del momento en que se deje de percibir el latido.
- Hacer descender la columna de mercurio de 2 en 2 mm Hg.
- La tensión arterial sistólica corresponde con el primer ruido débil que se ausculta (primer ruido de Korotkoff).
- La tensión arterial diastólica corresponde con la desaparición de los tonos (quinto ruido de Korotkoff) (Trujillo, 1997).

Errores en la medición de la presión arterial

- Tamaño incorrecto del mango del esfigmomanómetro. Si es pequeño, existirá una tensión arterial falsamente elevada. Si es grande, la tensión arterial que se constatará será falsamente baja.
- Posición: Brazo deberá colocarse a nivel del corazón: Constituye un error usual tomar la tensión arterial (TA) en decúbito lateral izquierdo con el manguito del esfigmomanómetro colocado en el brazo en alto para confirmar si la TA estará elevada; debido a que al elevar o levantar el brazo por encima del nivel del corazón, los valores obtenidos de TA serán de 10 a 20 mmHg más bajos (Gómez-León et al., 2016).
- Realizar la toma de PA en posición de pie.
- No esperar al menos cinco a diez minutos después de la llegada de la embarazada o posterior de un ejercicio físico realizado por la misma para la toma de su tensión arterial (Gómez-León et al., 2016).

La tensión arterial en la gestación experimenta modificaciones en el transcurso del día (ritmo circadiano) y también en todo el embarazo. De acuerdo a las investigaciones se reconoce de forma universal que la tensión arterial disminuye a finales del primer trimestre, llega a su nivel más bajo en el segundo trimestre y se incrementa nuevamente al comenzar el tercer trimestre de la gestación (Gupta et al., 2011).

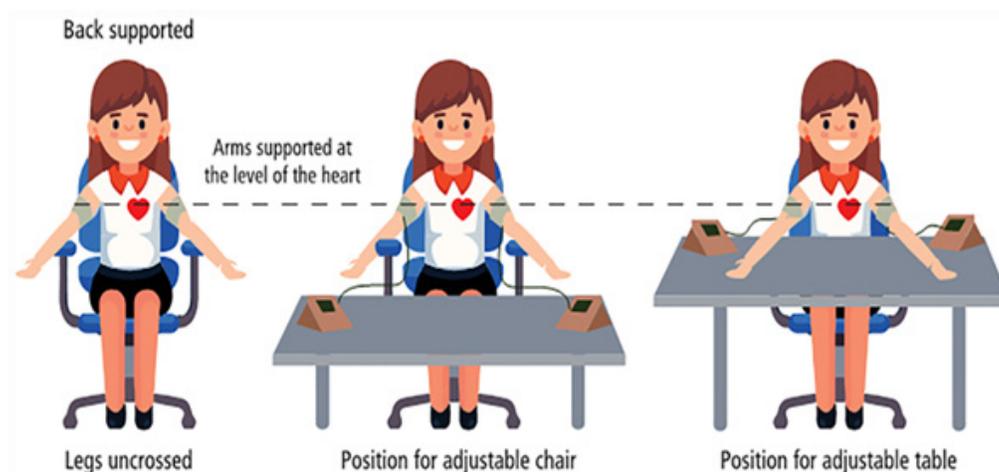


Figura 1. Posicionamiento correcto de una gestante para la medición de la tensión arterial.

Fuente: Poon et al. (2019).

1.2. Clasificación de la hipertensión arterial en la gestación y sus factores de riesgos

- Trastornos hipertensivos dependientes del embarazo (Napolés, 2016; Mogrovejo, 2021).
 - Preeclampsia: leve o severa.
 - Eclampsia.
- Hipertensión transitoria o tardía.
- Hipertensión crónica (sea cual sea la causa).
- Hipertensión crónica con preeclampsia o eclampsia añadida.

Factores de riesgos relacionados con la pareja

Limitada exposición al semen: Una exposición prolongada al semen del compañero sexual, previo al embarazo, tiene un efecto “protector” para el desarrollo de preeclampsia, de esta manera, se observa una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres que han utilizado métodos anticonceptivos de barrera, tales como diafragma y condones, y de igual manera ocurrió con respecto a usuarias de anticonceptivos orales o de dispositivos intrauterinos (Gutiérrez, 2016).

Primipaternidad: Conceptualmente se le denomina al cambio de compañero sexual en gestantes con un segundo o más embarazo. Existen varias publicaciones que aportan evidencia del aumento en la incidencia de preeclampsia cuando se presenta un cambio de paternidad. Varias investigaciones científicas y epidemiológicas realizadas sustentan y proporcionan evidencias del incremento en la incidencia de preeclampsia cuando se expone a un cambio de paternidad. Se ha reportado que una exposición prolongada al semen del compañero sexual, previo al embarazo, tiene un efecto “protector” para el desarrollo de preeclampsia (Solano, 2018).

La unidad fetoplacentaria tiene antígenos paternos que se comportan como “intrusos” para la gestante huésped, y esto implica que sean

los causantes de ocasionar todo el desarrollo inmunológico que causaría el deterioro vascular, responsable directo del surgimiento de esta patología. En la PE, el sistema reticuloendotelial no excluye los antígenos fetales que pasan a la circulación sanguínea materna, creándose inmunocomplejos, acumulándose finalmente en los pequeños vasos sanguíneos, donde ocasionan una injuria vascular y activación de la coagulación con nefastas secuelas orgánicas (Solano, 2018).

A lo largo del primer embarazo se produciría esta compleja maquinaria inmunológica con instauración de la PE. Sin embargo, a la vez, se desarrollaría un acontecimiento de tolerancia inmunológica, que eludiera que esta entidad clínica surja en subsiguientes embarazos. De esta forma, el impacto defensor de la multiparidad se pierde con un cambio de paternidad., reduciéndose este evento de tolerancia inmunológica alrededor de 10 años más tarde (Satzábal et al., 2010).

Embarazo luego de técnicas de fertilización asistida: Mayor incidencia de preeclampsia en mujeres que se embarazaron con semen de donante, en comparación con las que se utilizó semen de su pareja sexual, con la cual se había mantenido previamente relaciones sexuales sin protección durante más de un año (Saavedra-Saavedra et al., 2012; González-Comadran et al., 2014).

En investigaciones científicas de cohorte en mujeres embarazadas, se ha demostrado el incremento de riesgo de tener una preeclampsia en gestantes expuestas a terapéutica hiperestrogénica para estimulación ovárica, por el contrario, el uso de fármacos de estimulación ovárica no hiperestrogénicos no se asoció con un mayor riesgo de esta patología (Martin et al., 2016).

Debido a que el semen fue lavado previo a las inseminaciones, estos autores explican que el desarrollo de la preeclampsia en ambos grupos se relaciona con un factor antigénico sobre

el espermatozoide, y no presente en el fluido seminal, el cual fue removido (Opdahl et al., 2015).

Los embarazos con técnica de reproducción asistida conllevan un riesgo más elevado de trastornos hipertensivos que los embarazos concebidos espontáneamente. El riesgo es particularmente alto en embarazos que siguen ciclos congelados y descongelados, también cuando se comparan con embarazos de ciclo fresco en la misma madre. El riesgo de trastornos hipertensivos en embarazos después de ciclos de congelación y descongelación merece mayor atención (Opdahl et al., 2015).

De forma similar, los embarazos con donación de ovocitos tienen más probabilidad de ser afectados por la preeclampsia, donde su incidencia es significativamente mayor en gestaciones por ovodonación si se compara con embarazos de ovocitos propios de la gestante (Martínez, 2017).

Factores de riesgos maternos y propios de la gestación (Cruz et al., 2007; Paré et al., 2014; Bartsch et al., 2016)

Alto riesgo:

- Preeclampsia en gestación previa (Eskenazi et al., 1991; Mahomed et al., 1998; Paré et al., 2014).
- Hipertensión arterial crónica (Paré et al., 2014).
- Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 (Qiu et al., 2003; Funai et al., 2005; Paré et al., 2014).
- Enfermedad renal crónica.
- Enfermedad autoinmune (LES).
- Síndrome antifosfolípido.

Moderado riesgo (Herrera, 2018; Phipps, 2019):

- Primigrávidas.
- Embarazo múltiple (Funai et al., 2005; Paré et al., 2014).

- Obesidad: Índice de masa corporal aumentado (Doherty et al., 2006; Wei et al., 2016).
- Edad avanzada (>35 años) (Jacobsson et al., 2004).
- Retardo del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Ultrasonografía Doppler positiva después de las 16 semanas (incremento del índice de resistencia).

Otros factores de riesgo (Herrera, 2018; Phipps, 2019):

- Peso de la madre al nacer.
- Primipaternidad (Sánchez et al., 2001; Cuesta et al., 2018).
- Infección de vías urinarias (Llique, 2018).
- Raza negra (Eskenazi et al., 1991; Irwin et al., 1994; Bryant et al., 2005).
- Historia familiar de preeclampsia (familiares de primer grado).
- Enfermedad reumática (Añón, 2021).
- Infecciones maternas.
- Trombofilia preexistente (De los Santos et al., 2021).
- Genes de susceptibilidad maternos.
- Colagenopatías.
- Vasculopatías.
- Nefropatías.
- Hiperhomocisteína (Sánchez et al., 2001).
- Resistencia a la insulina (Wolf et al., 2002).
- Tabaquismo: efecto protector (Hammoud et al., 2005).
- Factores psicosociales (Ku, 2014).

1.3. Condiciones intrínsecas y extrínsecas relacionadas con la preeclampsia

Dislipidemias y preeclampsia

La aparición y desarrollo de la preeclampsia está estrechamente relacionada cuando existe un incremento de los triglicéridos, disminuyen de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), y aumentan de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). La existencia de una hipertrigliceridemia (Suárez & Gutiérrez, 2020); se asocia a disfunción endotelial, incremento de la tensión arterial y proteinuria; contribuyendo estas lipoproteínas ricas en triglicéridos en la génesis de la preeclampsia. En las semanas 12 a 16 de gestación, los niveles de triglicéridos en sangre materna se asocian con hipertensión gestacional, de hecho, algunas investigaciones científicas demostraron que los niveles de triglicéridos eran un factor de riesgo para una mayor susceptibilidad a la hipertensión gestacional independientemente de los niveles de LDL-C (LDL colesterol) y glucosa (Guan et al., 2022).

Múltiples investigadores han demostrado una sociedad positiva entre el nivel de triglicéridos sérico con la existencia y severidad de la preeclampsia (Spracklen et al., 2014).

Zumba et al. (2021), manifiestan que *“en el embarazo normalmente existe un estado de hiperlipidemia, con una elevación moderada de las lipoproteínas. A lo largo de los últimos decenios se han exhibido de forma directa e indirecta que los lípidos generan deterioro endotelial donde la patogenia de esta injuria, justifica y manifiesta el desarrollo de los trastornos hipertensivos dependientes del embarazo.*

Esta dislipidemia impulsa consecuencias mortales sobre las células endoteliales logrando generar un desorden de esta magnitud, con reducción incluso de la prostaciclina, lo cual es representativo de esta enfermedad sistémica. El colesterol constituye una primordial lipoproteína que resulta imprescindible para el cuerpo humano

gracias a sus funcionalidades estructurales y metabólicas.

Está acoplado en la membrana celular modulando la fluidez y permeabilidad emanado de la dieta (colesterol exógeno) o de la síntesis hepatocelular (colesterol endógeno), quien es precursor de otras biomoléculas como: ácidos grasos, vitamina D y hormonas esteroideas, localizándose en mayores concentraciones a nivel hepático, nivel cerebral, pancreático y médula espinal, aunque la acumulación desmesurada en nuestros propios tejidos y sus elevados niveles séricos (hipercolesterolemia), conllevan a secuelas patológicas.

Este lípido es utilizado por la placenta en la síntesis esteroidea y ácidos grasos para la oxidación placentaria y formación de membranas, brindándole al feto en activo crecimiento, siendo viable que las gestantes preeclámpticas tengan alteraciones del metabolismo lipídico en su intención de equilibrar la disfunción placentaria”. (pp.7-8)

Migraña y preeclampsia

La migraña es una entidad con episodios de cefalea y otros indicios neurológicos, es una enfermedad bastante común tanto en la medicina general y en la neurología (Manzoni & Stovner 2010). Esta patología es una de las más antiguas dolencias conocidas en la raza humana, donde los primeros reportes se hallan registrados en el antiguo Egipto, y datan hasta el 1200 A.C.

La sociedad de migraña y embarazo involucra condiciones de riesgo relacionadas con patologías cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, tromboembolismo, trombofilia y trombosis venosa, aunque no se precisa el su mecanismo exacto, pero sí está en relación con otros componentes asociados en las féminas como la hipertensión arterial crónica, preeclampsia, hipertensión gestacional, dislipidemias, tabaquismo y la obesidad (González-García et al., 2019).

Existen diversas condiciones que aumentan las posibilidades de que el cuadro de migraña se exacerba en diversas patologías, como lo son la presencia los trastornos gestacionales hipertensivos, trombocitopenia, hemorragia postparto y diversas infecciones, demostrándose también que existe una significativa prevalencia de gestantes migrañosas complicadas con preeclampsia (Solano et al., 2020).

Adeney & Williams (2006), determinaron al realizar una revisión bibliográfica exhaustiva de la interrelación entre la migraña y preeclampsia, descubrió que ocho investigaciones de diez habían demostrado una asociación positiva entre estas patologías.

Violencia de género, depresión materna durante el embarazo y preclampsia

Sánchez et al. (2008), demostraron que al realizar un estudio comparativo en pacientes que no estuvieron expuestas a actos de violencia, y las que habían sido víctimas de ello por su compañero sexual durante la gestación; concluyendo que, estas últimas tuvieron mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia.

En la gestación de toda paciente se debe tomar en cuenta el riesgo de violencia y síndrome postraumático, por abuso físico, psicológico y sexual, ya que podría existir una relación directa entre el estrés y la enfermedad hipertensiva del embarazo, estrés y ansiedad, depresión y preeclampsia. Por tales motivos la preeclampsia debe estudiarse y atenderse desde una visión interdisciplinaria y como un problema de salud integral que considere además de los aspectos biológicos, los factores psicosociales que afectan a la mujer embarazada (Torres-Lagunas et al., 2018).

Así mismo Qiu et al. (2007), evidenciaron que en las gestantes que sufrieron episodios de depresión moderada tuvieron 2,3 veces mayor probabilidad de preclampsia, y en las portadoras de depresión severa aumentó hasta 3,2 veces.

Algunos autores como Kharaghani et al. (2012), también encontraron esa asociación.

Múltiples investigaciones han encontrado una interacción directa entre la violencia y otros componentes psicosociales con los trastornos hipertensivos a lo largo de la gestación, en sus investigaciones científicas en la República Islámica de Irán en el año 2017, comprobó la interacción reveladora y significativa entre la ansiedad y la preeclampsia, donde el 26,7% de las gestantes con EHE presentaron episodios de ansiedad; incluso el riesgo fue 2.9 veces mayor comparativamente con los que no la padecían (Kordi et al., 2017).

Otros autores demostraron que las pacientes con depresión moderada tenían un peligro 2,3 veces mayor de preeclampsia, mientras las de depresión moderada- severa se asociaron 3,2 veces más; Kurki et al. (2000), en Finlandia; y Sánchez et al. (2008), en el Perú concluyeron similares resultados.

Factores dietéticos, suplementos vitamínicos y preclampsia

Entre los años 1999 - 2008 investigaciones científicas en Noruega revelaron que las féminas que presentaban adherencia a dietas ricas en vegetales y pescado tuvieron un bajo riesgo de desarrollar una EHE temprana (Hillesund et al., 2014).

La dieta y/o el estado nutricional de la gestante a lo largo del embarazo se constatan en los últimos años como uno de los componentes del medio ambiente más convincentes tanto en el desarrollo fetal como en el potencial reproductivo de la mujer, de esta forma como en el estado de salud de la descendencia (Herman et al., 2014).

Los suplementos de antioxidantes (vitaminas E y C) en pacientes con riesgos de trastornos hipertensivos durante el embarazo produjo que los indicadores metabólicos, los índices de disfunción placentaria y el estrés oxidativo alcanzaran proporciones encontradas en

gestantes con peligro de contraer una preclampsia (Rojas, 2015).

También se ha sugerido la vitamina D, quien se cree que ejerce un papel en la patogenia de la PE. No obstante, los análisis que indagan la interacción entre el estado de la vitamina D y la incidencia de PE no son determinantes (Lu & Hu, 2019).

Aunque numerosas investigaciones han relacionado que bajas concentraciones de vitamina D sérica (25-hidroxivitamina D [25(OH) D]) durante la gestación se asociaron con más grandes peligros de PE, lo cual sugiere un importante desempeño de la vitamina D en la prevención de la enfermedad hipertensiva del embarazo (Mirzakhani et al., 2016; Rezavand, et al., 2019).

Se conoce que la vitamina D tiene características antiinflamatorias. El calcitriol o 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D3) (Aghajafari et al., 2013) puede incrementar la producción de IL-10 a causa de las células dendríticas a medida que reduce la síntesis de IL-12 e IL-23 (Barrera et al., 2015), lo cual da como consecuencia un cambio a los perfiles TH2 y Treg, lo cual coopera a la tolerancia inmunitaria materna del feto. La IL-10 además está implicada en la angiogénesis y remodelación de la placenta. Por lo tanto, un grado bajo de vitamina D puede ayudar a la patogenia de la PE (Kalkunte et al., 2011).

Mirzakhani et al identificaron diversos genes involucrados con la vitamina D asociados con la PE. La mayor parte de los genes permanecen relacionados en el sistema inmunológico materno y la respuesta inflamatoria. Uno de los procesos biológicos reconocidos es la desregulación de la expresión de IL-10 (Mirzakhani et al., 2016).

González-Wong et al. (2021), plantean que *“esta vitamina liposoluble articula el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), implicado en la hemodinamia del medio interno presente en la mayor parte a nivel celular y de los receptores*

enzimáticos, donde este SRAA se conecta a diversos componentes como: disfunciones endoteliales, actividad simpática que determina el balance hidroelectrolítico afectando el óptimo balance fisiológico madre-feto, y el exceso de mineralocorticoides.

La vitamina D tiene un impacto inhibitor sobre las citoquinas proinflamatorias de las interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), el elemento de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (INF- γ), además de un impacto potenciador de las moléculas inmunosupresoras catelicidina e interleucina 10 (IL-10) que puede minimizar una respuesta inflamatoria y apoptótica, por lo que se presume como un viable elemento de riesgo para el desarrollo de preclampsia e hipertensión arterial al existir un estado deficitario de la misma, pues impulsa un descenso de la enzima 24-hidroxilasa como mecanismo de compensación para el incremento en la absorción de Ca mediado por una mayor presencia del metabolito activo calcitriol que paralelamente induce hemocentración y vasoconstricción asociada a el decrecimiento de la síntesis de prostaglandinas, estrés oxidativo y la expresión vascular del VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) asociado a la vasculogénesis (disfunción endotelial) e incremento del SRAA a nivel renal, placentario y fetal”.

Ácido fólico y preclampsia

Entre los factores maternos que pueden estar involucrados en esta patología se ha considerado un aumento de la homocisteína (Hc) plasmática materna. La homocisteína es un aminoácido no esencial sulfurado, caracterizado por su función en el metabolismo celular para la formación de metionina, que tiene un efecto teratogénico, efecto sobre los defectos del tubo neural, desprendimiento de placenta normoincorta, y la preeclampsia, donde podría ser su mecanismo de actuación. La hiperhomocisteinemia provoca daños en el endotelio y cambios en el metabolismo

y puede contribuir al desarrollo de la enfermedad (Gaiday et al., 2018).

Por consiguiente, las concentraciones de homocisteína que se correlacionan de manera positiva con la presentación clínica de esta patología, teniendo la posibilidad de instituir un marcador de la severidad de la preeclampsia. Además, las altas concentraciones de homocisteína a nivel plasmático materno, la mayor parte de las investigaciones analizan la viable sociedad con las deficiencias de folatos y vitamina B12, así como con las vías del NO en gestantes con preeclampsia. Sin embargo, el metabolismo renal es la vía primordial por la que es expulsada o eliminada la homocisteína plasmática (Hc) (Dymara-Konopka & Laskowska, 2019).

La sociedad entre Hc y la tasa de filtración glomerular parece lineal y está presente, inclusive en el rango de hiperfiltración. Por consiguiente, esta dirección de supresión puede verse perjudicada por las alteraciones preeclámpicas ya instaurados a nivel renal y, secundariamente, encaminando a un incremento de las concentraciones de Hc plasmáticas (Dymara-Konopka & Laskowska, 2019).

Dado que los niveles de homocisteína se reducen aproximadamente 25% su deficiencia se asocia a un aumento de los niveles plasmáticos de este aminoácido y se asocia a enfermedad isquémica de las arterias coronarias, enfermedad vascular, hipertensión y aterosclerosis (Esse et al., 2019).

Conocida como hiperhomocisteinemia, alteración en la que actúan el fibrinógeno y la lipoproteína A contribuyendo principalmente al reducir la capacidad vasomotora, así como endurecimiento y rigidez arterial. Se considera que las concentraciones de homocisteína por encima de 10 μM son factores de riesgo para esta condición. Hasta la fecha se han descrito varios mecanismos diferentes por los que la homocisteína induce estrés oxidativo (Yu et al., 2021):

- Autooxidación de homocisteína.
- Disrupción de la enzima superóxido dismutasa extracelular (superficie endotelial).
- Generación del anión superóxido dependiente de óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS).
- Inhibición de la actividad de las enzimas celulares antioxidantes.

Por lo tanto, si los niveles elevados de homocisteína son la causa de la preeclampsia o hipertensión gestacional, la suplementación con ácido fólico durante el embarazo puede reducir significativamente el riesgo de estas condiciones o mitigar su aparición temprana. La ingesta recomendada de ácido fólico durante el embarazo es de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$, pero no debe superar los 1.000 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Véliz et al., 2019).

Por otra parte, es responsable de la aparición de patologías que son mediadas por una angiopatía o vasculopatía a nivel placentario como son: el aborto espontáneo que puede ser causado por los efectos embriotóxicos directos de la homocisteína. y, desde otra perspectiva, por la lesión vascular en la decidua con alteración en las vellosidades coriales (Yu et al., 2021).

En este sentido, existen numerosas publicaciones que relacionan los niveles de Hc en plasma materno en diversas etapas del embarazo con el posterior desarrollo de preeclampsia/eclampsia. La hiperhomocisteinemia es reconocida actualmente como un factor de riesgo cardiovascular que causa daño endotelial en arterias y venas y por lo tanto no escaparía la vasculatura placentaria. En varias investigaciones, se encontraron anticuerpos contra el receptor de folato placentario en mujeres con gestaciones complicadas y con defectos del tubo neural, donde estos anticuerpos también podrían estar involucrados en el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo (Yu et al., 2021).

Ácido úrico y preeclampsia

El resultado final del metabolismo de las purinas, catalizado por la enzima xantina deshidrogenasa / xantina oxidasa (XDH / XO), lo constituye el ácido úrico. Al ácido úrico tiene una funcionalidad prooxidante (Thanna et al., 2015), y constituye un marcador relevante de lesión tisular y disfunción renal (Ugwuanyi et al., 2021).

La hiperuricemia está vinculada estrechamente con la aparición y manifestaciones de hipertensión arterial, patologías del aparato cardiovascular y renal (Bainbridge & Roberts, 2008). El incremento de este sucede de forma concurrente con la elevación en la tensión arterial y precede a la gradación o escalonamiento de la proteinuria, que son las manifestaciones claves de la enfermedad hipertensiva dependiente del embarazo (Thanna et al., 2015).

Diversas investigaciones científicas confirmaron un incremento del ácido úrico en el embarazo temprano en féminas que posteriormente desarrollaron preeclampsia (Vyakaranam et al., 2015; Nikolic et al., 2016; Bambrana et al. 2017), lo cual indica su beneficio y utilidad como un biomarcador predictivo potencialmente eficaz. La hiperuricemia perjudica la salud placentaria y vascular durante la gestación por medio de la generación de estrés oxidativo e inflamación que encaminaría posteriormente a una preeclampsia (Ugwuanyi et al., 2021; Hu et al., 2021). El ácido úrico participa en la remodelación vascular inapropiada del lecho placentario, lo cual impide la invasión trofoblástica. trayendo como consecuencia una placenta isquémica, secretando diversos componentes angiogénicos que conducen a un deterioro mayor de las células endoteliales y, consecuentemente, a la preeclampsia (Bainbridge & Roberts, 2008).

Su actividad fue evidenciada en la placenta de gestantes con trastornos hipertensivos del embarazo. (Koopmans et al., 2009). En embarazos de curso normal, los niveles séricos se reducen en un 25 al 35% como resultado de la ampliación de

la volemia, también a los cambios anatómicos y fisiológicos propios de la gestación que integran: hiperperfusión del aparato renal a partir del crecimiento del volumen plasmático, descenso de las resistencias sistémicas, incremento de la producción fetal con la consecuente elevación de la tasa de filtrado glomerular (Álvarez et al., 2018).

Otras causas serían, la acción uricosúrica del estrógeno, lo cual hace viable la reducción de su concentración por disminución en la excreción renal. Existe suficientes elementos que avalan la relación entre la isquemia placentaria con el crecimiento del ácido úrico plasmático, donde muchos investigadores sugieren la hiperuricemia (ácido úrico > 4.5 mg/dL) es un marcador notorio y relevante para isquemia, estrés oxidativo y la disfunción endotelial (Sánchez & Toro, 2021).

Su concentración en el embarazo normal tiene una media de 3.8 mg/dL, a diferencia de las gestantes preeclámpticas/eclámpticas ascienden por encima de los 6.7 mg/dL, sus concentraciones marcadamente superiores son en el tercer trimestre. En el primer trimestre sus cifras oscilan entre 2,0 a 4,6 mg/dl, el segundo trimestre de 2,0 a 4,7 mg/dl y tercer trimestre: 2,6 hasta 5,7 mg/dl (Martínez-Gascón et al., 2016).

La hiperuricemia materna pertenece a los componentes predictores de gravedad de la preeclampsia-eclampsia (Vázquez-Rodríguez & Rico-Trejo, 2017); así como de sus complicaciones perinatales, siendo para muchos un excelente predictor del peligro fetal, incluso mejor que la propia hipertensión. Este incremento se asocia a partos pretérminos, bajo peso al nacer, aumento tensión arterial, los probables agentes etiológicos de las convulsiones eclámpticas, deterioro de la retina materna. Además, junto con la hipertensión arterial sistémica, la acidosis láctica y la disfunción renal (Sánchez & Toro, 2021).

Aunque a partir de inicios del siglo XX es conocido que existe una interrelación entre la hiperuricemia y la preeclampsia (PE), aunque este incremento

es estimado por varios investigadores como un marcador de gravedad de la patología, la utilidad clínica de este todavía es incierta (Pecoraro & Trenti, 2020; Zhao et al., 2021). Dentro de los aspectos primordiales significativos acerca de los biomarcadores de la enfermedad hipertensiva es la complejidad para distinguir o diferenciar entre una preeclampsia en presencia de un retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y de este último en ausencia de PE (Litwińska et al., 2017; Huppertz, 2020). En este sentido, diversas investigaciones demuestran que una vez que el RCIU no está vinculada con la preeclampsia, los niveles de ácido úrico no se incrementan a lo largo de la gestación. Por consiguiente, dichos resultados tienen la posibilidad de respaldar la premisa de que la hiperuricemia es referente desde el punto de vista materno con la disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada en la preeclampsia (Huppertz, 2020; Redman et al., 2021), concluyendo que el monitoreo de los valores séricos de ácido úrico a lo largo de la gestación, y en unión con marcadores bioquímicos y ecográficos, podrían proporcionar un óptimo y excelente diagnóstico de dichos trastornos hipertensivos.

El ácido úrico inhibe la producción de óxido nítrico (ON) por las células endoteliales de la vena umbilical humana, estimula los monocitos humanos para producir el proinflamatorios citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α (interleuquina 1, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral alfa), estimula la proliferación de las células vasculares de la musculatura lisa y la cascada de la inflamación (Corominas et al., 2014). La sociedad de la hiperuricemia con la preeclampsia se constató a partir del año 1917 y la interacción entre el nivel de ácido úrico y la severidad de la preeclampsia fue comprobado y documentado en 1934. (Laughon et al., 2011).

Infección por SARS-CoV-2 y preeclampsia

El coronavirus, que es primordialmente una infección respiratoria, tiene consecuencias

vasculares marcadas en diversos órganos que encaminan a la hipertensión, patología renal, trombocitopenia y deterioro hepático. El SARS-CoV-2 puede ocasionar daño endotelial evidente, tromboinflamación, desregulación de las respuestas inmunitarias y desorden en las vías con relación a la enzima convertidora de angiotensina. La preeclampsia, causa injuria endotelial, estrés oxidativo placentario y un estado antiangiogénico que conlleva a hipertensión y proteinuria, con impactos multiorgánicos semejantes a los registrados en casos graves de coronavirus (Rana et al., 2020) (Figura 2). Ya que se demostró que el coronavirus (COVID-19) incrementan los resultados desfavorables del embarazo, incluida la enfermedad hipertensiva (DeBolt et al., 2021), se ha planteado el término de síndrome semejante a la preeclampsia (PE) asociado a la COVID 19, que incluye una patología a nivel placentario. No obstante, es fundamental mencionar que la infección por coronavirus a lo largo del embarazo y la preeclampsia comparten el mismo grupo de componentes de peligro, como la hipertensión, obesidad y diabetes preexistentes (Bartsch et al., 2016).

Por lo tanto, la asociación entre la COVID-19 y la preeclampsia podría confundirse con factores de riesgo subyacentes comunes (Brandt et al., 2021). La COVID-19 durante la gestación y la preeclampsia están estrechamente vinculados entre sí, específicamente entre gestantes nulíparas. Esta asociación no guarda relación con los factores de riesgo y patologías preexistentes, incluso la severidad de la COVID-19 no repercute en esta asociación (Algarroba et al., 2020).

De manera acumulativa, estas patologías incrementan los riesgos de parto pretérmino, la morbimortalidad perinatal y resultados maternos desfavorables, aunque evidentemente, están surgiendo pruebas en apoyo de una descripción biológica que el coronavirus conlleva a una disfunción endotelial directa o indirectamente, desencadenando una hiperinflamación y respuestas víricas contranaturales (Ackermann

et al., 2020). Así mismo, se observan coagulopatías y la formación de coágulos intravasculares masivos semejantes a la coagulación intravascular se en las pacientes más gravemente enfermas (Iba et al., 2020). En la gestación, el coronavirus induce una enfermedad vascular específica que es muy semejante a los cambios contemplados en la preeclampsia. En otros términos, podría ser difícil diferenciar clínicamente este síndrome de la preeclampsia “verdadera” pues los dos comparten propiedades de la disfunción endotelial grave que se observa en las pacientes no embarazadas (Dap & Morel 2020). Creemos que la justificación más factible de esta asociación es que la preeclampsia y la hipertensión gestacional son condiciones vasculares, previas a la infección por SARS-CoV-2, que incrementan el riesgo de la infección por el coronavirus de la misma forma que lo hace la hipertensión arterial crónica esencial. Esto está respaldado por la interacción que se observa primordialmente en pacientes nulíparas; si la COVID condujo a la enfermedad hipertensiva (Rana et al., 2020).

Las féminas con elevado riesgo de PE tienen que ser consideradas con más peligro de contraer el coronavirus y tienen que incluirse en cada una de las políticas preventivas a lo largo de la enfermedad pandémica. Por consiguiente, la PE y la hipertensión gestacional parecen ser un sólido elemento de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 y sus complicaciones asociadas (Giardini et al., 2020). El estudio genético del reciente beta-coronavirus evidenció que su mecanismo de acceso utiliza el sistema renina-angiotensina. Luego, el virus induce una diversidad de indicios, que integran vasoconstricción, hipertensión arterial y el accionar de la vía profibrótica por medio de la coagulación (Alifano et al., 2020). Es válido destacar que, con similitud a la PE la infección por coronavirus muestra un crecimiento en la interacción sFlt-1/PIGF (Kinasa de tirosina símil / Factor de crecimiento placentario), debido al desequilibrio patológico de la angiotensina II, actuando por medio de sus receptores para inducir el deterioro vascular, que es el iniciador del síndrome materno de PE (Giardini et al., 2020).

PATHOGENESIS:

Stage I:
placental/lung stage

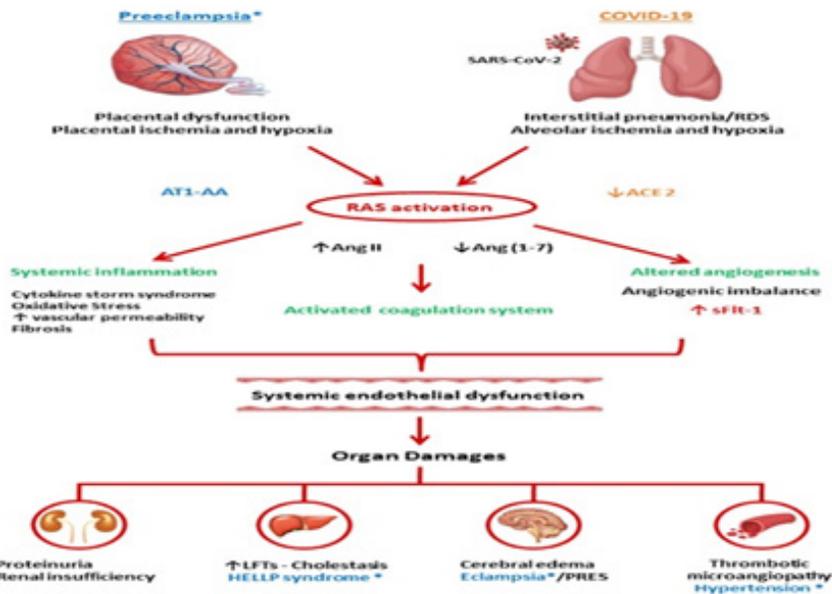


Figura 2. Patogenia de la preeclampsia y la COVID-19.

Fuente: Giardini et al. (2022).

Actividad física, beneficios y su relación con la preeclampsia

Según Ruano et al., las gestantes que practicaron una actividad física de manera regular antes de las 20 semanas del embarazo, comparadas con aquellas que estuvieron inactivas, presentaron un decrecimiento del riesgo de preeclampsia en aproximadamente un 35 %; y las pacientes que practicaron actividades físicas mucho más vigorosas tuvieron un 54% de disminución en el riesgo de desarrollar preeclampsia (Ruano et al., 2005).

Concluyéndose de esta manera, que la actividad física diaria y regular, principalmente cuando se realiza durante un año antes de embarazarse y a inicios del mismo, existe una reducción significativa del riesgo de preeclampsia (Robles, 2021).

A partir de tiempos de Aristóteles (s. III a. de C.) se instauró una interacción fructuosa entre actividad física y la gestante, puesto que se enlazaba con partos poco dificultosos. En los años de 1920 y 1930 surgieron los programas primarios de ejercicios prenatales que tenían como objetivo facilitar y reducir la utilización de medicamentos a lo extenso del parto (González & Rivas, 2018).

En el año 1950, las sugerencias se concentraban en caminatas de uno a dos kilómetros diariamente, combinado con actividades diarias de la vivienda. A partir de los años 1960 a 1980, la revolución fitness obliga al hábito de ejercicios físicos ofreciendo clases a las embarazadas con enormes beneficios. En el año 2002, el colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos estipuló el ejercicio físico aeróbico durante el período de la gestación obviando ejercicios intensos de con elevado efecto e impacto, siempre y cuando estuviera sana y no hubiera complicaciones (Mata et al., 2010; González & Rivas, 2018).

La primordial inquietud para restringir la actividad física como parte de la rutina se fundamenta en probables alteraciones hemodinámicas que representan una disminución de volumen

vascular total entre el feto y la mamá, no obstante, se ha demostrado que el volumen vascular se incrementa con la actividad física (Robles, 2021).

Además, es beneficioso el ejercicio a lo largo de la gestación puesto que ayuda a reducir los niveles de glucosa, siendo menos susceptibles a la insulina (Robles, 2021) y reduciendo el peligro de recién nacidos grandes para la edad gestacional, entre otros (Mata et al., 2010; González & Rivas, 2018).

Beneficios

- Al realizar ejercicios físicos se liberan hormonas lo cual constituye un estímulo emocional positivo para la gestante y el feto (Romero & Olivo, 2015).
- Mejora tensión arterial (Rodríguez et al., 2017).
- Reducción de cesáreas (Rodríguez et al., 2017).
- Reducción de partos distócicos (Rodríguez et al., 2017).
- Incrementa la probabilidad de parto vaginal.
- Controlan la ganancia de peso de la madre (Jiménez, 2013). La práctica de los ejercicios en forma regular aliviará procesos de constipación, dolores de espalda, calambres en las extremidades inferiores que son muy frecuentes en el embarazo y la falta de respiración.
- Por último, el feto será uno de los más beneficiados ya que con esta práctica elevará sus cuotas de oxígeno en la sangre, mejorará su metabolismo y sentirá sensaciones placenteras (Romero & Olivo, 2015).
- Mejoran las capacidades metabólicas y cardiopulmonares y reducen el riesgo de padecer diabetes gestacional (Álvarez et al., 2016).

Ácido acetil salicílico (AAS) y sus contraindicaciones, Calcio (Ca) y relación con la preeclampsia (PE)

El calcio es el mineral más abundante que se encuentra en el cuerpo humano y dentro de sus funciones fisiológicas está la contracción - relajación muscular, y aumento de concentraciones de magnesio. Según Cochrane la ingesta de calcio de 1,5 a 2 gramos diarios, reduce en un 50% la incidencia de la EHE. Según su investigación el 95% de las féminas con EHE estudiadas, en el 70% de ellas se constató baja incorporación de calcio (Cairo et al., 2017), concluyendo que el aporte de calcio en las dosis explicadas con anterioridad disminuye la preeclampsia e hipertensión en especial en poblaciones de alto riesgo de preeclampsia (Souza et al., 2014),

La evidencia de los beneficios de la suplementación con calcio según otros autores no es concluyente en mujeres con una ingesta adecuada de alimentos, aunque existen muchos artículos que muestran la importancia de los niveles de calcio en la dieta, independientemente que los estudios en embarazadas con ingestas altas de Ca (1200 mg/d), no mostraron una reducción significativa del riesgo de preeclampsia (Hofmeyr et al., 2019).

La incorporación de la aspirina (AAS) ha sido bastante debatida. Los datos primarios en el año 1985 mostraron la inicial prueba de que el AAS a bajas dosis alcanzaría aplazar los indicios de la preeclampsia, donde transitaron más de 30 años hasta que monumentales ensayos controlados con placebo consiguieron certificar la utilidad terapéutica de la aspirina para prevenir la enfermedad hipertensiva en embarazos de elevado riesgo (Quitterer & AbdAlla, 2021).

Según las investigaciones clínicas accesibles en la actualidad, el AAS en dosis bajas de 80 a 150 mg/día iniciada a las 11 semanas de gestación minimizaría el riesgo de preeclampsia. Tan et al., 2018 plantea sin embargo que, en

gestaciones entre 11 a 13 semanas de embarazo identificados a través de cribado con factores de riesgos maternos y biomarcadores de alto riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo, la administración del ácido acetil salicílico (aspirina 150 mg/día) a partir de las 11 hasta la semana 36 reduce significativamente la tasa de preeclampsia temprana con parto antes de las 32 semanas en un 90 % y en un 60 % previo a las 37 semanas (Tan et al., 2018).

En la prevención de la PE y la restricción del crecimiento fetal (RCIU) mediante el uso de ácido acetilsalicílico a inicios de la gestación está determinado con un efecto dosis-respuesta. El AAS en bajas dosis administrada antes las 16 semanas de embarazo tiene un impacto significativo sobre el riesgo de preeclampsia, preeclampsia agravada y la RCIU (Roberge et al., 2017).

El mecanismo de acción de la aspirina incluye la inhibición del tromboxano A2 y la agregación plaquetaria. La aspirina inhibe la ciclooxigenasa (COX). Al disminuir el tromboxano (TXA2), modifica la relación PGI2/TXA2, reestableciéndose el balance fisiológico alterado por la invasión trofoblástica fallida (Quitterer & AbdAlla, 2021).

Una vez que se administra en dosis bajas, inhibe selectivamente el tromboxano derivado de las plaquetas mientras tanto se conserva la prostaciclina derivada del endotelio, dado que en la preeclampsia existe un crecimiento de tromboxano A2 y niveles reducidos de prostaciclina (Quitterer & AbdAlla, 2021).

Este desequilibrio de tromboxano A2 ante prostaciclina está presente desde las 13 semanas de embarazo, por consiguiente, muestra el más grande beneficio una vez que empieza a administrar desde las 12 semanas. El incremento de la formación del complejo proteico AT1R-B2R (protein complex formed of AT1R-B2R); además desempeña un papel fundamental en la añadidura plaquetaria disfuncional de las féminas con preeclampsia.

Las plaquetas reclusas de pacientes con embarazos complejos por preeclampsia presentan hipersensibilidad a la angiotensina II y el crecimiento de la heteromerización AT1R-B2R explica la hipersensibilidad de las plaquetas a la angiotensina II (Quitterer & AbdAlla, 2021). Además, la funcionalidad potenciadora de la añadidura plaquetaria de la señalización estimulada por la angiotensina II AT1R (angiotensin II receptor type 1) está bien documentada tanto in vitro como in vivo (Quitterer & AbdAlla, 2021).

Varios estudios del ácido acetil salicílico (AAS) en gestantes con alto riesgo de enfermedad hipertensiva han demostrado que su eficacia depende en gran medida de la edad gestacional al inicio del tratamiento. Estas investigaciones muestran que comenzar el tratamiento previo a las 16 semanas del embarazo reduce el riesgo de preeclampsia (PE) hasta en un 50%. La evidencia científica sigue demostrando los beneficios significativos en el uso de dosis bajas de AAS para prevenir la PE en pacientes con alto riesgo de la misma (Cadavid, 2017).

Contraindicaciones del tratamiento con AAS (Protocolo medicina maternofetal):

- Alergia o hipersensibilidad a salicilatos o antiinflamatorios no esteroideos.
- Antecedente de hemorragia disgestiva
- Asma grave o asma inducido por salicilatos.
- Diátesis hemorrágica.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Trastornos de la coagulación.
- Úlcera gastroduodenal crónica.

La reducción de la PE, la morbilidad grave y la mortalidad materna respaldan los suplementos de calcio (Ca) durante el embarazo en mujeres con baja ingesta de alimentos (Cairo et al., 2017).

Resistencia a la insulina (RI) y Preeclampsia

La insulina se incrementa durante la gestación, llegando a su cúspide en el tercer trimestre, normalizando sus niveles tras el parto, y está asociado con variaciones de las concentraciones hormonales de estrógenos, progesterona, lactógeno placentario humano, y cortisol. El aumento de la RI se atribuye a diversos mecanismos como la activación del sistema nervioso simpático, retención de sodio a nivel renal, incremento del ion calcio intracelular y disfunción endotelial (Psoinos et al., 2021).

La hiperinsulinemia fomenta la descarga de ácidos grasos libres por parte del adipocito y su siguiente transformación a LDL oxidada, lo cual beneficia el crecimiento del estrés oxidativo, quien está vinculada y conectada con la inactivación del óxido nítrico (ON) y la disfunción endotelial. De igual manera, el tejido adiposo visceral reacciona a la descarga de una secuencia de citoquinas proinflamatorias, como es la situación del componente de necrosis tumoral alfa y la interleucina-6 (Psoinos et al., 2021), quienes favorecen paralelamente la disfunción endotelial (Acevedo et al., 2012).

Se demostró que las gestantes preeclámpticas muestran elevadas concentraciones de estas citoquinas y proteína C reactiva, marcadores que además se han descrito en pacientes con patologías cardiovasculares en relación con la RI (Acevedo et al., 2012).

Durante la gestación normalmente hay un crecimiento de las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y ácidos grasos libres. Las propiedades anómalas de los lípidos en la RI permanecen acentuadas en féminas con antecedentes de preeclampsia, hipertensión gestacional o con trastornos hipertensivos del embarazo (Psoinos et al., 2021).

Ciertas investigaciones advierten que dichos niveles de colesterol se hallan mayormente

elevados con anterioridad o en las primeras doce semanas del embarazo y son predictores del incremento de PE (Solomon & Seely, 2001).

Análisis e indagaciones semejantes corroboran niveles más elevados de colesterol en la fase temprana del tercer trimestre del embarazo, en gestantes que ulteriormente se diagnostican con preeclampsia o hipertensión gestacional, comparativamente con las embarazadas normotensas (Lampinen et al., 2008) (Figura 3).

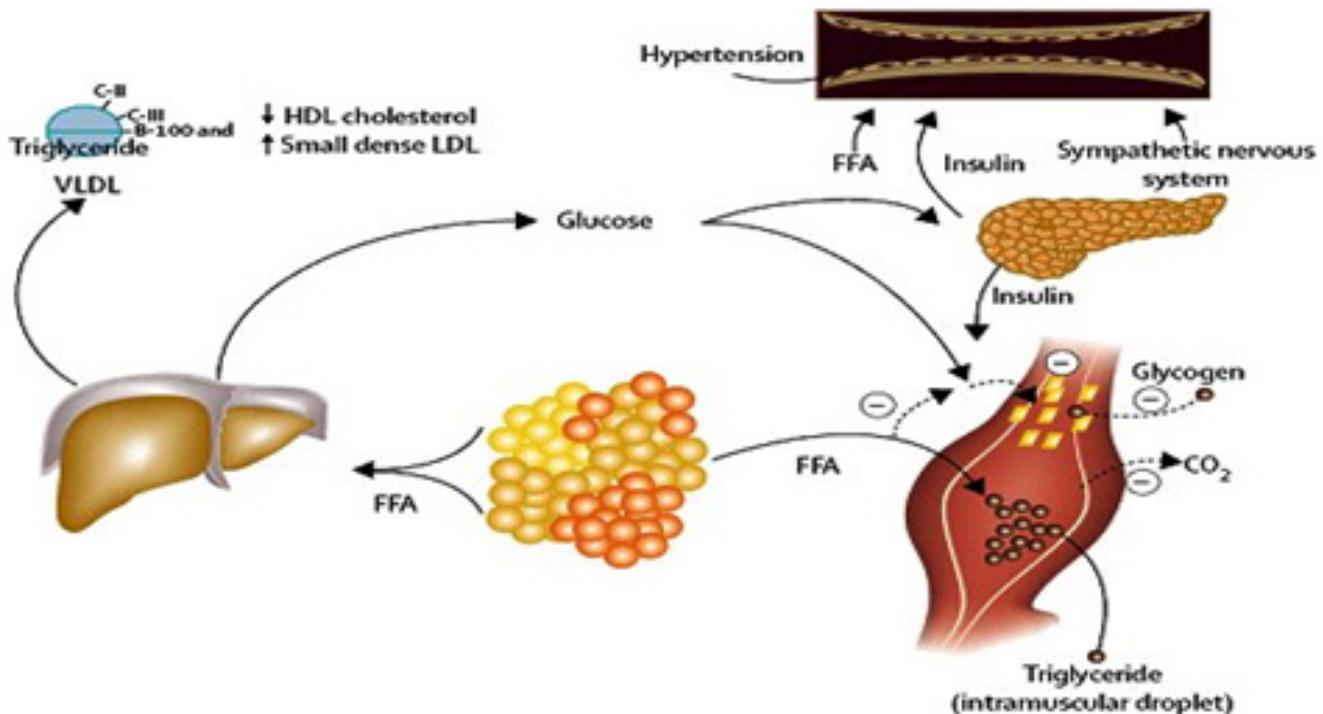


Figura 3. Mecanismo de la resistencia insulínica, hipertensión arterial y síndrome metabólico.

Fuente: Acevedo (2006).

Magnesio e hipertensión

El magnesio (Mg) impacta directamente en la tensión arterial, al ajustar el tono y la reactividad vascular. El magnesio modifica el tono vascular por medio de la regulación del endotelio y las funcionalidades de las células del músculo liso, junto con un papel fundamental en la vía típica de liberación de óxido nítrico. Los experimentos en animales además han mostrado una más grande producción de prostaciclina y óxido nítrico por magnesio, promoviendo la vasodilatación libre del endotelio y dependiente del endotelio (Quiñones, 2019).

Uno de los mecanismos por los cuales el magnesio disminuye la presión arterial es actuando como un bloqueador natural del canal de calcio. La deficiencia de magnesio en la gestación se asocia con los trastornos hipertensivos del embarazo, así como el parto pretérmino en la gestante y crecimiento deficiente de los órganos fetales durante el primer trimestre, especialmente del sistema vascular. En general, esto resulta en una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y bajo peso al nacer en el recién nacido (Beluska-Turkan et al., 2019).

Este impacto mimético del magnesio genera la producción de prostaciclina vasodilatadora y óxido nítrico. El magnesio compite con el sodio por los sitios de alianza en las células del músculo liso

vascular, se une al potasio de forma cooperativa, optimización la disfunción endotelial en pacientes hipertensos y diabéticos, reduce el calcio y el sodio intracelular y disminuye la presión arterial, además disminuye la excitabilidad nerviosa y muscular, estabiliza la conductividad cardíaca e influye en la transmisión neuroquímica, y además perjudica los niveles circulantes de norepinefrina y la síntesis de serotonina (Ramos, 2019).

Procede como antagonista de los canales del calcio (Ca), estimulando a su vez la elaboración de prostaciclina y óxido nítrico (vasodilatadores), afectando directamente la respuesta de los vasos sanguíneos a los agonistas vasoactivos. Diferentes estudios confirman una conexión inversa entre la tensión arterial y los niveles de magnesio sérico, mostrando que la suplementación con magnesio durante el embarazo puede mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la resistencia a la insulina en mujeres con diabetes gestacional, ya que influye en la homeostasis de la glucosa e insulina (Beluska-Turkan et al., 2019).

Altura sobre el nivel del mar y preeclampsia

En la elevación, el flujo sanguíneo uterino y el peso al nacer se reducen significativamente y la aparición de preeclampsia se incrementa. Como es conocido en las investigaciones científicas el retardo del crecimiento intrauterino y la preeclampsia caracterizan por una invasión y remodelamiento de las arterias espirales menor. Los valores de la presión de oxígeno (pO_2) arterial normal es 85 a 100 mmHg y la pO_2 venosa uterina (40 mmHg) (Tinoco-Solórzano et al., 2021).

La pO_2 de la vena umbilical es 30 a 35 mmHg y de la arteria umbilical 10 a 15 mmHg (todos estos a nivel de mar). Bajo un ambiente de oxígeno (O_2), una vez que hay buena disociación de este, la placenta preserva un gradiente estable de anhídrido carbónico ($pCO_2 = 10$ mmHg), lo que salvaguarda al feto de los cambios maternos del ión hidrógeno) y, así, conserva un ambiente

idóneo de oxigenación del feto (Tinoco-Solórzano et al., 2021).

Existiendo además un crecimiento de la ventilación materna durante la gestación e incrementando la sustracción de O_2 por el feto, aunque este gasto de O_2 se mantiene estable (Chirinos 1995). El feto debería evadir tanto una pO_2 alta como una pCO_2 bastante baja, puesto que la pO_2 alta ocasiona un descenso en la resistencia vascular pulmonar y el bloqueo del ducto arterioso. Las fémoras que residen en las elevaciones las tensiones en el cordón umbilical arterial y venoso son equivalentes a las que habitan a nivel del mar (Zegarra, 2016). Sin embargo, existe ligera disminución de la pCO_2 por una leve hiperventilación materna (Hornbein & Schoene, 2001).

La respuesta fetal en estas grandes alturas (hipoxia) se basa en el incremento del hematocrito (2 a 3% mayor), debido al incremento de la hemoglobina fetal y de la eritropoyetina en sangre del cordón (Tinoco-Solórzano et al., 2021).

En investigaciones realizadas en placentas de gestantes que vivían por encima de los 3000 metros y comparándolas con las del nivel del mar se demostró que las terminales deciduales de las arterias uteroplacentarias en elevación tenían ocho veces la probabilidad de estar remodeladas, encontrándose, más del doble de arterias uteroplacentarias (Zamudio et al., 1995); así como más grande su densidad capilar; donde su caracterización estaban dadas por: un crecimiento de la vascularización vellosa, adelgazamiento de las membranas vellosas, proliferación del citotrofoblasto veloso y menor depósito de fibrina perisincitial (Zegarra, 2016).

De esta manera podemos plantear que dos componentes describen el decrecimiento del flujo en las elevaciones (Zamudio, 2003):

- Se reduce el crecimiento de volumen de sangre materno por menor dilatación de las arterias uterinas y fracasa la redistribución conveniente del flujo de sangre a la circulación

uteroplacentaria, por variación de la placentación. Demostrándose que la hipoxia genera una placentación más superficial e incrementa la resistencia vascular, como ocurre en la preeclampsia (Tinoco-Solórzano et al., 2021).

La altitud es un laboratorio natural en un medio ambiente donde predomine la hipoxia, en el cual la placenta es susceptible a un incremento y crecimiento de su grosor con el objetivo de mejorar la circulación fetoplacentaria. De esta forma en las pacientes gravídicas con hipoxia crónica debido a su residencia en altitudes prominentes el componente inducido por hipoxia tipo 1-alfa (HIF 1-alfa) está enormemente expresado (Tal, 2012), preservando un trofoblasto de fenotipo proliferativo, que crea una placenta enorme tanto en el peso como en su tamaño, imposibilitando la diferenciación hacia su fenotipo invasivo, determinando que los vasos sanguíneos maternos conserven sus características de contracción. Además, se incrementa la masa de eritrocitos con un descenso del volumen plasmático causando hemoconcentración e hiperviscosidad, y en efecto un decrecimiento en el flujo sanguíneo fetoplacentario llegando a crear una preeclampsia (Zegarra, 2016).

Cambios en el sistema cardiovascular y preclampsia

La gestación induce a cambios fisiológicos en el aparato cardiovascular materno, cambios estructurales y hemodinámicos para consumir con las solicitudes metabólicas asegurando una adecuada circulación placentaria, por consiguiente, el óptimo desarrollo e incremento fetal (De Miguel, 2018). Dichos buscan promover que el embarazo avance sin alteraciones fetales durante su desarrollo (Sanghavi & Rutherford, 2014).

De lo antes mencionado, se derivan en adaptaciones desde el punto de vista hemodinámico de esencial trascendencia en los desenlaces maternos y fetales (Soma-Pillay et al., 2016). El descenso de la resistencia vascular

periférica (RVP) derivada de la vasodilatación ocasionada por el incremento del óxido nítrico (ON) y el impacto de la progesterona a nivel muscular; estimularían el engranaje de compensación en el sistema renina – angiotensina – aldosterona para asegurar de esta manera una idónea perfusión tisular (Sanghavi & Rutherford, 2014).

En cuanto al equilibrio hidrosalino, el volumen plasmático (VP) se incrementa entre un 40% a 50% (Figura 1), con un aumento en la frecuencia cardíaca materna y una disminución de la RVP con el respectivo incremento del gasto cardíaco hasta un 50% en la semana 24 de gestación (Iacobaeus et al., 2018).

Durante la quinta semana se genera una vasodilatación sistémica que precede a la circulación útero placentaria concurriendo con el primer latido cardíaco fetal a los 21 días posfecundación. La vasodilatación renal se incrementa en un 50 %, lo que reduce los azoados en sangre. Este incremento se relaciona con el crecimiento hormonal estrogénico, de progesterona, y relaxina (Encalada, 2021).

La resistencia vascular periférica (RVP) en el primer semestre se reduce de 35 al 40% si se compara con los niveles anteriores al embarazo, llegando a valores mínimo a lo largo de la mitad del segundo trimestre. Esta se reduce debido a que la viscosidad y la sensibilidad a la angiotensina disminuyen de igual manera (Perry et al., 2018).

El gasto cardíaco (GC) se incrementa de 30 a 50 % a lo largo de todo el embarazo, con su pico más alto alrededor de las 24 semanas incrementando un 45 % permanece alto hasta las 30 semanas aproximadamente, una vez que se reduce es por la sensibilidad a la postura por compresión de la vena cava, reduciendo principalmente en la postura de decúbito supino y decúbito lateral derecho. En el embarazo múltiple se incrementa hasta 15 % más comparativamente con un embarazo exclusivo (Perry et al., 2018; Carrillo-Mora et al., 2021).

Investigaciones ecocardiográficas de embarazos en curso normal sin complicaciones evidencian un crecimiento significativo en la masa ventricular izquierda y la remodelación con disfunción diastólica vinculada en una proporción pequeña, aunque significativa de mujeres con embarazos a término, cada una de las cuales revierten a la normalidad a partir del parto (Melchiorre et al., 2016). Por ello, el embarazo ha sido descrito como una prueba de esfuerzo que desenmascara a las féminas que poseen escasa reserva cardiovascular o de disfunción (Tooher et al., 2017) (Figuras 4 y 5).

Ridder et al. (2019), finalmente consideran que *“la frecuencia cardíaca es directamente proporcional al gasto cardíaco, por consiguiente, la frecuencia cardíaca se incrementará hasta 20 latidos más de lo común, incrementando su volumen corriente, llegando a su grado más alto al segundo y tercer trimestre, lo que representa un 20 a 25% de crecimiento en interacción a las cifras antes del embarazo.*

Sin embargo, está comprobado que la función del sistema cardiovascular a inicios de la preeclampsia se ve deteriorado de manera significativa, como, por ejemplo: geometría ventricular anormal, un menor gasto cardíaco, y disfunción diastólica. La enfermedad hipertensiva del embarazo severa está estrechamente relacionada con un peor perfil cardiovascular, que a su vez se presenta con mayores tasas de periparto grave y complicaciones, como el edema pulmonar. Consecuentemente esta función cardiovascular anormal persistirá incluso después de la PE, donde la incidencia de desarrollo de hipertensión arterial crónica (HTAc) posparto más significativa después de la PE que posterior a un embarazo que ha cursado con tensiones arteriales normales, donde las tasas de HTAc al año del período post alcanza el 30%. La funcionalidad y el desarrollo celular de la placenta son controlados por la perfusión cardiovascular uterina a nivel local y sistémico materno. El papel clave de la placenta y sus elementos de eliminación en la génesis de la disfunción endotelial materna en la gestación es evidente e inequívoco. No obstante, la predisposición de las gestantes con disfunción cardiovascular de evolucionar a la PE, el progreso de disfunción cardiovascular anticipado a esta patología, el predominio e influencia de signos/biología cardiovascular de exposición y manifestación; así como, los peligros para la salud cardiovascular de largo alcance desde el parto, avalan la aseveración de que la PE puede ser un desorden cardiovascular precedente”. (pp.6-8)

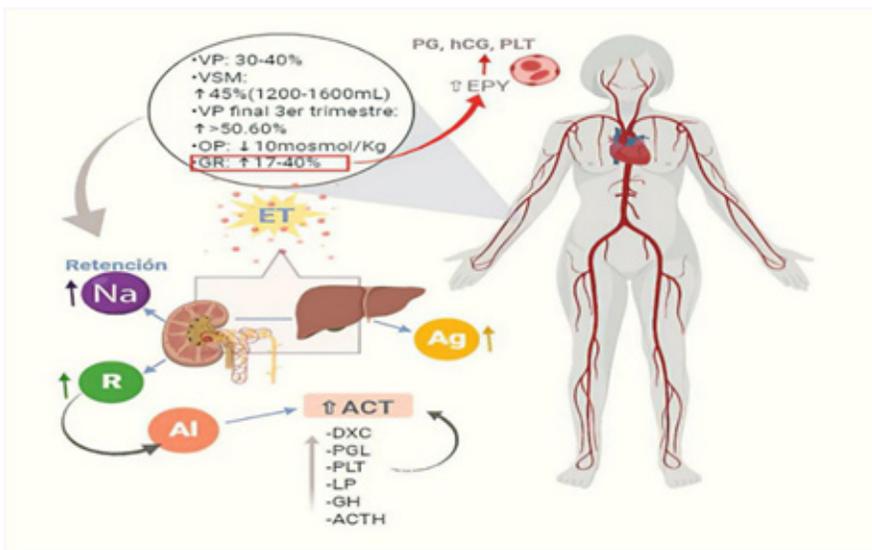


Figura 4. Mecanismos del aumento de la volemia en el embarazo.

Fuente: Manzur-Jattin et al. (2020).

VP: Volumen Plasmático/**VSM:** Volumen Sanguíneo Materno/**GR:** Glóbulos Rojos/**GC:** Gasto Cardíaco
OP: Osmolalidad Plasmática/ **DXC:** Desoxicorticosterona/**PGL:** Prostaglandinas/ **PLT:** Prolactina
LP: Lactógeno Placentario/ **PLT:** Prolactina/ **GH:** Hormona Del Crecimiento/ **PG:** Progesterona
ACTH: Adrenocorticotropina/ **EPY:** Eritropoyesis/ **R:** Renina/**Ag:** Angiotensinógeno/ **ET:** Estrógenos
Na: Sodio/**ACT:** Agua Corporal Total/ **AI:** Aldosterona/**hCG:** hormona gonadotropina coriónica

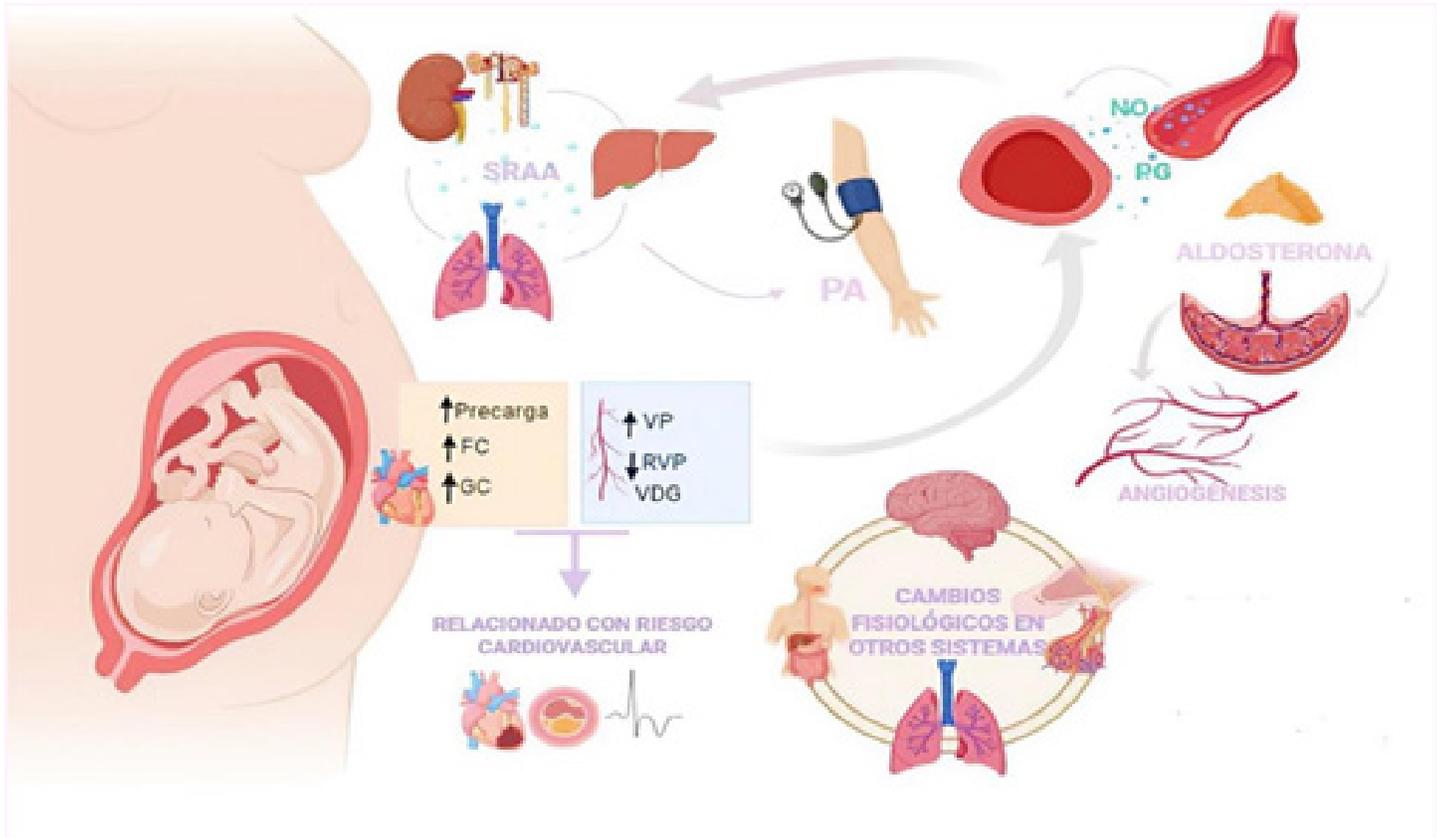


Figura 5. Cambios fisiológicos cardiovasculares durante el embarazo.

Fuente: Manzur-Jattin et al. (2020).

FC: Frecuencia cardíaca/**GC:** Gasto cardíaco/**VP:** Volumen plasmático/ **PG:** Progesterona

RVP: Resistencia vascular periférica/**PA:** Presión arterial/**NO:** Óxido nítrico endotelial/**SRAA:** Sistema Renina Angiotensina Aldosterona/**VDG:** Vasodilatación Generalizada

1.4. Cambios morfológicos renales en la preclampsia

El riñón es uno de los órganos más investigado en la EHE. El cambio patológico inicial ocurre en el endotelio. Estos cambios anormales encontrados en el glomérulo en casos fatales de eclampsia fueron reconocidos por primera vez en el año 1918 por Lohlein donde ocurre una endoteliosis glomerulocapilar que es evidentemente característica (Choscó, 2020).

Los cambios histopatológicos en el riñón que se describen clásicamente en la enfermedad hipertensiva del embarazo son la enfermedad endotelial glomerular, que consiste en células endoteliales vacuoladas

e inflamadas con fibrillas, células mesangiales con presencia de edemas, depósitos subendoteliales de proteínas reabsorbidas del filtrado glomerular. La proteinuria en la preeclampsia no es selectiva porque aumenta la permeabilidad tubular de la mayoría de las proteínas de alto peso molecular (albúmina, globulina, transferrina y hemoglobina). El calcio urinario se reduce al aumentar la absorción de calcio tubular (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

En mujeres con EHE, la constricción del espacio intravascular es secundaria al vasoespasmo y agrava la retención renal de sodio y agua (Svenningsen et al., 2013). Los aumentos normales del flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y las reducciones esperadas de la creatinina sérica pueden no ocurrir en mujeres con preeclampsia, especialmente si esta patología es grave. La preeclampsia con síntomas severos puede incluir disfunción renal aguda como parte del espectro clínico. La oliguria grave es el resultado del vasoespasmo intrarrenal, que reduce la tasa de filtración glomerular en aproximadamente en un 25 % (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

La oliguria transitoria (menos de 100 ml en 4 horas) es frecuente en estas pacientes al momento del parto o en las primeras 24 horas posteriores al parto. Los niveles de ácido úrico en plasma generalmente aumentan al final de la gestación, lo que se cree que se debe al aumento de la producción fetal y placentaria, o a ambos, a la disminución de la unión a la albúmina y al descenso del aclaramiento de ácido úrico (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

En la EHE, los niveles séricos de ácido úrico aumentan más rápidamente. La explicación más comúnmente aceptada para la hiperuricemia en la preeclampsia es una mayor producción, así como una mayor absorción y excreción de ácido úrico en el túbulo proximal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

Se han encontrado, depósitos de inmunoglobulinas como: IgA, IgM e IgG, sin embargo, no existen modificaciones en la arquitectura de la médula renal. La afectación del glomérulo es reversible en el puerperio, si se efectuara una biopsia verificación entre las cinco y diez semanas postparto. A nivel en los túbulos son menos frecuentes: hay dilatación de los túbulos proximales con disminución del epitelio, necrosis tubular y dilatación del aparato yuxtglomerular (Löhlein, 1918).

Se formarán depósitos hialinos en los túbulos renales causando necrosis del Asa de Henle según los niveles de hiperuricemia y en los que presentan depósitos de grasa se presenta proteinuria de alto peso molecular. Alrededor del 25% de las multíparas con EHE es posible constatar endoteliosis glomerular, un 13% presentarán enfermedad renal crónica asociada a la Preeclampsia y 10% histológicamente serán normales (Fisher et al., 1981).

La disrupción renal es un hallazgo prácticamente constante en las gestantes preeclámpticas. Los cambios renales yuxtglomerulares anatómicos incluyen (Álvarez et al., 2018):

- Arteriopatía aferente.
- Atrofia mácula densa.
- Glomérulo endoteliosis.
- Hiperplasia.
- Hipertrofia glomerular.

Otras investigaciones demuestran nefropatías mesangiales en el 65% de las pacientes con primer embarazo y en el 60% de las multíparas (Macaluso, 2009). La depuración de la creatinina nos muestra cómo se encuentra el flujo útero-placentario y el crecimiento fetal ya que es el incremento de prostaglandinas a nivel local lo que avala esto, generando un crecimiento en el primer trimestre de la gestación normal de la tasa

de filtración glomerular y del flujo plasmático renal, como mecanismo de autorregulación (Choscó, 2020).

Las elevaciones alcanzan su clímax en el segundo trimestre, pero bajan gradualmente, permaneciendo uniformes en el tercer trimestre (Macaluso, 2009). A lo largo de la gestación se producen diferentes modificaciones fisiológicas en la mayor parte de los sistemas, siendo de enorme efecto las transformaciones hemodinámicas a nivel renal. Se muestra crecimiento del volumen sanguíneo, disminución de la resistencia vascular sistémica (aumento de los niveles sistémicos de vasodilatadores con resistencia relativa a vasoconstrictores) e incremento del gasto cardíaco; asimismo, se evidencia generalmente una disminución de la tensión arterial (PA) sistémica (Hui & Hladunewich, 2019, Gonzalez et al., 2019).

Los efectos como la relajación del músculo liso gracias a la progesterona asociado con la compresión mecánica por el útero en aumento a medida que aumenta la edad gestacional, tienen la posibilidad de provocar retención urinaria en el sistema colector, y consecuente una hidronefrosis fisiológica a lo largo de la gestación. Sin embargo, la tasa de filtrado glomerular se incrementa alrededor del 50 %, lo cual se traduce en una hiperfiltración que resulta en un descenso de la creatinina sérica cuyos valores clásicos oscilan entre 0.4 a 0.6 mg/dL durante el embarazo (Rojas Cantillo & Cantillo, 2015).

Gracias a este estado de hiperfiltración, el valor de la excreción significativa de proteínas es el que supera los 300 miligramo en 24 horas: el doble del límite preeminente habitual en un adulto sano) (Hui & Hladunewich, 2019) (Figura 6).

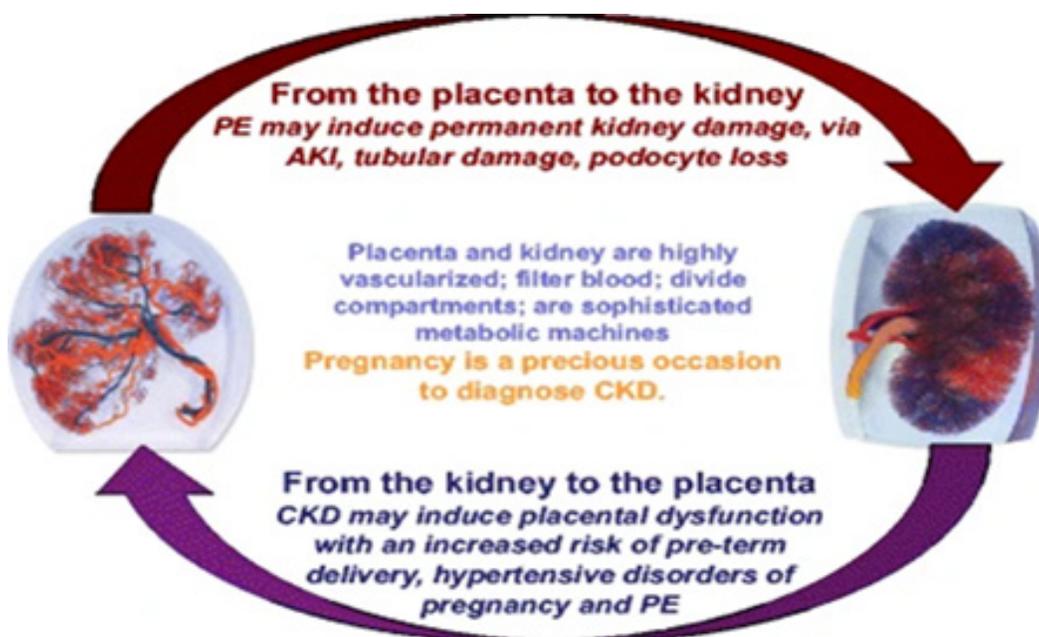


Figura 6. Embarazo y función renal.

Fuente: Marín (2019).

(A): de la placenta al riñón): la preeclampsia puede originar daño renal permanente, ya que puede ser responsable de Injuria Renal Aguda, daño tubular y pérdida de podocitos.

(B): del riñón a la placenta): la ERC puede inducir insuficiencia placentaria, aumenta el riesgo de parto pretérmino, patologías hipertensivas y Preeclampsia Eclámpsia.

PE: Preeclampsia/ AKI: Daño renal agudo/ERC: Enfermedad renal crónica

Flujometría doppler de la arteria oftálmica y preclampsia

Evidentemente la placenta se estima como el objetivo más revelador para la imagen vascular y de esta manera determinar el riego de preclampsia, sin embargo, es absolutamente menos asequible para la imagen de alta resolución de su vascularización que el ojo, ya que la placenta está mal colocada para las imágenes de excelente resolución de rutina, el ojo es superficial, tiene una rica vasculatura retiniana y coroidea, obtención imágenes de forma no invasiva con detalles casi microscópicos, incluso la microvasculatura retiniana puede observarse de manera óptica (Onwudiegwu, et al., 2020).

La técnica de velocimetría doppler es reproducible para valorar y evaluar la arteria oftálmica logrando usar un estudio unilateral en sus índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR). La vascularización cerebral, está estructurada desde dos sistemas vasculares: uno anterior, que correspondiente al sistema carotídeo, y el posterior, que es el sistema vertebral. Los dos llegan a partir del cuello y atraviesan la base del cráneo, donde se anastomosan conformando el Polígono de Willis ubicado en la base del cerebro por delante del tronco cerebral y por detrás del quiasma óptico (Oviedo et al., 2016).

La arteria oftálmica constituye el principal aporte vascular de las estructuras de la órbita, y contribuye a su vez a la irrigación de diversos territorios de la fosa nasal y de los senos paranasales, irriga del bulbo ocular y las formaciones orbitarias. Es rama de la carótida interna. Los cambios fisiológicos en la circulación cerebral en la en pacientes embarazadas fueron descritos gracias a la implementación de la ecografía doppler transcraneal (Oviedo et al., 2016), donde sus primeras publicaciones ocurrieron a final de la década de los ochenta, una vez que se describieron los patrones de normalidad de

los vasos arteriales y venosos, trasladando el análisis hacia la arteria oftálmica en pacientes con preeclampsia, donde se evidenció la caída de los índices de pulsatilidad (IP) en el territorio ocular (Silverman et al., 2020).

Más adelante, diversos investigadores publicaron, confirmando la presencia de signos de vasodilatación en la arteria oftálmica y central de la retina asociado a hipoperfusión orbital en los casos de PE. La onda de la arteria oftálmica se caracteriza por ser una onda monofásica que muestra ascenso sistólico veloz con la presencia de un primer pico afilado nombrado como (PVS) seguido de un descenso lento hacia la diástole demostrando en medio de las incisuras proto y meso diastólica el segundo pico o (PVD) (Moreira et al., 2017).

La onda de flujo en pacientes con preeclampsia severa muestra una altura evidente y manifiesta del segundo pico en meso diástole luego de la incisura proto diastólica, por consiguiente, la arteria oftálmica puede indicar información sobre el estado de las arterias centrales intracraneanas de diminuto calibre que son inaccesibles a las técnicas de examen no invasivos accesibles hoy día (Sarno et al., 2020).

El reconocimiento de estas alteraciones descritas podrían ser un señalizador para eventos cerebro vasculares y hemorragias intracraneanas, que son complicaciones de gravedad de la enfermedad hipertensiva del embarazo, incluso la mayor morbimortalidad materna está relacionada principalmente con estas, asociadas a un incremento en el flujo sanguíneo cerebral, donde la ecografía doppler de la arteria oftálmica identificaría la existencia de una hiperperfusión vascular (Silverman et al., 2020), concluyendo de lo antes expuesto que, las pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo, sobre todo aquellas con diagnóstico de preeclampsia se vera, muestran una disminución de los índices de resistencia y pulsatilidad con modificación de la amplitud de la onda por descenso de P1 y

ascenso marcado de P2, que se refleja por la aparición de una joroba diastólica (JD) (Moreira et al., 2018).

El análisis Doppler de las arterias oftálmicas tiene una sensibilidad y especificidad semejantes a índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, presenta buena reproductibilidad, es aplicable en medios con recursos limitados, no se ve limitado por la anatomía en las pacientes obesas por la presencia del tejido adiposo o el útero grávido, por lo cual es una excelente opción como predictor de PE de instauración temprana (Kalafat et al., 2018) (Figuras 7 y 8).

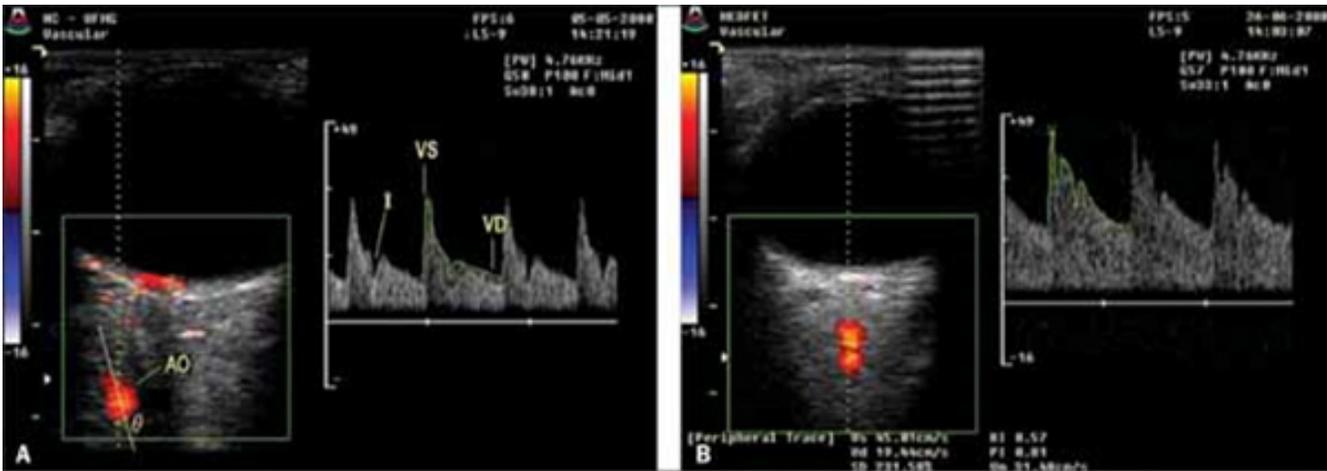


Figura 7. Flujiometría doppler de la arteria oftálmica en gestante normotensa (A) y una portadora de preclampsia (B).

Fuente: Brandão et al. (2012).

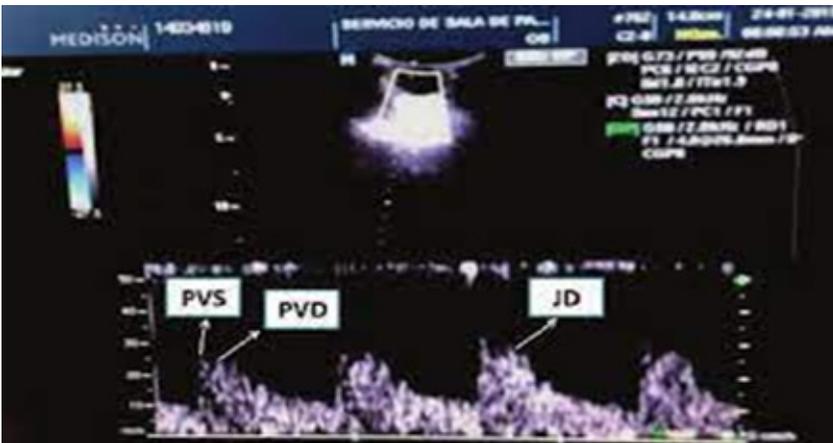


Figura 8. Flujiometría doppler de la arteria oftálmica: Onda doppler en embarazadas con preclampsia severa

Fuente: Oviedo et al. (2016).

PVS: Pico de velocidad sistólico/**PVD:** Pico de velocidad diastólico/**JD:** Joroba diastólica.

1.5. Formas atípicas de preclampsia

El concepto de preeclampsia atípica implica una presentación clínica incompleta de la patología. Sibai & Stella (2009), proponen el término de preeclampsia atípica comprende 4 conjuntos:

- Hipertensión gestacional sin la presencia de proteinuria, con signos sugerentes de microangiopatía o hemólisis severa.
- Pacientes con cifras tensionales normales, presencia de proteinuria a lo largo de la gestación, con indicios o signos de laboratorio sugerentes de microangiopatía o hemólisis.
- Preeclampsia, eclampsia o HELLP que aparecen posterior a las 48 horas postparto.
- Preeclampsia o eclampsia previa a las veinte semanas de gestación: En el entorno de este se han postulado 3 relevantes premisas: en primer lugar, una patología renal subyacente, en segundo lugar, la presencia de embarazo molar parcial con triploidía fetal y por último un síndrome antifosfolipídico, que junto al lupus eritematoso sistémico son patologías que tienen que tenerse presente, por su sociedad con la anemia hemolítica, trombocitopenia y microangiopatías (Tanaka et al., 2015; Morton, 2016).

Investigadores como Sibai han descrito formas atípicas de preeclampsia, cuyo cuadro inicial diagnosticado como colecistitis, pancreatitis, anemia hemolítica microangiopática u otros trastornos abdominales, y han llevado a la muerte a gestantes con hipertensión mínima o ausente inicialmente. Constituyen formas atípicas de preeclampsia el dolor en flanco u hombro, íctero, hemorragia gastrointestinal, gingivorragia y edema, el cual aparece en el 50-80 % de las mujeres normotensas. Edemas generalizados sin hipertensión, ni proteinuria con una ganancia gradual de peso materno que está relacionado con la obtención de RN más grandes (Sáez, 2012).

Hoy día hay evidencia científica de aparición de EHE, incluyendo el HELLP síndrome en casos antes de la primera mitad del embarazo, describiéndose en embarazos molares o degeneración hidrópica de la placenta. Referente a la preeclampsia (PE) y la patología molar. En esta entidad se manifiestan signos de

patología hipertensiva. La preeclampsia severa y la eclampsia se presentan usualmente en los embarazos molares gigantes. La predilección por la PE se explica por la masa trofoblástica que expulsa componentes antiangiogénicos que estimulan la lesión endotelial (Cunningham et al., 2021).

Otros autores reportan la agrupación de mola con la eclampsia (Selamé et al., 2017).

Proteinuria y microalbuminuria en la Preeclampsia

Durante el embarazo, desde el punto de vista conceptual, la proteinuria se define como la existencia de más de 300 miligramos de proteínas en la orina de veinticuatro horas (Aita et al., 2009). Es fundamental conocer que la proteinuria se incrementa en la gestación, ya que existe un incremento de la tasa de filtración glomerular, unido a una disminución de la tasa de reabsorción tubular, lo cual permite una mayor eliminación de proteínas. La proteinuria negativa en el embarazo: ≤ 300 miligramos en la orina de 24 horas (Tranquilli et al., 2014). La proteinuria relacionada a la preeclampsia se debe al edema de la célula endotelial y a la disrupción del endotelio fenestrado en el podocito renal (Zhao et al., 2009).

La microalbuminuria constituye un marcador de disfunción vascular generalizado, empleada durante el embarazo, ya que la preeclampsia es una patología endotelial sistémica. Adicionalmente se le estima como un componente de predicción sin dependencia para el riesgo incrementado relacionado con la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con patologías crónicas, como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (Solomon & Greene, 2015).

Es indicador de patología subclínica cardiovascular, renal, disfunción endotelial, diabetes mellitus, hipertensión arterial y preeclampsia. En pacientes que necesitan cuidados intensivos constituye un componente de predicción de insuficiencia respiratoria y daño multiorgánico, incluso es eficaz para el pronóstico del tromboembolismo venoso (Jaimes et al., 2014).

CAPÍTULO II.

Etiopatogenia y la fisiopatología de la preclampsia



2.1. Teorías sobre la etiopatogenia y la fisiopatología

La causa primaria de la Enfermedad hipertensiva en el embarazo (EHE) es desconocida. Puede aparecer en embarazos abdominales y en la Enfermedad trofoblástica gestacional (ETG), concluyendo que no se requiere útero ni feto para su manifestación. En la etiopatogenia de esta entidad multisistémica se han involucrado diversos aspectos de diversa complejidad que han contribuido a definirla como la enfermedad de las teorías, reflejando así la confusión que circunda su origen y patogénesis. En la actualidad cuatro de estas sobresalen: isquemia placentaria, estrés oxidativo, metabolismo lipídico, inaptabilidad inmunológica y factores genéticos (San Juan-Reyes et al., 2020).

La evidencia de inflamación materna, que se manifiesta en embarazos normales a término, son excesivos en la preeclampsia. Se ha postulado la premisa de que los desechos de sincitiotrofoblasto que se encuentran circulantes favorecen a la inflamación materna y varias de las manifestaciones del síndrome materno (Redman & Sargent, 2005; Germain et al., 2007).

El ADN libre de las células placentarias liberado a la circulación materna podría ejercer un papel en la conducción de la respuesta inflamatoria sistémica de la preeclampsia (Hartley et al., 2015). En la hipoxia placentaria se incrementa la necrosis a este nivel; al igual que la apoptosis, lo cual libera ADN independiente de células a la circulación materna. Después de las 16 semanas de embarazo, las gestantes con preeclampsia tienen concentraciones más elevados de este ADN de células trofoblásticas, con un intenso crecimiento veintiún días previos a las manifestaciones clínicas de esta entidad sistémica (Levine et al., 2004).

El crecimiento del ADN fetal libre de células se correlaciona con el crecimiento de sFlt1, y las micropartículas sincitiales que transportan el ADN fetal independiente de células permanecen

cargadas con sFlt1 y otras proteínas sincitiales tóxicas. Es factible que el estado inflamatorio además logre incrementar la sensibilidad del endotelio vascular a componentes tóxicos como sFlt1 y sEng (Rajakumar et al., 2012; Tannetta et al., 2013).

2.1.1. Placentación anormal

Uno de los factores esenciales es el desarrollo anormal de la placenta, ocasionándose una placentación anormal en la que no se desarrollan los canales largos y tortuosos donde se transporta gran cantidad de sangre al espacio intervelloso, producto a una invasión inapropiada del trofoblasto en las arterias espirales maternas. Solo a nivel de la porción decidua de los vasos y los vasos del miometrio ocurrirán cambios normales. Existe una inhibición de la segunda onda de migración trofoblástica endovascular en los segmentos miometriales de las arterias uterinas llevando a un descenso del riego útero-placentario requerido en etapas posteriores del embarazo (Han, et al., 2020).

Las razones de la preeclampsia siguen siendo uno de los monumentales misterios en la actualidad. Se considera que este síndrome transcurre en dos fases con placentación anormal que conduce a una respuesta inflamatoria en la gestante. Zonas concretas de la placenta poseen propiedades patológicas diversas. A lo largo del embarazo en curso normal, los citotrofoblastos emigran de las vellosidades coriónicas e irrumpen el útero, alcanzando el tercio interno miometrial. Este proceso inusual se hace todavía más excepcional debido a que las células a nivel placentario son hemialogénicas y coexpresan los genomas materno y paterno (Fischer, 2015).

Los citotrofoblastos irrumpen profundamente las arterias espirales en la pared del útero. Los citotrofoblastos ascienden por dichos vasos y reemplazan, de forma retrógrada, el revestimiento endotelial materno, insertándose en medio de las células del músculo liso que

conforman la túnica media. Como consecuencia, las arterias espirales alcanzan las características fisiológicas que se necesitan para perfundir correctamente la placenta. Comparativamente, la invasión venosa de la circulación uterina es mínima, aunque suficiente para permitir el retorno venoso. En la enfermedad hipertensiva, la invasión del citotrofoblasto del compartimento uterino intersticial es superficial, aunque no constantemente (Fischer, 2015).

Al mismo tiempo, el trofoblasto endovascular aniquila la capa muscular y las inervaciones autónomas de las arterias espirales; éste y el endotelio de las arterias útero placentarias desprenden Prostaglandinas Vasodilatadoras (PGI₂), que es un eicosanoide poderoso vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria estimuladas por el endotelio (Reyes-Reyes et al., 2018).

Sin embargo, la inhibición y su producción no se incrementa la unión de las plaquetas no estimuladas y otros autacoides vasodilatadores como el Componente Relajante Derivado del Endotelio (EDRF) que crea una relajación idónea del músculo liso vascular y el Óxido Nitroso (NO) conformado desde la L-Arginina, que además inhibe la integración de plaquetas al endotelio e interactúa con la PGI₂ sinérgicamente (Reyes-Reyes et al., 2018).

La secreción del anión superóxido de las células endoteliales vasculares afectadas y los macrófagos conduce a la acumulación de EDRF, que también secretan mediadores vasoconstrictores, como el factor vasoconstrictor derivado del endotelio (EDCF) circulante y los inducidos por ácido araquidónico PGH₂ y TXA₂. La contracción inducida por hipoxia es producto del anión superóxido y la secreción endotelial, que inhibe aún más el EDRF (Reyes-Reyes et al., 2018).

La vía uno de la Endotelina, péptido de veintiún aminoácidos, es estimulada por la trombina, angiotensina II, compartiendo con esta

angiotensina, la norepinefrina y la vasopresina la capacidad para activar la Fosfolipasa C que causa una contracción. Además de ser un potente y duradero vasoconstrictor causa la secreción de PGI₂ y EDRF más un factor en el suero de las preclámpticas que, junto a la inactivación en los pulmones de casi toda la endotelina circulante, limitan su actividad presora en el endotelio (Wagner, 2018).

Su concentración plasmática aumenta en las gestantes con preeclampsia, pero no precede a los síntomas clínicos, por lo que se sospecha su participación es terminal. Algunas arterias basales y radiales sufren arteriosclerosis aguda que provoca necrosis, obliteración e infartos placentarios. Normalmente es un sistema de baja resistencia, baja presión y riego aumentado (Wagner, 2018) (Figura 9).

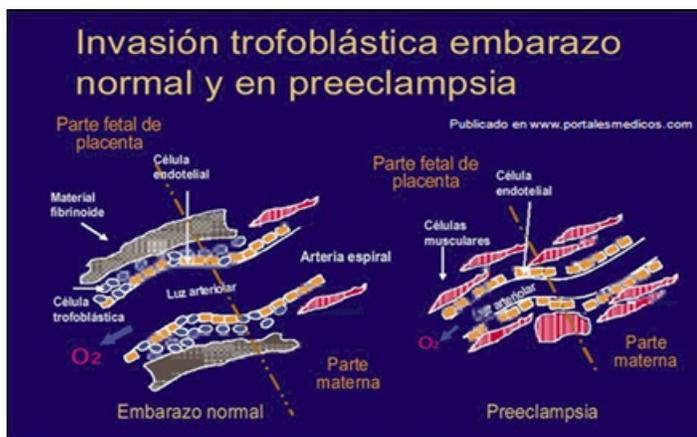


Figura 9. Invasión trofoblástica, en el embarazo normal y en la preeclampsia

Fuente: Pacheco (2003).

2.2. Disfunción endotelial, funciones y sustancias liberadas por el endotelio y preeclampsia

El endotelio es la estructura elemental de la capa íntima, realizando función de vigilancia y control sobre la circulación por medio de la elaboración de múltiples sustancias vasoactivas; elaborando también sustancias con actividad enzimática e inmunológica (Han et al., 2020); ejerciendo la función de barrera permeable altamente selectiva

que realiza el importante papel determinante en el registro de cambios bioquímicos hemáticos, manteniendo de esta forma la homeostasis cardiovascular; dentro de las funciones que se le atribuyen están: modificación de la respuesta contráctil del músculo liso vascular, hemostática y participación en la respuesta inflamatoria (Carrillo-Esper & Sánchez, 2018).

Los mecanismos exactos de la disfunción endotelial en gestantes con preeclampsia gracias a niveles altos de sFlt1 (la tirosina quinasa 1 similar a fms soluble) circulante todavía no permanecen claros. La gestión directa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es incrementar la liberación de óxido nítrico (ON) del endotelio vascular provocando una hipotensión dependiente de ON in vivo. Se demostró que el VEGF contribuye a la generación de ON por medio de la regulación a la elevación de la expresión de la óxido nítrico sintasa (ONs) en las células endoteliales (Tomimatsu et al., 2019).

Este impacto de vasodilatación del VEGF mediado por los receptores VEGFR1 (receptor 1 de VEGF (también conocido como Flt1) y VEGFR2 (receptor 2 de VEGF). Sin embargo, VEGFR2 es el receptor predominante que media este impacto. Además, se constató que VEGF, induce la síntesis de prostaciclina (PGI₂). Teniendo presente que la endotelina 1 (ET-1) es el vasoconstrictor más potente y que además se han reportado niveles altos de ET-1 en gestantes con preeclampsia (Weitzberga et al., 2021).

El endotelio vascular dañado expresa antígenos que se conforman en blancos inmunitarios, encontrándose en un porcentaje relevante de las pacientes con preeclampsia severa, los anticuerpos contra células endoteliales vasculares conformándose complicados inmunes que participan en la variación de la secreción de PGI₂, incrementando la adhesividad plaquetaria, activando el complemento y en la fragmentación de las monocapas de células endoteliales por la producción del componente citotóxico circulante

(Hu & Zhang 2021), el cual se incrementa la actividad mitógena de las preeclámplicas (Contreras et al., 2000).

Frecuentemente, una consecuencia de la disfunción endotelial en la enfermedad hipertensiva es la hipercoagulación debida a la liberación de factores trombóticos de las células endoteliales dañadas y al incremento del tránsito de leucocitos hacia el tejido lesionado (Boeldt & Bird, 2017).

En el primer embarazo se inicia una actitud inmunológica aberrante en la primera exposición a antígenos paternos y fetales extraños a la placenta. La incidencia de preeclampsia se incrementa al modificar la pareja sexual o desde el uso de procedimientos de anticoncepción de barrera, siendo más frecuente primigestantes y menor en multigestantes (Chuchón & Silva Romero, 2014).

Funciones del endotelio vascular (Mauri, 2020).

- Regulariza el líquido plasmático, los iones y macromoléculas desde y hacia el espacio vascular.
- Produce interleukina-I, inductora de las células T (Carvajal, 2017).
- Realiza localmente producción de la enzima convertidora de angiotensina I a angiotensina II (Carvajal, 2017).
- Favorece la producción de moléculas de adhesión implicadas en la respuesta inflamatoria.
- Detecta cambios en los niveles de pH, dióxido de carbono y oxígeno y, por lo tanto, interfiere con el equilibrio cardiovascular.
- Liberación de principios activos reguladores del tono vascular: óxido nítrico, prostaciclina endotelina, tromboxano A2 (TXA2), angiotensina I y angiotensina II (Carvajal, 2017).
- Mejora la producción de estimulador del crecimiento del músculo liso vascular.

- Asegura la apertura del sistema circulatorio y los vasos sanguíneos, balanza de tromborresistencia por medio de sus propiedades anticoagulantes, antiplaquetarias y fibrinolíticas. Promueve la productividad y rendimiento de sustancias procoagulantes y anticoagulantes: PGI2, endotelina I, fibronectinas y activador tisular del plasminógeno (Han et al., 2020).

El endotelio juega un papel relevante durante el embarazo normal, que se distingue por una fuerte disminución de la reactividad de los vasos sanguíneos a la mayoría de las tensiones vasculares (Khalil et al., 1998) una disminución de la resistencia vascular periférica y, en consecuencia, una disminución de la presión arterial (Hu & Zhang, 2021).

Igualmente incrementa la producción endotelial de óxido nítrico (Crews et al., 2000), entre tanto en la preeclampsia hay una reacción excesiva a agonistas vasoactivas (Williams et al., 1997), especialmente a la angiotensina II, que también favorece la reabsorción de sodio tubular proximal, la descarga de aldosterona, norepinefrina y de inhibidores del factor activador del plasminógeno (Mauri, 2020).

Estos factores de crecimiento que obran sobre las células musculares vasculares y la matriz extracelular, liberando endotelina que es un vasoconstrictor importante (Hu & Zhang, 2021), y recientemente se ha implicado como inductor de preeclampsia y la formación de radicales libres estimulando así la disociación del óxido nítrico (Edwards et al., 1996; Maurim, 2020).

También se observó un aumento de la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos eventos que aumentan la resistencia vascular periférica (Greer et al., 1991; Bernheimm, 1997). Los principales vasodilatadores secretados por las células endoteliales incluyen bradikina, prostaciclina y óxido nítrico (ON). Sin embargo, este último es el dilatador endógeno más poderoso siendo el encargado de mantener la fuerza vascular basal (Hu & Zhang, 2021).

Múltiples investigaciones científicas corroboran que el ON es el que mayormente aporta en esta restauración (Contreras et al., 2000).

Sustancias liberadas por el endotelio

El endotelio libera sustancias como: óxido nítrico, bradikinina, prostaciclina, serotonina, histamina (efecto vasodilatador); la angiotensina I y II, endotelina, tromboxano A₂, ácido araquidónico, prostaglandina H₂, y trombina (vasoconstrictoras); el activador de plasminógeno tisular, inhibidor 1 del activador del plasminógeno y trombomodulina (Factores trombolíticos); el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor básico de crecimiento fibroblástico, endotelina, angiotensina II (promotores del crecimiento del músculo liso); óxido nítrico, prostaciclina, bradikinina y sulfato de heparina (Inhibidores del crecimiento del músculo liso) (Mauri, 2020).

La disfuncionalidad del endotelio es extensamente reconocida como un acontecimiento temprano en la génesis de la hipertensión inducida en el embarazo (Mauri, 2020). Este daño endotelial produce zonas de denudación, disolución íntima y necrosis de las células musculares lisas (Beilin, et al., 1997). La exhibición del subendotelio y los elementos de la media del vaso al torrente sanguíneo, encaminan a la activación del sistema hemostático. El daño de la vasodilatación intercedido por el endotelio puede ser por descenso de la elaboración del óxido nítrico (ON) o decrecimiento de la contestación al ON a nivel del músculo liso vascular (Gómez, 2014).

Mediadores químicos de la disfunción endotelial en la pre-eclampsia (Medina-Bastidas et al., 2020):

- Aminas vasoactivas.
- Proteasas plasmáticas.
- Lípidos bioactivos.
- Citocinas.

- Radicales libres (stress oxidativo) (Hochstätter et al., 2006).
- Antígenos de membrana leucocitarios (moléculas de adhesión intercelular).
- Endotelinas (Contreras et al., 2002).

El estrés oxidativo es un desequilibrio entre las fuerzas oxidativas y antioxidantes (especialmente contra aniones de superóxido); en pacientes portadoras de una enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) la protección antioxidante se reduce sustancialmente con concentraciones leves del peróxido dismutasa (catalizador de la transformación del superóxido en peróxido de hidrógeno) (Viada et al., 2017; Han, et al., 2020).

El superóxido se acopla al ON, dando lugar a un peroxinitrato, este último puede ser un mediador en varios tipos celulares, también lo hace en la apoptosis y en la necrosis (Pinto, 2010). La actividad lipídica en gestantes portadoras de trastornos hipertensivos del embarazo está incrementada (Landino et al., 1996) determinando una superior captación por las células endoteliales de los ácidos grasos libres (Endresen et al., 1992). En la EHE existe almacenamiento de lípidos en las células endoteliales, del glomérulo y músculo cardíaco (Ding et al., 1996).

2.3. Respuesta inflamatoria y factores Inmunitarios

Hay testimonios que plantean que a lo largo del estado de preclampsia, se ocasiona una profunda actividad bioquímica sostenida por todos los recursos que participan en la reacción inflamatoria típica (Peña-Paredes et al., 2016).

Existen evidencias que sugieren que, durante el estado de pre-eclampsia, se desencadena una fuerte actividad bioquímica sustentada por todos los elementos que participan en la reacción inflamatoria clásica; en este mecanismo son activadas citocinas como la interleucina-1 (IL1), el interferón gamma (IFN- γ) y el componente de necrosis tumoral alfa (TNF- α), citokina proinflamatoria elaborada por las células

NK, trofoblastos, monocitos y macrófagos, promoviendo la apoptosis y la salida de sustancias de los vasos endometriales, llevando la activación endotelial sistémica y por lo tanto a los signos asociados a la preeclampsia (Reyna-Villasmil, et al., 2009).

Todos estos elementos tienen la posibilidad de promover la contestación inflamatoria al incrementar la adhesión de células como monocitos y neutrófilos, entre otros que captan los leucocitos al área afectada, incentivando la inmigración celular y modulando la contestación de las células inflamatorias circulantes (Hu & Zhang, 2021).

Factores Inmunitarios.

Los factores inmunitarios pueden tener participación importante. El trofoblasto en el primer trimestre inhibe la proliferación de Células T maternas por un mecanismo paracrino, influyendo así directamente en la supervivencia fetal.

Se conoce que la disfunción del sistema inmunitario innato es un elemento primordial en la preeclampsia (PE). La activación de la inmunidad connatural materna puede ocasionarse por microorganismos invasores o ligandos endógenos, que serán detectados por diversos receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Muchas investigaciones científicas avalan que dichos PRR permanecen elevados en la placenta o en las células inmunitarias de las gestantes portadoras de una enfermedad hipertensiva del embarazo (Boucas et al., 2017).

Las células asesinas naturales (NK) derivadas de células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea son citotóxicas para las células infectadas que juegan un papel fundamental en la inmunidad innata. Estas células tienen la posibilidad de influir en la inmunidad adaptativa por medio de la secreción de citoquinas, como interferón (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Alrededor del 90% de las células

NK periféricas son enormemente citotóxicas mientras tanto que lo demás poseen citotoxicidad reducida, tienen la posibilidad de segregar citoquinas como IFN- γ , factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), interleucina 10 (IL-10) e interleucina 13 (Lu & Hu, 2019).

En la gestación sana, el porcentaje de células NK periféricas se incrementa durante el primer trimestre y se reduce a lo largo del segundo y tercer trimestre. No obstante, en la PE, las células NK cambian a células NK citolíticas proinflamatorias. Las investigaciones se evidencian que las células NK reguladoras en la decidua redujeron de manera significativa en la PE comparativamente con las del embarazo en curso normal (Brown et al., 2018).

Las alteraciones en los conjuntos de células NK permanecen similares con la fisiopatología de la PE. El análisis localizó que la Presión de perfusión uterina reducida induce la activación y proliferación de células NK citolíticas en ratones y que la depleción de las células NK en ratones prevenía la hipertensión arterial inducida por isquemia placentaria, RCIU e inflamación (Elfarra et al., 2017).

Varios factores regulan las reacciones inmunológicas maternas contra el feto: niveles circulantes de inmunoglobulinas (IgG e IgM), de anticuerpos bloqueadores y, de las fracciones del complemento C3 y C4., lo que sugiere mayor uso de ellas en la fase aguda de la enfermedad (Kestlerová et al., 2012).

El reconocimiento inmunitario del embarazo es imprescindible para su triunfo. Hay dos teorías para que se evite el rechazo del aloinjerto fetal: primero debería pasar un reconocimiento conveniente, premisa de la inmunosupresión, y segundo, el inmunotrofismo (Kestlerová et al., 2012).

Las dos conducen a una secreción focalizada de citocinas a nivel placentario que paralelamente generan componentes que favorecen el aumento

placentario. Puede considerársele como un órgano linfoide puesto que tiene casi la mitad de su estroma compuesto por células asesinas naturales, que son gigantes linfocitos granulares citolíticos; siendo los macrófagos los que conducen a la inhibición de la producción de citocinas, además activándose los neutrófilos en la preeclampsia creando sustancias que lesionan los vasos (Reyna-Villasmil et al., 2009).

2.4. Fisiopatología

Actualmente se dominan los patrones de susceptibilidad genética, pero no prosiguen el mecanismo clásico de las leyes mendelianas (herencia). Múltiples investigaciones de los demuestran que el riesgo de preeclampsia es de 4 a 5 veces mayor en familiares de primer grado (madre o hermana), especialmente en gestantes primigrávidas y de 2 a 3 veces mayor en familiares de segundo grado. Los estudios de asociación genética han evidenciado la interrelación entre diferentes genes y variados procesos fisiopatológicos.

Sin embargo, cada uno de ellos está afiliado con un tipo particular de población y no se ha detectado consistentemente en las diferentes poblaciones (Gannoun et al., 2021). La contribución materna al desarrollo de esta patología se explica en cierta medida por los genes impresos. En un análisis de hermanas con preeclampsia, se evidenció que la mamá desarrollaba una enfermedad hipertensiva dependiente del embarazo solo una vez que el feto/placenta heredaba una mutación sin sentido de STOX1 en el cromosoma 10q22; (gen storkhead box 1, considerado un factor de transcripción implicado en la preeclampsia y la enfermedad de Alzheimer); una vez que el feto/placenta portaba el homólogo paterno impreso, no se expresaba. La producción anormal de metaloproteinasas de matriz (MMP), especialmente MMP9 y MMP2 (Munjas et al., 2021), juega un papel importante en la enfermedad hipertensiva del embarazo y, por lo tanto, puede afectar el desarrollo de la preeclampsia. Estos cambios pueden originarse

de polimorfismos de genes funcionales en los territorios generadores de los genes MMP9 y MMP2 que transforman la expresión de MMP9 y MMP2 (Munjas et al., 2021).

Además, se ha confirmado que en la pared del cordón umbilical los niveles de proteína MMP9 se incrementan en recién nacidos de gestantes con preeclampsia y de igual manera a nivel plasmáticos de estos neonatos en comparación con mujeres con embarazos normales. Mecánicamente, los cambios en la expresión y la labor de MMP pueden conducir a un crecimiento del estrés oxidativo y de los mediadores inflamatorios, que están asociados con la disfunción endotelial y conducen a la etiología de la preeclampsia (Munjas et al., 2021).

En resumen, los polimorfismos del promotor de MMP9 pueden afectar el riesgo de desarrollar una enfermedad hipertensiva a través de una productividad superior de proteína MMP-9 tanto en la circulación materna, como en la interfaz materno-fetal (Gannoun et al., 2021).

Disfunción vascular en la preeclampsia: sus aspectos celulares y moleculares

A lo largo de la etapa secretora media del ciclo endometrial pasa la decidualización con el objetivo de preparar el útero para un potencial embarazo (Okada et al., 2018). En este proceso, existe una diferenciación de las células del estroma endometrial en células del estroma decidual, donde se involucran además alteraciones desde el punto de vista morfológico; así como una reprogramación genética para fomentar la tolerancia, una óptima invasión, angiogénesis y la ayuda nutricional al embrión que antecede al desarrollo placentario (Ng et al., 2020; Garrido-Gómez et al., 2020).

Garrido-Gómez et al. (2017), describen que *“las investigaciones que indican la existencia de una decidualización anormal en los trastornos hipertensivos del embarazo (preeclampsia/eclampsia) sugiere que las células del estroma*

endometrial humano derivadas de féminas sin embarazo luego de una preeclampsia agravada no lograron diferenciarse, lo cual ha sido evidente por la carencia de cambios estructurales y la falta de marcadores secretores.

Una base molecular para esta falta de decidualización y la imposibilidad para incitar la invasión es una deficiencia de anexina A2 en las células del estroma endometrial humano preeclámptico, que puede servir como un biomarcador necesaria para evaluar la susceptibilidad de una dama a desarrollar el trastorno". (p. 376)

Para Hajjar & Krishnan (1999), esta anexina A2 (también llamada p36, anexina II, ANXA2, calpactina I, lipocortina II, cromobindina VIII o proteína anticoagulante placentaria IV) (Hajjar & Krishnan, 1999), se encuentra en el cromosoma 15q22.2. Se expresa en algunas células tumorales, células endoteliales, macrófagos y células mononucleares.

En ese sentido Takahashi et al., 1994, plantea que, la anexina 2 está involucrada en diversos procesos celulares, como la motilidad celular (especialmente la de las células epiteliales), la unión de los complejos proteicos asociados a la membrana con el citoesqueleto de actina, la endocitosis, la fibrinólisis, la formación de canales iónicos y las interacciones con la matriz celular. Es una proteína fijadora de fosfolípidos dependiente de calcio cuya función es ayudar a organizar la exocitosis de proteínas intracelulares al dominio extracelular. La anexina II es una proteína pleiotrópica, lo que significa que su función depende del lugar y el tiempo en el cuerpo.

Ahora bien, esta proteína es un integrante de la familia de las anexinas. Los miembros de esta familia de proteínas de alianza a fosfolípidos dependientes de calcio desempeñan un papel en la regulación del incremento celular y en las vías de transducción de señales. Esta proteína funciona como un componente autocrino que

se incrementa la formación de osteoclastos y la resorción ósea (Ruikar et al., 2021; National Library of Medicine, 2022).

Debe señalarse que la regulación epigenética de la anexina A2 se identificó como un determinante clave de la transformación mesenquimatosa en los tumores cerebrales (Kling et al., 2016), aunque el déficit materno del gen ANXA2 según Ng et al. (2020), coopera a la invasión superficial de la decidua a causa de las células del citotrofoblasto placentario. Dichos hallazgos destacan la contribución materna a la patogenia de la preeclampsia grave.

Por lo tanto, a lo largo de la placentación normal, los trofoblastos, que se subdividen en citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, descienden del blastocisto para conformar células extraembrionarias para la formación de la placenta. Los citotrofoblastos comprenden la capa interna vellosa de la placenta, más cercana a la circulación fetal, sin embargo, los sincitiotrofoblastos se derivan de la fusión de citotrofoblastos y conforman la porción vellosa externa en contacto con el ámbito materno. Juntas, esta disposición de células se realiza en un jefe semejante a una rama nombrado vellosidades coriónicas (Wang & Zhao, 2010; Baergen, 2011).

En esa perspectiva, Knight et al. (1998), expresan que, aunque las vellosidades coriónicas son fundamentales para el intercambio materno-fetal, la liberación de microvellosidades sincitiotrofoblásticas derivadas de la placenta en la circulación materna es alta en féminas preclámpicas e impide la proliferación de células endoteliales.

Además, la vasodilatación dependiente del endotelio se ve afectada luego de la infusión de vesículas de microvellosidades sincitiotrofoblásticas derivadas de la placenta en arteriolas adiposas logradas a lo largo de una cesárea. Las micrografías electrónicas posteriores a esta perfusión afirman una grave disrupción de la capa endotelial y de los

orgánulos intracelulares, sin embargo, el músculo liso subyacente prevaleció intacto (Cockell et al., 1997).

Por consiguiente, la distribución de microvellosidades sincitiotrofoblásticas derivadas de la placenta en el torrente sanguíneo es un mecanismo de disfunción vascular en la preeclampsia, donde los citotrofoblastos además tienen la posibilidad de marcar la diferencia por medio de la vía extravellosa para fomentar la remodelación estructural de las arterias espirales maternas y un intercambio suficiente de oxígeno a nivel placentario. En este proceso, los trofoblastos extravellosos infiltran el tejido decidual y miometrial a lo largo del primer trimestre para transformar los vasos de resistencia internos en vasos de mayor capacitancia (Lyll et al., 2001; Ji et al., 2013; Pollheimer et al., 2018).

De allí que, Wang & Zhao (2010); y Pollheimer et al. (2018), manifiesten que las alteraciones en este proceso a lo largo de la preeclampsia tienen la posibilidad de permitir que las arterias espirales retengan un fenotipo flexible muscular, lo cual conduce a una sustracción de oxígeno atenuada entre la circulación materna y fetal y casos de hipoxia placentaria.

De esta manera existe congruencia entre los componentes implicados en la preeclampsia y los implicados en otros trastornos hipertensivos. En la hipertensión pulmonar, se conoce que el mir-124 inhibe el HIF-2 α , iniciando alteraciones en la proliferación celular y las complicaciones de esta patología (Babicheva et al., 2017).

Se ha constatado a los miembros de la familia de componentes de transcripción HIF, integrados HIF-1 α y HIF-2 α (factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y HIF-2 α como factores maestros de transcripción que regulan las respuestas celulares a la hipoxia), poseen habilidades de detección de oxígeno y, por consiguiente, facilitan la regulación siguiente de los componentes angiogénicos, integrados el factor de crecimiento endotelio

vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) (Albers et al., 2019).

En función de lo planteado, Albers et al. (2019), afirman que dos polimorfismos placentarios de un solo nucleótido en la zona codificante de HIF1 se han asociado con preeclampsia, así como con una actividad alta de HIF-1 α (Harati-Sadegh et al., 2018), HIF-1 α además administra la diferenciación del trofoblasto a lo largo de la placentación. Si bien la sobre activación de HIF-1 α como causa de la preeclampsia puede parecer contradictoria con la idea de que los HIF son fundamentales para la angiogénesis, es posible que exista una porción óptima de activación, que puede estar desregulada en los embarazos con preeclampsia.

Desde la posición de Zheng et al., 2020; Gupta et al., 2016, en medio de las varias cascadas a nivel molecular involucradas en la preeclampsia, las vías de señalización de la fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT) y la proteína quinasa activada por mitógeno/quinasa regulada por señales extracelulares (MAPK/ERK) son fundamentales para la funcionalidad del trofoblasto.

Finalmente, tal como expresan O'Connor et al., 2020, los elementos de la matriz extracelular son fundamentales para la migración idónea de las células placentarias, aunque al principio se pensó que ciertos casos de preeclampsia eran provocados por una extensión limitada de las células placentarias, esta deficiencia se ha referente con la disfunción vascular (Kaufmann et al., 2003; Zhang et al., 2020).

Vasculogénesis y angiogénesis en la fisiopatología de la preeclampsia

Actualmente el proceso de vasculogénesis y angiogénesis tiene mucho auge en los cambios que se producen a nivel placentario. En el desarrollo vascular de la placenta, se puntualizan tres estadios, a saber: Inicial de vasculogénesis (Liberis et al., 2021).

- Angiogénesis ramificada (gemación angiogénica ramificada).
- Angiogénesis no ramificada (gemación angiogénica no ramificada) (Briones et al., 2008; Solomon & Greene, 2015). La vasculogénesis es la formación de vasos nuevos; la angiogénesis, la formación de nuevos lechos vasculares desde otros preexistentes. Se describen varios componentes angiogénicos, aunque los más relevantes en este proceso son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), así como el núcleo familiar de proteínas de la angiopoyetina (ANG) (Liberis et al., 2021).

Estudios actuales sugieren que el VEGF, el componente de incremento placentario (PIGF) y el FGF son los primordiales factores de crecimiento angiogénicos en la placenta (Briones et al., 2008; Herraiz et al., 2011; Lacunza, 2014).

El VEGF es una proteína hemodimérica de 46 KD, que actúa básicamente en las células endoteliales, donde puede incitar modificaciones en la expresión genética de estas, con la estimulación del proceso de migración, de separación y con el crecimiento de los niveles del ion calcio (Briones et al., 2008; Herraiz et al., 2011).

Se le estima, además, con actividad mitogénica extensa en las células endoteliales de microvasculatura y macrovasculatura arterial, venosa y linfática. Relacionadas con esa actividad se le estima solo selectiva de las células endoteliales y se le atribuye colaboración en el crecimiento de la permeabilidad vascular, en la actividad del plasminógeno y en el componente tisular (Liberis et al., 2021).

- El PIGF, el primero en ser reconocido, actúa sobre el trofoblasto vellosos, el FGF, estimula la proliferación de las arterias uterinas, fetales y placentarias; las ANG 1 y 2 son consideradas como competidores en el proceso final de la angiogénesis. La ANG 1 tiene actividad

mitogénica débil y causa maduración de las células endoteliales; la ANG 2 promueve más grande plasticidad endotelial y mejor contestación al estímulo del VEGF (Briones et al., 2008; Herraiz et al., 2011; Solomon & Greene, 2015).

Es fundamental nombrar que en el suero de gestantes y en los vasos umbilicales se ha reconocido una forma soluble Flt-1(sFlt-1), cuya acción, según se demostró, es el inhibir del VEGF, por consiguiente, se considera una proteína antiangiogénica (Herraiz et al., 2011).

La vasculogénesis y angiogénesis van a necesitar de mecanismos reguladores entre los diferentes componentes de incremento y su actividad de regulación en el endotelio. El VEGF es considerado como el elemento primordial que regula la formación y maduración vascular, empero los vasos son estabilizados por otros componentes angiogénicos como la ANG- 1, siendo de enorme costo en la remodelación y maduración vascular de vasos neoformados (Briones et al., 2008; Herraiz et al., 2011; Magee, et al., 2015).

La vasculogénesis tiene su inicio una vez que empieza la formación de la vellosidad primaria en los primeros quince días siguiente a la concepción. A lo largo de este lapso están compuestos las células del trofoblasto y luego de los veintidós días de la fecundación, empieza un proceso por medio del cual se ajusta una incursión por células mesodérmicas de procedencia embrionaria, que establecen el surgimiento de la vellosidad (Liberis et al., 2021).

A lo largo de la siguiente semana las células mesenquimatosas derivadas del mesodermo extraembrionario van a marcar la diferencia en hemiangioblastos, que más adelante se seccionarán en células angioblásticas, endoteliales y hemopoyéticas. Desde la formación de la red capilar primaria y hasta el desenlace del primer trimestre del embarazo, los nuevos vasos se crean por medio de angiogénesis ramificada que se genera desde los vasos ya existentes;

por consiguiente, la gemación angiogénica ramificada es la gemación y agrandamiento de vasos preexistentes para conformar una red de vasos intercomunicados, específico de la vasculatura mediana (Briones et al., 2008).

Finalmente, del tercer trimestre, la arquitectura vascular vellosa exhibirá el cambio de angiogénesis ramificada a no ramificada, donde los vasos se caracterizan por incrementar de tamaño, puesto que, con el desarrollo de la gestación, los capilares terminales se dilatan, que son los vasos que reducen la resistencia y muestran alta capacitancia (Liberis et al., 2021).

Se estima que la tirosina cinasa-1 independiente (sFlt1) está alta en suero de gestantes con preeclampsia. Esta proteína se une al receptor del VEGF y del PlGF e impide la relación de dichos componentes de aumento con los receptores de membrana celuloendotelial, lo que conduce después a la aparición de disfunción endotelial. En la EHE clínicamente se muestran niveles altos de sFlt1 y, concurrentemente, decadencia de las concentraciones de VEGF y PlGF en sangre (Herraiz et al., 2011).

Estudios experimentales en ratas evidencian que la gestión exógena de sFlt1 dirige a la aparición de hipertensión arterial, presencia de proteinuria y glomerulonefritis. Por otro lado, el exceso de sFlt1 se estima como una fundamental actividad en la génesis de la EHE y su concentración reduce velozmente desde el parto, lo cual revela su potencial origen placentario. Un hallazgo actual enfatiza que la mezcla de endoglin y sFlt1 se conjugan para desencadenar disfunción endotelial y preeclampsia (Herraiz et al., 2011).

Hoy día, los testimonios científico técnicos apuntan que la fisiopatología de la EHE está firmemente relacionada con la armonía entre las proteínas angiogénicas y antiangiogénicas y, por consiguiente, los documentos proponen que una excedencia circulante de sFlt1 y su relación con niveles disminuidos de PlGF y VEGF juegan un papel valioso en la etiopatogenia de la

preeclampsia (Liberis et al., 2021). Además, los volúmenes incrementados de sFlt1 se localizan cinco semanas previo de que se constaten las expresiones clínicas de la entidad. Esta proteína sFlt1 se incrementa en la placenta y suero de gestantes con EHE adhiriéndose a los receptores del PlGF y VEGF, con el menguar ya señalado de estos factores y elevada disfunción endotelial; aspectos que constituyen el sustento del deterioro placentario que origina las modificaciones fisiopatológicas en pacientes con una preeclampsia (León & Pérez, 2012; Vigil-De Gracia et al., 2015).

Epigenética y preeclampsia

Según Mousa et al. (2012), consideran que *“la epigenética es el análisis de las variaciones de las funcionalidades de los genes, que acontecen sin transformaciones en la secuencia del ADN. Un gen se preserva inactivo una vez que está metilado, o sea, una vez que está modificado por equipos metilo. Las histonas, que son las proteínas que ordenan al ADN, además tienen la posibilidad de ser modificadas y activar a un gen.*

Si una histona está acetilada, reduce su cohesión a los nucleótidos del ADN y posibilita la transcripción. La impronta genómica además es parte de los cambios epigenéticos. Esta define la activación de un gen según los principios parental. O sea, ciertos genes son transcritos activamente si son heredados de la progenitora, a medida que el alelo paterno, pese a estar presente, no está activo; o a la inversa, para los demás genes, el alelo es el activo, solo una pequeña cantidad de genes permanecen sujetos a impronta. El conjunto de todos los cambios químicos que acontecen sobre el ADN e histonas se le denomina epigenoma”. (pp.347-348)

Hogg et al. (2013), afirman que *“cuando existen alteraciones en la regulación del epigenoma placentario podría desencadenarse un trastorno*

hipertensivo dependiente de la gestación al intervenir este en alteraciones a nivel vascular y en la respuesta inmune.

Se ha evidenciado que las gestaciones que transcurren con tensiones arteriales normales, se encuentra inactivo el gen que codifica el cortisol placentario, y activo en aquellos trastornos hipertensivos dependientes del embarazo.

Cualquier modificación del ADN que altere la estructura de un gen sin que exista modificación en su secuencia básica puede ser considerado un cambio epigenético, siendo uno de los más frecuentes la metilación, catalogada como un proceso químico capaz de ‘apagar’ la expresión de un gen bueno, donde se han encontrado hipermetilación y una menor activación del receptor de glucocorticoide”. (pp 347-348)

La tabla 1 describe los genes asociados a preeclampsia/eclampsia.

Tabla1. Genes asociados a preeclampsia/eclampsia.

Molécula implicada	Efecto posible
Factor V de Leiden Gen: G-A 506	Resistencia a la proteólisis y actividad de proteína C. Predispone a estado procoagulante. Aumenta ocho veces el riesgo de ampliaciones trombóticas en el embarazo
Angiotensinógeno Gen:M-T 235 (M235T)	El portador homocigoto tiene 2.5 veces más riesgo de sufrir preeclampsia grave. La variante ubicada en la región promotora A (-6), aumenta los niveles de angiotensina II. Aumenta el efecto mitogénico sobre las células musculares lisas Aumenta el riesgo de aparición del síndrome de HELLP.
HLA-G Gen: polimorfismo CAC-CAT, exón 3 del gen HLA-G3	Molécula no clásica del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (confiere al citotrofoblasto la capacidad de invasión al sistema inmune materno sin reacción secundaria). Su deficiencia se asocia con alteraciones de la placentación y preeclampsia grave.
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) Gen: FNT α -sTNFp55 Gen: C-T 850 (C850T) protector	Riesgo tres veces mayor de sufrir preeclampsia. La variante C850T, de la región promotora, se asocia a protección contra la enfermedad.
Óxido nítrico sintetasa endotelial Gen:G-T 894 exón 7 (Glut298Asp)	Disminuye la disponibilidad de óxido nítrico endotelial y por ende a vasodilatación mediada por flujo. La aparición del polimorfismo aumenta 2.2 veces el riesgo de sufrir preeclampsia grave.
Metilnetetrahidrofolato reductasa (MTHFR): Gen:C-T 677(G677T) Gen: A-C 1289 (A1298C)	Su alteración disminuye la presencia de cofactor necesario en la metilación de la homocisteína. Genera hiperhomocisteinemia que ocasiona hipercoagulabilidad, aterogénesis, agregación plaquetaria, inflamación endotelial.

Fuente: Carrillo-Esper & Sánchez (2018).

Circulación Hiperdinámica y transformaciones del volumen intravascular.

Actuales investigaciones sugieren que, más que un aumento en las resistencias vasculares periféricas (RVP), la aparición más frecuente en las gestantes preeclámplicas es un aumento en el gasto cardíaco (GC) materno, investigadores afirmaron que primigrávidas normotensas en el tercer trimestre tenían una resistencia vascular periférica aumentada en gestantes preeclámplicas severas (Duley, 2009).

Es el aparato cardiovascular (ACV) donde se muestran tal vez las más grandes modificaciones en funcionalidad del crecimiento de las exigencias del metabolismo. Mientras se incrementa el gasto de oxígeno materno a lo largo del embarazo, el ACV de la gestante se va adaptando para conseguir los requerimientos fetales en aumento. El descenso de la RVP debida a la acción de estrógenos, progesterona y prostaciclina puede ser el componente detonante de estas modificaciones. La evidencia científica evidencia que valores elevados de manera significativa del GC se han registrados en pacientes con preeclampsia comparativamente con embarazos con tensiones arteriales normales (Sánchez et al., 2004).

Se estima que el incremento del GC inicia desde las 11 semanas y que la RVP en gestantes con PE se hallaba disminuida si se relaciona con embarazadas normotensas. En gestantes normotensas hay un incremento progresivo de la resistencia secundario a efectos presores de la angiotensina II y las catecolaminas, comparativamente con las gestantes con PE, en las que se genera una supresión de la refractariedad vascular a los agentes vasoactivos (Nápoles, 2015).

Transformaciones del volumen intravascular.

El crecimiento del volumen intravascular que sucede en un embarazo usual es ínfimo en las pacientes portadoras de EHE, como resultado de la contracción generalizada de la capacitancia de los vasos, aunque esto puede ser el efecto y no el origen del decrecimiento del espacio intravascular. La deficiencia de volumen se genera prácticamente a expensas del volumen plasmático debido a lo cual, al progresar la patología, ocasionará hemoconcentración (Nápoles, 2015).

En el puerperio, se incrementa el volumen plasmático por un decrecimiento del vasoespasmo, reduciendo los valores de la

hemoglobina y el hematocrito que contribuyen a este descenso, así mismo, las pérdidas hemáticas del parto y el desplazamiento del líquido del espacio extracelular al intracelular. Sin embargo, en un embarazo normal el volumen de sangre se incrementa a partir del principio de este, y la cúspide de este volumen alrededor de las 32 semanas de gestación y continúa hasta el término. La mayoría de este crecimiento es en el volumen plasmático lo cual lleva a una anemia dilucional (Aguree & Gernand, 2019).

Pérdida de la resistencia a la angiotensina II y a las catecolaminas.

Las gestantes normotensas presentan un gradual incremento de la resistencia a los impactos presores de las catecolaminas y de la angiotensina II a lo largo del embarazo. La mínima activación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la EHE provoca que ésta comience con un quebranto de la refractariedad vascular a los agentes vasoactivos seguida por vasoconstricción (Martell et al., 2020).

La PGI₂ (prostaglandina I₂), el primordial producto de la ciclooxigenasa del endotelio vascular, y el TXA₂ (tromboxano A₂), fundamental producto de la ciclooxigenasa sobre el ácido araquidónico en las plaquetas, poderoso vasoconstrictor y estimulante de la agregación plaquetaria. Simbolizan extremos biológicamente opuestos de un mecanismo que regula la relación en medio de las plaquetas y la pared vascular (Martell et al., 2020).

Un desequilibrio entre la prostaglandinas vasodilatadoras y elementos vasoconstrictores como el TXA₂ y la Angiotensina II, así como el incremento de la proporción TXA₂/PGI₂ lleva a la falta de estimulación regular del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona pese a la hipovolemia significativa y del incremento de la sensibilidad vascular a la Angiotensina II y a la Norepinefrina (Espino-y-Sosa et al., 2021).

Además, produce devastación plaquetaria selectiva que con hemólisis microangiopática e incremento de las enzimas hepáticas que conforman el Síndrome HELLP con un descenso del riego sanguíneo útero-placentario por trombosis arterial e infartos placentarios. No obstante, no se demostró que este sea el mecanismo patogénico primordial de la EHE. En la Preeclampsia severa el CIUR es producto a que la PGI₂, como mecanismo culminante de rescate, es deficiente (Nápoles, 2015).

A partir de la perspectiva fisiológica, la producción de PGI₂ funciona como un mecanismo de protección en las etapas de hipoxia-isquemia salvaguardando la capacidad de los órganos. Por esto se estimula localmente para ajustar la perfusión y el metabolismo a nivel tisular. La dilatación fisiológica de los vasos sanguíneos en el embarazo con presiones normales y la vasoconstricción patológica en la Preeclampsia quizás sea mediada además por autacoides como el EDCF (anión superóxido y las endotelinas) (Martell et al., 2020).

Por igual, es fundamental el decrecimiento en la secreción de EDCF aun cuando una está sustancialmente disminuida en las preeclámpticas por las bradikininas del endotelio vascular del cordón umbilical, en la actualidad se desconoce su participación en la vasodilatación fisiológica del embarazo en curso normal. La contestación presora incrementada a la angiotensina II precede de esta forma a otros cambios a nivel del aparato cardiovascular en pacientes portadoras de EHE (Espino-y-Sosa et al., 2021).

2.5. Alteraciones en la coagulación

Durante la gestación existe un incremento de los factores de la coagulación VII, VIII, X Y XII; así como del Dímero D y el fibrinógeno, este último contribuyendo a la elevación de la velocidad de sedimentación globular que acontece en el embarazo (Han, et al., 2021).

En 1987 se evidenciaron un estado de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con preeclampsia (Verduzco et al., 1998). Corroborándose que existe una relación directa entre la anemia hemolítica microangiopática, la gravedad y el pronóstico de este tipo de gestantes (Gómez et al., 2000; González-Navarro et al., 2015).

La complicación desde el punto de vista hematológico más grave de la EHE es el HELLP síndrome: Hemolitic anemia, que resulta del paso de eritrocitos a través de vasos muy estrechos y parcialmente obliterados por depósitos de fibrina causando ruptura de los elementos formes de la sangre, fundamentalmente de los glóbulos rojos, consistente en una anemia hemolítica microangiopática (Aloizos et al., 2013; Holland et al., 2017).

Elevated Liver enzymes, como resultado del deterioro endotelial, además de la necrosis a nivel del tejido periportal con acumulación de fibrina en la zona sinusoidal, causante del incremento de las enzimas hepáticas. Este almacenamiento obstaculiza la corriente sanguínea hepática, y por consecuencia se distiende el hígado. Esta tensión localizada en la cápsula de Glisson es el motivo del dolor localizado en el epigastrio e hipocondrio derecho (Baxter & Weinstein, 2004; Kumar Yadav & Kumar Shah, 2017) y Low Platelet count consecutivo a la activación, agregación y gasto de plaquetas, resultando en una isquemia distal (Nogales et al., 2016). El descenso plaquetario en el HELLP es consecuencia a su elevado consumo (Knapen et al., 1998). Las plaquetas se estimulan y fijan a las células endoteliales vasculares deterioradas, lo que incrementa el recambio plaquetario con una vida útil mucho más breve (Kumar et al., 2017).

Weinstein (2005), en base a pruebas en pacientes con esta sintomatología, definió el término HELLP: “H” por hemólisis, “EL” por enzimas hepáticas elevadas y “LP” por la disminución del recuento plaquetario. Es más frecuente entre las 26 a las

37 semanas de embarazo. Del 10 al 20% de las gestaciones con preeclampsia agravada y hasta 50% de las eclampsias presentan un HELLP síndrome (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

Su tasa de mortalidad materna esta entre el 1 al 24% (Álvarez et al., 2016). Suele presentarse en el ante parto en el 69% de los casos y en el puerperio en el 31% los cuales presentan peor pronóstico. El 80% de los casos suelen manifestarse entre las semanas 26 a 37 de gestación (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

Alrededor del 15% de las preeclámpticas puede producirse posterior de la generación de trombina en presencia de complejos inmunitarios circulantes y rotura vascular, o por el ascenso en la aglutinación y agregación de las plaquetas (Han, et al., 2021). Su pronóstico es reservado en estas féminas, por lo que deben ser atendidas en hospitales de tercer nivel (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

2.6. Genoma / Proteómica y preeclampsia

Actualmente la metabolómica, proteómica, y la genómica han expuesto novedosos algoritmos en el screening acertado en gestantes con factores de riesgo de pre-eclampsia. Estos biomarcadores pueden ser: inmunológicos, inflamatorios, angiogénicos, antiangiogénicos y proteínas placentarias (Bahado-Singh et al., 2013).

Estos factores angiogénicos son ampliamente producidos a nivel placentario, y se ha descrito su función como regulación de la función trofoblástica y de la homeostasis en los vasos sanguíneos. El desequilibrio de las concentraciones en estos factores se correlaciona con preeclampsia, más aún aquella que se presenta de forma temprana. En la actualidad, las contribuciones en el campo del análisis del genoma y la proteómica han facilitado gigantes adelantos en medicina perinatal, por esa razón es fundamental su especificación para el razonamiento de su colaboración en la

manifestación de la preeclampsia (Lapidus et al., 2017).

Genoma: es el contenido de ADN de una célula haploide (Nápoles, 2013).

Genómica: es el análisis sistemático de las secuencias enteras de ADN de un organismo, lo que va más allá de la sencilla especificación de genes para integrar las proteínas; además pertenece a las ciencias biomédicas con campo de indagación y aplicabilidad en casi cada una de las especialidades (Malshe & Sibai, 2017).

Proteoma: es el volumen de proteína de una célula, que cambia según el estado en que esté la célula y puede contener transformaciones por estrés, fármacos, hormonas, entre otros. De esto se deduce que en cada instante y en cada célula, el perfil de la proteómica va a ser distinto (Jiménez et al., 2013). Teniendo presente que las proteínas son fundamentales en los procesos a nivel celular de los organismos vivos, tienen la posibilidad de considerarse las arquitectas de la vida, por lo cual se plantea que inicialmente se debe entenderla y luego conocer la célula; asimismo, permanecen involucradas en las actitudes químicas celulares, transportación de moléculas, transducción de señales, segregación de contenido genético y en la fabricación de energía (Malshe & Sibai, 2017).

Proteómica: es el análisis y caracterización del grupo de proteínas expresadas en un genoma. Puede definirse, además, como la genómica servible a grado de las proteínas y como la ciencia que vincula las proteínas con sus genes. Estudia el grupo de proteínas que puede obtenerse en un genoma (Jiménez et al., 2013).

Metaboloma: es la expresión práctica de las actitudes bioquímicas, responsables de la conservación de la hemostasia del cuerpo (Odibo et al., 2011).

La genómica asociada a la preeclampsia es de fundamental trascendencia su conocimiento. Para que una patología sea fundamento de análisis genómico o genético debería enseñar su

heredabilidad. En esta situación, fue constatada la naturaleza de repartición familiar de la preeclampsia (Bahado-Singh et al., 2012).

De esta forma lo confirman quienes plantean que el peligro de desarrollar preeclampsia es 2,5 veces en familiares de primer orden de féminas damnificadas, con 7,5 a 65 % de recurrencia, estimándose que, todos los componentes involucrados con la patogénesis de esta entidad (isquemia uteroplacentaria, estrés oxidativo, inadaptabilidad inmune y variación de placentación) tengan la posibilidad de tener una base genética (Suárez González et al., 2014).

Se puntualizan además un quinto conjunto que vincula genes a la evolución de inmunogenética, placentación y componentes de crecimiento (Valderrama-Aguirre et al., 2011). Una red vascular ramificada es determinante para el desarrollo de la placenta y es dependiente de componentes como el factor de incremento endotelial vascular (VEGF), el factor de incremento placentario (PIGF), la angiopoyetina-1 (Ang-1), la angiopoyetina-2 (Ang-2), soluble tirosina quinasa-1 semejante a fms (sFlt-1) y endoglin soluble (sEng) para regular el aumento de los vasos sanguíneos. Los desequilibrios en dichos componentes tienen la posibilidad de conducir a un desarrollo vascular placentario contranatural. En todo el embarazo, dichos componentes se liberan en la circulación materna para contribuir a adaptar el sistema cardiovascular materno a la gestación (Umapathy et al., 2020).

El crecimiento de la secreción de componentes antiangiogénicos guiando al desarrollo de un estado antiangiogénico en la gestante y de contribuir al desarrollo de enfermedades en la gestación como la preeclampsia y la restricción

del crecimiento intrauterino (RCIU) (Umapathy et al., 2020).

Dentro de los factores angiogénicos que se producen en la placenta tenemos: Factor de crecimiento placentario (PIGF), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Kinasa de tirosina símil FMS (sFlt-1) (Noroña, 2014).

Los factores angiogénicos y antiangiogénicos muestran los mejores resultados en especial la relación PIGF (factor crecimiento placentario) / sFlt (kinasa de tirosina símil) convirtiéndose en los biomarcadores más promisorios (Lacunza-Paredes & Avalos-Gómez, 2019; Verlohren et al., 2022).

Factor de crecimiento placentario (PIGF), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), Kinasa de tirosina símil FMS (sFlt-1)

Fisiológicamente la placenta libera una isoforma flt-1 destinada a intervenir como un componente anti-angiogénico ajustando la acción del PIGF y VEGF. No obstante, en pacientes con preeclampsia surge con niveles considerablemente altos de tirosina kinasa símil a FMS (sflt-1) (Espino-y-Sosa et al., 2021), con niveles bajos de PIGF y VEGF libre, que asiste en la predicción de preeclampsia en el segundo trimestre y con efectividad (Kumer et al., 2021; Verlohren et al., 2022), no demostrada en el primer trimestre (Engels et al., 2013), el procedimiento más conveniente es la cuantificación de la interacción PIGF/sFlt-1 (Espino-y-Sosa et al., 2021), donde el valor predictivo se incrementa hasta cerca del 100%. La relación sFlt1/PIGF es un mejor marcador, incluso con mayor precisión para la detección de la preeclampsia (Nikuei et al., 2020) (Figura 10).

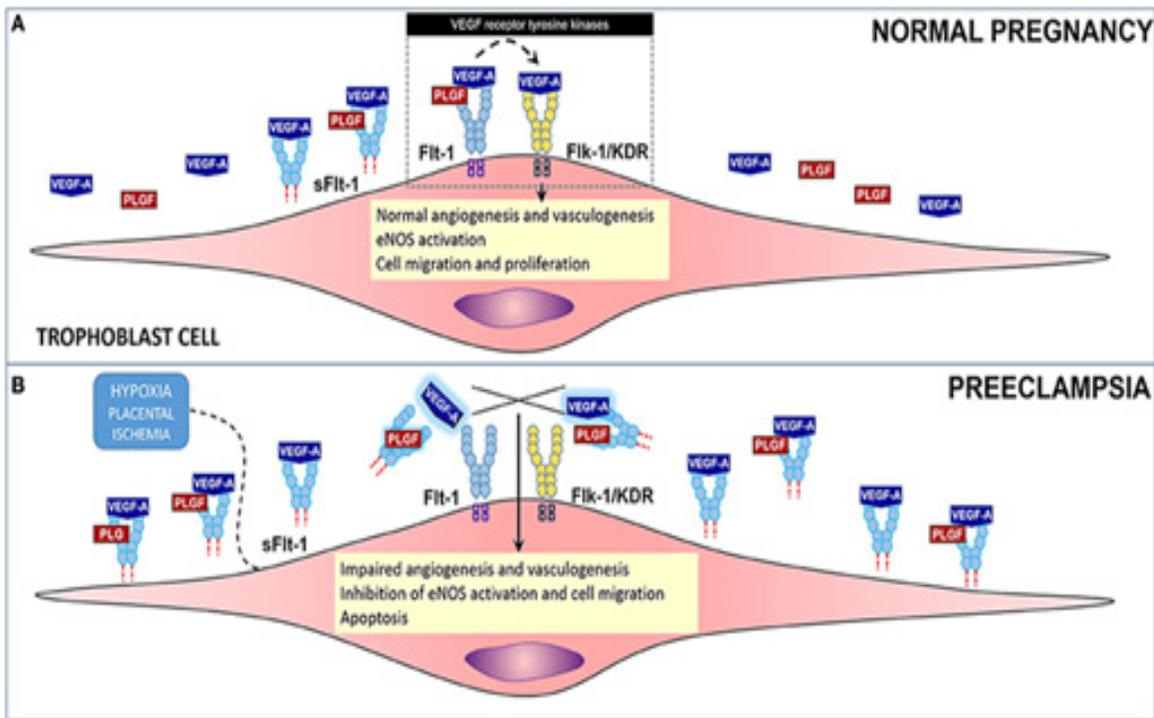


Figura 10. Papel del factor antiangiogénico sFlt-1 en la preeclampsia.

Fuente: Sánchez-Aranguren et al. (2014).

Proteína Placentaria 13 (PP 13)

Otro de los componentes de enorme trascendencia es la proteína placentaria 13; es un dímero solo originada por la placenta, y unas de sus funcionalidades es su colaboración en la implantación y remodelación de las arterias maternas. Muestra una sucesión homóloga con el núcleo familiar de las galectinas, que son proteínas con afinidad por la annexina II (Navarro et al., 2019).

Por consiguiente, la PP13 juega un papel importantísimo en la placentación debido a que, al tener funcionalidades de fosfolipasa, libera prostaglandinas que son decisivas para controlar la tensión de sangre en las arterias maternas placentarias. Una perturbación o disfunción en la liberación de las prostaglandinas incrementaría conjuntamente la tensión arterial y de esta forma implicaría a la gestante a una preeclampsia (Navarro et al., 2019).

La PP13 ha mostrado un valor variable en la predicción de la PE en el primer trimestre, donde sus niveles disminuidos en el primer trimestre de la gestación se relacionan con desarrollo de EHE, en particular esas con grado reducidos en medio de las 11 y 13 semanas (Navarro et al., 2019).

Según Nicolaidis et al. (2006), la medición exclusiva de PP 13 muestra un valor predictivo entre un 37 a 66%, no obstante, una vez que se lo combina con ecografía doppler con índice de pulsatilidad la predicción se incrementa hasta alrededor del 90 %.

Un moderno marcador que recientemente fue examinado es la fibronectina sérica glicosilada materna (GlyFn) determinando que las gestantes con EHE exhibieron niveles drásticamente elevados de este en el primer trimestre del embarazo y muestra enorme importancia y valía en el pronóstico puesto que el incremento en el primer trimestre no solo que podría establecer preeclampsia, sino además un crecimiento intrauterino retardado (RCIU), HELLP síndrome, con una sensibilidad del



CAPÍTULO III.

Farmacología de la terapéutica utilizada en los trastornos hipertensivos en el embarazo

3.1. Terapéutica medicamentosa utilizada en los trastornos hipertensivos del embarazo

La preclampsia (PE) es una patología inducida por el embarazo caracterizada por un trastorno hipertensivo, asociada a disfunción orgánica como insuficiencia renal aguda, complicaciones hepáticas, neurológicas o hematológicas, acompañada o no de proteinuria, y que se manifiesta clínicamente posterior a las 20 semanas de embarazo, de carácter progresivo e irreversible, incluso es responsable de una proporción importante de muertes maternas y perinatales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020).

De acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se concibe la preclampsia como la aparición de hipertensión arterial a lo largo del embarazo, caracterizada por una presión arterial, en presencia o no de proteinuria (mayor o igual a 300 mg/24horas), luego de las 20 semanas de gestación, y que podría estar acompañada o no de la existencia de edemas (Nirupama et al., 2021). La PE tiene una incidencia fundamental en todo el mundo, y está vinculada de manera directa con el 15% de las muertes maternas (Ahumada et al., 2020).

Aunque todavía no está muy clara la interpretación exacta de la etiopatogenia de la preclampsia, la hipótesis presente indica que su desarrollo y evolución acontece en dos fases o períodos. La primera es provocada por una invasión superficial del trofoblasto que trae como consecuencia una remodelación inadecuada de las arterias espirales, y que consecuentemente esto implicaría a la conducción de una segunda, que involucra una respuesta desde el punto de vista materno a la disfunción endotelial y a un desequilibrio entre los componentes angiogénicos y antiangiogénicos, lo cual trae como consecuencia las manifestaciones clínicas de esta patología sistémica (Chaiworapongsa et al., 2014).

Los criterios diagnósticos para la enfermedad hipertensiva del embarazo han evolucionado a partir de la definición clásica de hipertensión y proteinuria hasta una definición más vasta de hipertensión con prueba de disfunción de órganos diana. Aunque este cambio está avalado por numerosas comunidades como la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo y la escuela Americana de Obstetras y Ginecólogos, sigue estando disputa con en relación a la utilización de definiciones más amplias y la definición más idónea de disfunción de órgano blanco (Reddy et al., 2021).

En numerosas investigaciones científicas se demostró que la utilización del límite de 140/90 mm Hg de presión sistólica y diastólica respectivamente se ve perjudicado por numerosas fallas: no está con base en evidencias, está establecido sobre la guía del informe del Comité Nacional Conjunto predeterminado en el año 1988 y no refleja la presente guía del grupo de trabajo del American College of Cardiology/ American Heart Association (Sisti & Colombi, 2019).

No obstante, se está reuniendo una gradual y paulatina, evidencia de prueba, con el objetivo de no establecer la cifra de tensión arterial (TA) de 140/90 mm Hg como valor referencial para el diagnóstico de preeclampsia, e instaurar un nuevo valor a favor de la integración de un nuevo límite de TA de 130/80 mm Hg en las novedosas guías (Sisti, 2019). Los trastornos hipertensivos del embarazo, incluida la hipertensión crónica con o sin preeclampsia/eclampsia sobreañadida, la hipertensión gestacional, HELLP síndrome, preeclampsia leve o agravada o eclampsia muestran un peligro importante de morbilidad materna y fetal, aunque se debe resaltar que una atención prenatal eficiente, adecuada, periódica, continua, integral, en equipo y con una estrecha observación para identificar signos precoces de una enfermedad hipertensiva como: ganancia

exagerada de peso y presencia de edemas persistentes después del reposo minimizaría los efectos adversos, ya que un diagnóstico y terapéutica oportuna produce una reducción significativa de la morbilidad y la mortalidad (Spiro & Scemons, 2018).

Las condiciones que disminuyen el flujo sanguíneo uteroplacentario y la insuficiencia vascular, incluida la hipertensión preexistente, la patología renal, Diabetes mellitus, la trombofilia y la patología autoinmune, han demostrado un riesgo incrementado de patología hipertensiva en el embarazo. También las gestantes con preeclampsia en embarazos previos, síndrome HELLP, embarazos múltiples, obesidad, patologías autoinmunes, edad mayor a los 35 años, primigestas, antecedentes familiares de preeclampsia/eclampsia han demostrado constituir factores de riesgos importantes de esta entidad sistémica (Dymara-Konopka et al., 2018). El instante óptimo y decisión de la terapéutica para los trastornos hipertensivos del embarazo involucra considerar cuidadosamente la interacción riesgo-beneficio para cada gestante de gestante individualmente, con el fin de mejorar los resultados maternos y perinatales. Nuestro objetivo es proveer una guía de orientación clínica para el procedimiento farmacológico de la hipertensión en el embarazo (Brown & Garovic, 2014).

Una vez que a la gestante se le diagnostica preeclampsia, hipertensión crónica, o hipertensión gestacional se propone un mayor control producto a una posible instauración de un retardo en el crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de la placenta normoincorta, oligohidramnios y un flujo placentario deficiente (Smith Pudwell & Saade, 2019).

La indicación de tratamiento para la hipertensión crónica es 140/90 por American College of Obstetricians and Gynecologists. Las terapias

de primera línea incluyen labetalol, hidralazina o nifedipina. Si una paciente experimenta preeclampsia con características graves, está indicada la profilaxis convulsiva con magnesio (Smith et al., 2019).

Alguna de la terapéutica medicamentosa utilizada en los trastornos hipertensivos del embarazo se expone en los epígrafes siguientes.

3.2. Uso de la Hidralazina en los trastornos hipertensivos del embarazo

La hidralazina (1-hidrazinoptalacina) ha sido una de las drogas iniciales utilizada para el tratamiento de la hipertensión arterial, sin embargo, en su comienzo ha sido escasamente usada por las recurrentes manifestaciones de taquicardia y taquifilaxia. La hidralazina se ha combinado con agentes simpatomolíticos y diuréticos perfeccionando de esta forma un gran triunfo terapéutico. No obstante, su papel en el procedimiento de la hipertensión ha disminuido fundamentalmente por la incorporación de nuevos medicamentos antihipertensivos, actualmente su más grande uso de aplicación es en la terapéutica de los trastornos hipertensivos asociados del embarazo (Howland et al., 2006). La hidralazina es un vasodilatador potente que actúa sobre la musculatura lisa, actuando sobre el sistema arterial pero no en el sistema venoso (Leavitt et al., 2019).

La acción de la hidralazina se consideraba que era por acción solamente de la disminución del calcio del musculo liso, pero hoy en día se sabe que tiene otras funciones. Su efecto vasodilatador origina disminución de la resistencia vascular periférica, disminuyendo la tensión arterial, pero además es capaz de desencadenar un mecanismo reflejo en baroreceptores que induciría a un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. Su vasodilatación induciría además a la extravasación de líquidos a través

de los espacios intercelulares, lo que justifica su asociación con diuréticos (Sridharan & Sequeira, 2018).

La hidralazina puede ser utilizada por vía oral y parenteral (Intramuscular y endovenosa), teniendo el fenómeno del primer paso hepático. La utilización endovenosa se reserva fundamentalmente para emergencias hipertensivas, fundamentalmente en eclampsias (Firoz, 2014).

El mecanismo de acción de la hidralazina esta presentada en cinco posibilidades:

1. Papel de los canales de potasio (Demir et al., 2016).
2. Papel del retículo sarcoplásmico y el calcio (Dulce, 2013).
3. Papel de los segundos mensajeros (De los Santos et al., 2021).
4. Activación del factor inducible por hipoxia (Burgueño, 2013).
5. Interacción con especies reactivas de oxígeno (Chang & Chen, 2020).

Papel de los canales de potasio:

Se produce una activación de los canales de potasio realizándose la salida de estos hacia la membrana celular del musculo liso y originando hiperpolarización que por un mecanismo no bioquímico actúa sobre los canales de calcio provocando en ellos su cierre lo que conduce a una disminución de estos impidiendo que se forme el complejo calcio-calmodulina, la cual se uniría a la cinasa de cadenas ligeras de miosina, que pone grupos fosfatos en la cadena de miosina, el cual se obtiene del ATP convirtiéndose en ADP (Demir et al., 2016). Esa cabeza de miosina se uniría a la actina tironeándola y originando la contracción. Todo este proceso estaría entonces inhibido (Figura 12).

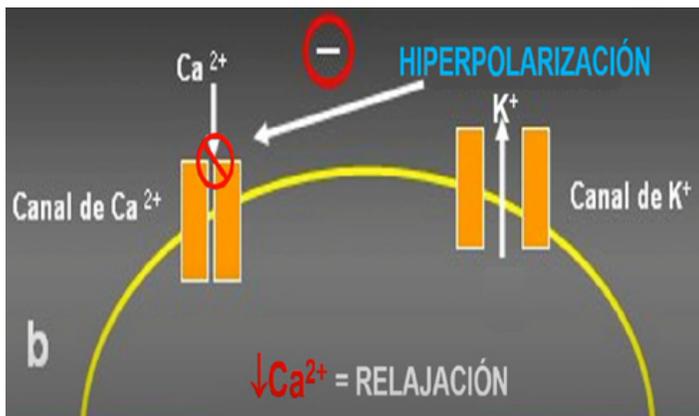


Figura 12. Papel de la hidralazina en los canales de calcio y potasio.

Papel del retículo sarcoplásmico y el calcio:

El retículo sarcoplásmico es un sitio de almacenamiento del calcio. La hidralazina inhibe al inositol trifosfato el cual estimularía al retículo sarcoplásmico en la salida del calcio. De esta manera disminuye el calcio en el citoplasma por lo cual no se produce el complejo calcio-calmodulina, ni se produciría la unión de las cinasas de las cadenas ligeras de miosina impidiendo dar energía a través del ATP, no desarrollándose la contracción (Dulce, 2013) (Figura 13).

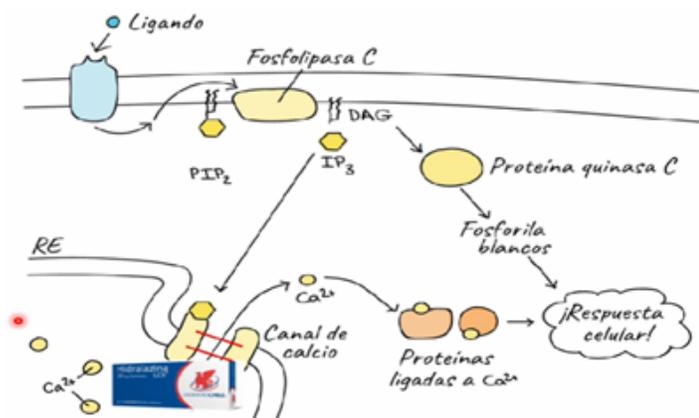


Figura 13. Papel del retículo sarcoplásmico y el calcio.

Papel de los segundo mensajeros:

La hidralazina al contrario de los nitritos no cede óxido nítrico. Este fármaco necesita del

aminoácido L-arginina para a través de especies reactivas de oxígeno (EROS) formen óxido nítrico.

Ese óxido nítrico en las células lisas no endoteliales van a estimular a la guanilato ciclasa para convertir GTP en cGMP, los que actuarían sobre la proteína quinasa G (PKG) impidiendo la salida del calcio del retículo sarcoplásmico y la entrada a través de los canales de calcio (De los Santos et al., 2021).

A nivel de las células endoteliales se produce un incremento de ácidos aromáticos los cuales por acción de la COX-1 en la vía de la ciclooxigenasa da origen a la prostaglandina H₂ (PGH₂) que por acción de la prostaglandina sintetasa da origen a la PGI₂, la cual actúa sobre la adnil ciclasa dando origen a al AMPc a partir de ATP actuaría sobre la proteína quinasa A (PKA) la cual actuará inhibiendo al retículo sarcoplásmico y a los canales de calcio impidiendo el calcio necesario para la contracción (Maille, 2016) (Figuras 14 y 15).

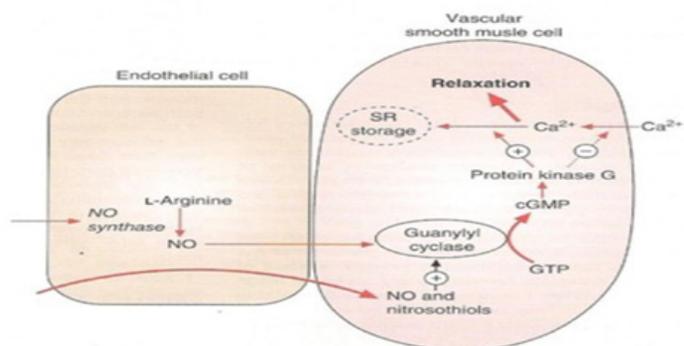


Figura 14. Papel de los segundos mensajeros. Actuación sobre la guanilato ciclasa.

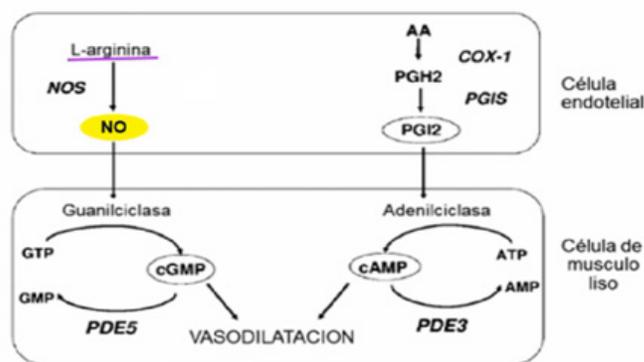


Figura 15. Papel de los segundos mensajeros. Papel de la adenilato ciclasa.

Papel de los factores inducidos por hipoxia:

La hidralazina activa el factor inducible por hipoxia 1-alfa (FIH-1 α) al inhibir la activación de la enzima dominio proil hidroxilasa induciendo una vasodilatación por inducir la síntesis indirecta de óxido nítrico. La hipoxia (Burgueño, 2013) y el FIH-1 α dan lugar a:

- Aumento de la permeabilidad vascular por activación de los factores VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) del VEGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) lo cual explicaría en parte el edema.
- Proliferación y migración de células endoteliales: generado por activación de VEGF, FGF (<factor de crecimiento fibroblástico). EL PDGF (Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas).
- Brote endotelial como consecuencia de la aparición de angiopoietina- 2/ tirosin cinasa 2 (ANG-2/Tie-2)
- Al expresar menores niveles de metaloproteinasas en la pre eclampsia y eclampsia la hidralazina induce su producción disminuyendo la posibilidad de parto pretérminom (Figura 16).

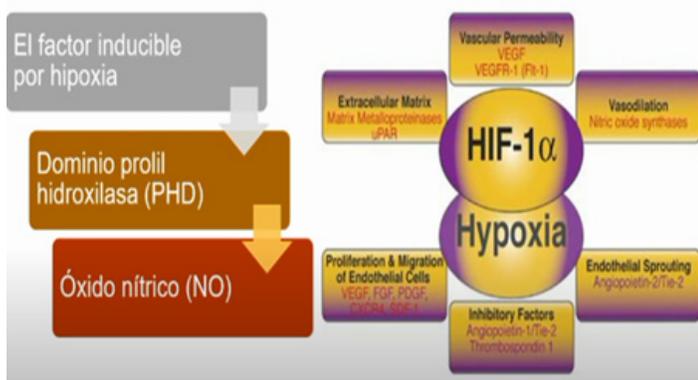


Figura 16. Papel de los factores inducidos por hipoxia.

Reacciones secundarias y adversas:

Algunos de los efectos indeseables (Howland et al., 2006; Watson et al., 2018) están: taquicardia, palpitaciones, enrojecimiento, cefalea, obstrucción nasal y trastornos gastrointestinales, suelen aparecer al inicio del tratamiento especialmente si la dosis se incrementa rápidamente.

- Aparato cardiovascular: taquicardia, palpitaciones, enrojecimiento, hipotensión, edemas.
- Sistema nervioso central y periférico: cefalea. En casos aislados: neuritis periférica, polineuritis, parestesias (estos efectos secundarios remiten administrando piridoxina), temblores.
- Sistema musculoesquelético: artralgias y mialgias.
- Tracto gastrointestinal: diarreas, náuseas, vómitos. Ocasionalmente puede aparecer ictericia y hepatomegalia.
- Otros: fiebre (rara veces).

Interacciones medicamentosas y de otro género:

Eltratamientosimultáneoconotrosvasodilatadores antagonistas del calcio, inhibidores de la ECA (captopril, enalapril, lisinopril), diuréticos (hidroclorotiazida, furosemida), antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina), así como, el consumo de bebidas alcohólicas incrementa el efecto hipotensor. En particular, puede ser que la administración de la hidralacinapoco antes o posterior al diazóxido provoque una hipotensión acentuada. Los inhibidores de la MAO como Isocarboxazida y Fenelzina deberán emplearse con precaución en los pacientes que tomen hidralazina (Caetano et al., 2004).

Es posible que la administración concomitante de hidralazina con beta bloqueadores como el propanolol y otros beta bloqueadores (atenolol, labetalol) sometidos a un fuerte efecto de primer

paso aumente su biodisponibilidad. Puede ser necesario reducir la posología de tales fármacos cuando se tomen al mismo tiempo que la hidralazina.

3.3. Labetalol

Este fármaco es un inhibidor de los receptores alfa 1 y betaadrenérgicos. Al inhibir el receptor alfa 1 no se produce la activación de la proteína Gq ni de la fosfolipasa por lo que no hay formación de inositol trifosfato (IP3), por lo que no se libera el calcio del retículo sarcoplásmico. En el caso de los receptores beta adrenérgicos ambos actúan por intermedio de la proteína Gs la cual estimula la adenil ciclasa, y está a la proteína cinasa para que facilite la salida del calcio del retículo sarcoplásmico. En este caso al ser inhibidor del receptor adrenérgico el calcio no saldrá y no se producirá contracción del musculo liso, originando vasodilatación (Oliver, 2019) (Figura 17).

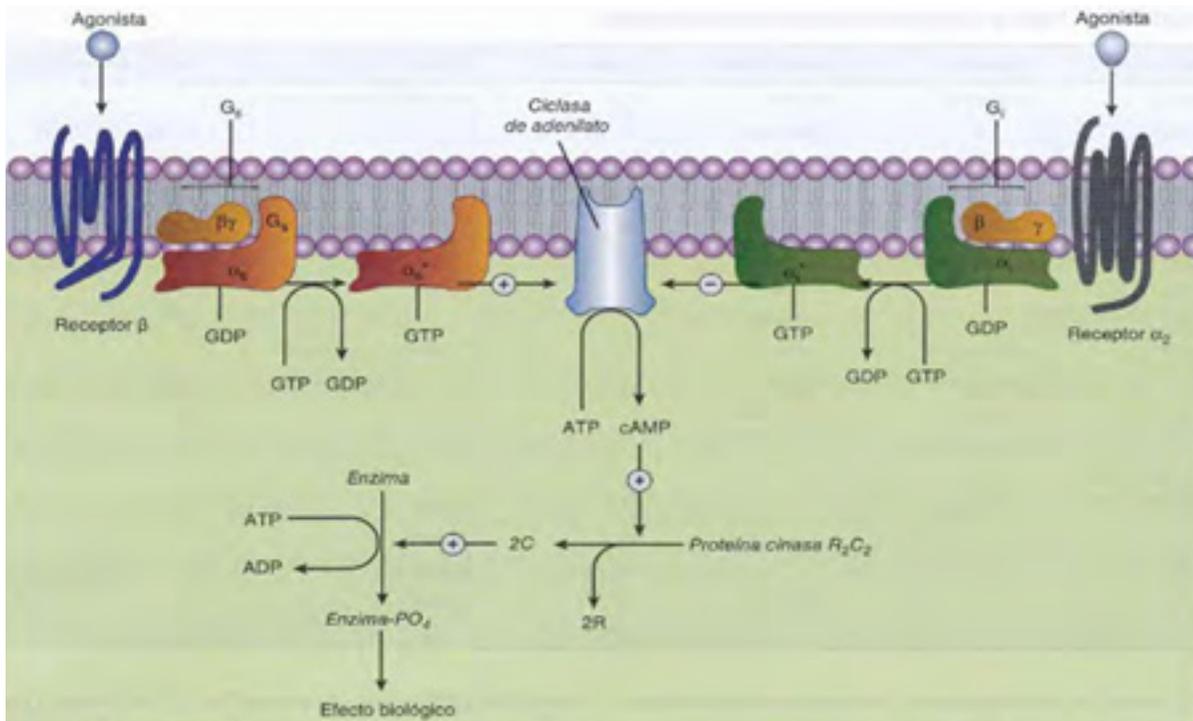


Figura 17. Papel del labetalol en la vasodilatación.

Fuente: McCuistion et al. (2021).

Farmacocinética

El labetalol se administra por vía oral e intravenosa. Posterior a su administración oral el labetalol se absorbe de manera inmediata y casi por completo (90-100%), experimentando a nivel hepático una vasta metabolización de primer paso, donde únicamente alrededor del 25% alcanza la circulación sistémica. Sus efectos hipotensores se expresan a los 20 minutos, con un tiempo máximo de una a cuatro horas, con un mantenimiento a lo largo de ocho a catorce horas, sin embargo, por vía endovenosa, sus efectos máximos aparecen entre cinco y quince minutos y se mantienen a lo largo de dos a cuatro horas (McCuistion et al., 2021).

Mecanismo de acción:

Este medicamento bloquea los receptores beta-1 en el corazón, los beta-2 en los músculos bronquiales y vasculares; así como los alfa-1 a nivel de la musculatura lisavascular. La potencia beta-bloqueante es de tres a siete veces superior que la actividad alfa, incluso se ha demostrado que tiene una actividad agonista beta-2 intrínseca que colabora a un efecto vasodilatador. Adicionalmente, el labetalol muestra un impacto estabilizante de la membrana semejante al de la quinidina, aunque solamente es notable con dosis altas (Varon & Marik, 2000).

El labetalol se diferencia de otros beta-bloqueantes como el propranolol en que no disminuye el filtrado glomerular ni el flujo renal, posiblemente a que el impacto combinado de su actividad alfa y beta modifica limitadamente el gasto cardíaco. Como consecuencia de estas características, el labetalol provoca una vasodilatación y una disminución en la resistencia vascular periférica sin generar significativos cambios en la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco (Pearce & Wallin, 1994).

Interacciones

El verapamilo y el diltiazem tienen la posibilidad de provocar un bloqueo relevante de la conducción AV en especial si se administran concomitantemente con beta-bloqueantes. Los beta-bloqueantes ejercen una secuencia de efectos sobre el metabolismo de la glucosa, donde tienen la posibilidad de extender la hipoglucemia e interferir en la gluconeogénesis o tienen la posibilidad de impulsar la hiperglucemia inhibiendo la liberación de insulina y la sensibilidad tisular hacia esta última, producto a que la secreción de insulina está mediada por los receptores beta2 (McCuistion et al., 2021).

Los anestésicos en general tienen la posibilidad de potenciar sus efectos antihipertensivos de produciendo una hipotensión prolongada. Además, la bradicardia inducida por los beta-bloqueantes tienen la posibilidad de agravar

si se administran concomitantemente con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). El labetalol es un antagonista de los fármacos beta-agonistas como la terbutalina o el salbutamol, donde la broncodilatación producida por dichos fármacos podría ser eliminada por el labetalol con peligro de un broncoespasmo o la aparición de una crisis asmática. El labetalol suprime la taquicardia refleja inducida por la nitroglicerina, sin embargo, no sus efectos hipotensores (McCuistion et al., 2021).

Precauciones y contraindicaciones

El labetalol se tiene que usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo o tirotoxicosis ya que tienen la posibilidad de enmascarar la taquicardia propia de estas patologías. Este deprime la conducción por medio del nodo auriculoventricular y, por consiguiente, permanecen contraindicados en pacientes con bradicardia severa o bloqueo auriculoventriculares (AV). Los pacientes que usan labetalol previamente o a lo largo de una intervención quirúrgica que involucre anestésicos en general tienen que ser vigilados minuciosamente debido a que sus efectos inotrópicos negativos tienen la posibilidad de ser aditivos con los de los anestésicos (Park, 1984; Crooks et al., 1998; Varon & Marik, 2008).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas ocasionadas acostumbran transitorias y ligeras. Se observan comúnmente al empezar la terapéutica y disminuyendo paulatinamente al pasar de los días. Sus efectos colaterales más relevantes permanecen involucrados con su acción farmacológica: mareos, hipotensión o síncope, incluso hipotensión ortostática que es más frecuente luego de la administración intravenosa que por la vía oral. Pueden aparecer reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central como: cefaleas, fatiga, depresión, y sus efectos gastrointestinales más ordinarios son las náuseas y los vómitos. Además, puede aparecer disfunción

sexual, alteraciones de la eyaculación, priapismo y retención urinaria (Rojas Velasco, 2016).

3.4. Alfametildopa

La acción antihipertensiva de la metildopa es resultado al parecer de la estimulación de los receptores adrenérgicos α centrales por la metilnoradrenalina o la metildopamina α . educen la emisión simpática desde centros vasomotores en el tronco cerebral, pero permiten que tales centros conserven, o incluso aumenten, su sensibilidad al control por los barorreceptores. De acuerdo con ello, las acciones antihipertensivas y tóxicas de estos fármacos dependen en general menos de la postura que los efectos de aquellos que actúan en forma directa sobre neuronas simpáticas periféricas (Easterling, 2019).

La metildopa (L-a-metil-3-4-dihidroxifenilalanina) es un análogo de L-dopa y se convierte en metildopamina α y metilnoradrenalina α . La metildopa se utilizó en forma amplia en el pasado, pero hoy se emplea de manera predominante para la hipertensión durante el embarazo. Disminuye la presión sanguínea, en particular por disminución de la resistencia vascular periférica, con decremento variable de la frecuencia y el gasto cardíacos. Una ventaja potencial de este fármaco es que provoca disminución de la resistencia vascular renal. El efecto indeseable más frecuente de la metildopa es la sedación, en particular al inicio del tratamiento (Easterling, 2019).

Con la farmacoterapia de largo plazo, los pacientes pueden manifestar lasitud persistente y alteración de la concentración mental. Es posible que tengan pesadillas, alteración del estado mental, vértigo y signos extrapiramidales, pero son relativamente infrecuentes. Puede ocurrir galactorrea vinculada con aumento de la secreción de prolactina en varones y mujeres tratados con metildopa. Es probable que esta toxicidad sea mediada por la inhibición de los mecanismos dopaminérgicos en el hipotálamo.

Otros efectos adversos importantes de la metildopa son la aparición de una prueba de Coombs positivo (Easterling, 2019).

Efectos adversos

Los efectos adversos de la alfametildopa son más que nada secuelas de su acción farmacológica. La incidencia de efectos adversos generalmente es transitoria o reversible. La somnolencia es común, en especial inicialmente y luego de un crecimiento de la dosis. Mareos y aturdimiento tienen la posibilidad de estar asociados con hipotensión ortostática; náuseas, cefalea, fatiga y disminución de la libido e impotencia. Los efectos mentales y neurológicos de la alfametildopa han integrado inconvenientes de concentración y memoria, psicosis leve, depresión, trastornos del sueño y pesadillas, parestesias, movimientos involuntarios coreoatéticos y parkinsonismo (Brunton, 2006).

Farmacocinética

Su biodisponibilidad luego de la administración oral es alrededor 20 al 60%. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen entre las tres a cinco horas. Se absorbe primordialmente por vía oral (50% de la dosis aproximadamente). Es metabolizada a nivel hepático y tracto gastrointestinal tanto la metildopa como la metildopamina (metabolito activo), son eliminados mayoritariamente con la orina. Se une poco a las proteínas plasmáticas y atraviesa la barrera hematoencefálica, atraviesa la placenta y se excreta por medio de la leche materna (Easterling, 2019).

Otros efectos adversos

A nivel del sistema nervioso central el impacto adverso más común es la sedación, aunque con la utilización prolongada, donde la misma tiende a desaparecer por tolerancia farmacológica. Además, aparece disminución de la memoria y concentración. Puede aparecer astenia, cefalea y vértigo. Cardiovascular: Puede observarse

retención de sodio y agua y edemas que tienen la posibilidad de empeorar una insuficiencia cardíaca (Easterling, 2019).

Dentro de los efectos hematológicos: después de seis a doce meses de la terapéutica puede aparecer una prueba de Coombs positivo, que no sugiere una necesidad indispensable de suspender el tratamiento médico. Ocasionalmente aparece anemia hemolítica, debiendo en dichos casos suspenderse la medicación; además puede ocasionar leucopenia (granulocitopenia) reversible (Easterling, 2019).

Otros efectos adversos

Náuseas, vómitos y sequedad de boca, urticaria, rash cutáneo, hiperqueratosis, congestión nasal, tienen la posibilidad de pasar con la utilización crónica, como de esta forma además ginecomastia, galactorrea e hiperprolactinemia. Raramente puede observarse además impotencia sexual, signos de parkinsonismo y depresión psíquica (Williams et al., 2018).

3.5. Sulfato de magnesio (MgSO₄)

El sulfato de magnesio es un medicamento anticonvulsivante que disminuye los espasmos del músculo estriado por un impacto depresor sobre el sistema nervioso central (SNC) y por una restricción de la descarga de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular (De Baaij et al., 2015).

La primera notificación acerca de la utilización de sulfato de magnesio en obstetricia fue en el 1926 (Alfaro et al., 2010) donde su inclusión en esta especialidad se debería a que en este año se demostró su impacto depresor del SNC administrado intraespinalmente como procedimiento del tétanos (Greene, 2003).

De igual manera se comprobó que producía quiescencia uterina, y en 1965 se usa por primera ocasión en el tratamiento del trabajo de parto pretérmino (Marc & Keirse, 2003; Nijman et al., 2016). El análisis Magnesium

sulphate for Prevention of Eclampsia (MAGPIE) puso de manifiesto el impacto profiláctico anticonvulsivante de este agente en la preeclampsia, considerándose de primera línea en el tratamiento de la preeclampsia. Este ión tiene efectos vasodilatadores mediante la inhibición de la angiotensina II y la endotelina I, además juega un rol inmunomodulador (Lacunza-Paredes & Santis-Moya, 2017).

La Food and Drug Administration (2013), ha aprobado administración solo en la profilaxis de la convulsión ecláptica. No obstante, el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) amparan su empleo en la tocólisis en el trabajo de parto pretérmino, preeclampsia, eclampsia y neuroprotección fetal (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Fisiología del magnesio

El magnesio es un antagonista natural del calcio (Ca²⁺), componente vital en la contractura del músculo liso, donde sus principales características farmacológicas (Hunter & Gibbins, 2011) están determinadas por su papel antagónico con el calcio, explicándose a través varios mecanismos:

- Extracelularmente por variación de la polaridad a nivel de la membrana celular, incrementando su umbral de estimulación de los canales de calcio dependientes de voltaje.
- Por obstáculo mecánico del poro del canal.
- Obstaculiza intracelularmente los canales iónicos y las rutas de señalización celular que implican al calcio, compitiendo con el calcio intracelular por los sitios de alianza citoplasmáticos y reticulares estimulando la degradación del inositol trifosfato (IP₃), inhibiendo la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico inducida por el IP₃ (Kolte et al., 2014).
- Activando la bomba Ca²⁺/ATPasa del retículo sarcoplásmico que conserva el calcio

atrapado. Por igual interfiere con la quinasa de las cadenas ligeras de miosina (MyosinLight-Chain Kinase, MLCK), enzima responsable de los espasmos uterinos (Kolte et al., 2014).

A nivel del SNC fetal los efectos neuroprotectores del sulfato de magnesio son intercedidos por distintos engranajes, entre los que se resaltan el bloqueo de los receptores del ácido N-Metil-D-aspartico (NMDA) (Berhan & Berhan, 2015), y los efectos antiinflamatorios, que se logran por medio de una disminución de la concentración de citocinas, como la interleuquina 1 beta (IL-1 β), y el componente de necrosis tumoral evidentemente implicados en el desarrollo de procesos inflamatorios (Palei et al., 2013).

El magnesio reduce la descarga de acetilcolina en la alianza neuromuscular provocándose un impedimento en la propagación de impulsos nerviosos ocasionando relajación muscular y extenuación (Hunter & Gibbins, 2011).

A nivel del SNC el glutamato cumple una funcionalidad excitatoria uniéndose tanto al receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como al α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolepropionato (AMPA) de la neurona postsináptica, donde el magnesio bloquea los receptores NMDA, permitiendo que solamente los receptores AMPA se exciten y la respuesta excitatoria se reduzca. Este suceso es incrementado por el accionar de los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA), funcionalidad además regulada por el magnesio. El magnesio extracelular incita dichos receptores, derivando en una hiperpolarización neuronal traduciéndose en un impacto inhibitorio (De Baaij et al., 2015).

El magnesio contribuye además con la descarga de neuropéptidos como el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (CGRP) quien tiene un efecto vasodilatador, y reduce la liberación de Sustancia P desencadenando un efecto negativo en la secreción de mediadores inflamatorios como el Factor de Necrosis tumoral α (TNF- α) y la Interleucina 1 (IL-1) (De Baaij et al., 2015).

Farmacología

El magnesio es el cuarto catión más exuberante en el cuerpo, y el segundo catión más numeroso en las células humanas, posterior al potasio, implicado en la función de las enzimas. Está a nivel óseo (50% – 60%), muscular (30% – 40%) y sistema circulatorio (menor al 1%), este último sugiere que una medida sérica de magnesio no refleja de manera directa la porción total presente en el cuerpo humano (Romani, 2013; Houillier, 2014).

En la dieta está a modo de sales como: hidróxido de magnesio, cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, oxalato de magnesio, gluconato de magnesio y citrato de magnesio, aunque en todas estas su absorción es limitada (Romani, 2013; Baca-Ibáñez et al., 2015).

El sulfato de magnesio es una exclusiva preparación de uso parenteral que existe y se administra por vía intramuscular (IM) o intravenosa (IV) (Hunter & Gibbins, 2011).

Farmacocinética y farmacodinámica del MgSO₄

Luego de la administración, el MgSO₄ se une alrededor de un 40 % a las proteínas plasmáticas. El magnesio se propaga hacia el espacio extravascular y extracelular, huesos, atravesando la placenta, membranas fetales y el líquido amniótico. Este se excreta casi exclusivamente a nivel urinario, y alrededor del 90% de la dosis es eliminado en las primeras veinticuatro horas posterior a su administración por la vía intravenosa. Su vida media en pacientes con funcionalidad renal conservada es de cuatro horas (Lu et al., 2002).

Sus efectos tóxicos están sujetos a la concentración de este ion a nivel plasmático, y dentro de ellos tenemos en primer lugar la pérdida del reflejo patelar, disminución de la frecuencia respiratoria y la diuresis (Brookfield et al., 2015).

3.6. Nifedipino

La nifedipina (inicialmente BAY a1040, después Adalat) fue desarrollada por la compañía Bayer (farmacéutica alemana), y la mayor parte de las investigaciones iniciales fueron realizados a inicios de los años 70 (Vater, 1972).

La utilización de nifedipina y antagonistas de los canales de calcio relacionados disminuyó considerablemente en respuesta a ensayos llevados a cabo en el año 1995, en los cuales se evidenció un aumento de la mortalidad en pacientes con arteriopatía coronaria que se les administró nifedipina. (Furberg et al., 1995). Esta investigación ha sido un metanálisis y demostró un daño primordialmente en formas de presentación de nifedipina de acción corta, donde las mismas provocaban fluctuaciones en la tensión arterial y en altas dosis iguales o superiores a 80 miligramos diarios (Opie & Messerli, 1995).

Adalat fue la primera farmacéutica alemana en recibir el prestigioso Prix Galien en 1980 (Lichtlen, 1991). Ahmed Hegazy en este mismo año, presentó su invención (en participación con Klaus-Dieter Rämisch) de una preparación medicinal sólida de liberación prolongada de nifedipina a la Oficina de Patentes Alemana en Munich, patentando el *“uso de cristales de nifedipina con un área de superficie específica de 1-4 m²/g para la fabricación de formulaciones medicinales (sólidas) para poder lograr concentraciones sanguíneas duraderas para el tratamiento oral de la hipertensión arterial por medio de la administración de 1 a 2 veces”* (Europäisches Patentamt, 1996), una invención que se conoció como Adalat retard de Bayer (Hegazy, et al., 1984).

La nifedipina es el primer antagonista del calcio (Ca) del núcleo familiar de las 1,4-dihidropiridinas, donde además se hallan la nitrendipina, nisoldipina, felodipina y la amlodipino. Generalmente, las dihidropiridinas poseen un impacto vasodilatador e incrementan el flujo coronario más intensamente que el diltiazem o el verapamilo. No obstante, a diferencia del verapamilo y del diltiazem, la nifedipina no

perjudica a la conducción auriculoventricular ya que se une a los canales de calcio en un espacio distinto (Rodríguez, 2015; World Health Organization, 2019).

Mecanismo de acción

Como todos los antagonistas del calcio, la nifedipina impide el acceso del Ca en las células de los músculos lisos vasculares, bloqueando el poro del canal de calcio. Mientras tanto que el verapamilo y el diltiazem están afectando a los canales de calcio presentes en los nodos senoatriales y atrioventriculares y además los presentes en la vasculatura lisa, la nifedipina actúa únicamente sobre dichos últimos provocando un potente impacto vasodilatador. El descenso del Ca intracelular inhibe el mecanismo contráctil de las células vasculares con la consiguiente vasodilatación, tanto de las arterias coronarias como de los vasos periféricos (McDonald et al., 1994; Rodríguez, 2015).

La vasodilatación coronaria con el que corresponde incremento del flujo, aumenta la llegada de oxígeno a los tejidos del miocardio, simultáneamente que la vasodilatación periférica disminuye las resistencias periféricas, la presión arterial sistémica y la post-carga. La reducción de la postcarga, paralelamente, disminuye la presión de las paredes miocárdicas y, con ello su demanda de oxígeno. La nifedipina no muestra efectos clínicos sobre la conducción auriculoventricular, si bien generalmente induce una taquicardia refleja, efecto de la reducción de la presión sistémica (Curtis & Scholfield, 2001; Rodríguez, 2015).

Aunque en los pacientes con la funcionalidad ventricular regular, la nifedipina no perjudica habitualmente los parámetros cardíacos, sus efectos inotrópicos negativos, efecto de la reducción de la presión arterial tienen la posibilidad de incrementar la parte de eyección y minimizar la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Debido a lo cual, la nifedipina no debería ser usada en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La nifedipina no perjudica al metabolismo de los lípidos ni

empeora la resistencia insulínica (Luther, 2014; Rodríguez, 2015).

Farmacocinética:

Es absorbida luego de su administración oral (90%), aunque experimenta un metabolismo hepático de primer paso, donde su biodisponibilidad disminuye hasta un 70%. Su farmacocinética no es afectada por los alimentos, sin embargo, la biodisponibilidad se incrementa en la insuficiencia hepática. Luego de la ingestión oral de la nifedipina sus efectos hipotensores empiezan a presentarse entre los 30 minutos y 1 hora. Este medicamento se distribuye bien por todo el organismo, incluyendo la leche materna. Se une en un 98% % a las proteínas plasmáticas, aunque esta alianza es mucho menor en los pacientes con disfunción hepática o renal (Palma et al., 1999).

El metabolismo hepático es rápido y completo, produciéndose dos metabolitos inactivos que son excretados, junto con el fármaco nativo, en la orina y, en menor extensión en las heces.

Contraindicaciones y precauciones (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

La nifedipina se debe utilizar con precaución en los pacientes con bradicardia grave y con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), debido que puede precipitar o exacerbar un fallo cardíaco por sus efectos inotrópicos negativos, principalmente si se está administrando junto con beta-bloqueantes. Está contraindicada en algunos tipos de enfermedad coronaria como el shock cardiogénico o el infarto de miocardio, ya que sus efectos inotrópicos negativos pueden empeorar estos cuadros. En aquellos pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis se deberán vigilar cuidadosamente para evitar la acumulación de nifedipina, con sus correspondientes efectos tóxicos. La nifedipina se excreta en la leche materna y podría causar hipotensión y taquicardia al lactante.

Reacciones adversas

La reacción adversa cardiovascular observada con mayor frecuencia es el edema periférico, que refleja el potente efecto vasodilatador del fármaco. Otros efectos secundarios, relacionados con los efectos vasodiladores son: sofocos, debilidad, impotencia, poliuria, cefaleas, síncope, hipotensión, palpitaciones y mareos. Otras reacciones adversas menos frecuentes, pero potencialmente graves son la disnea, jadeos (especialmente en pacientes con alguna enfermedad pulmonar subyacente), astenia, parestesias, glomerulonefritis inmune, vértigo, priapismo y alteraciones visuales (Poole-Wilson et al., 2006; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2018).

CAPÍTULO IV.

Trastornos hipertensivos del embarazo



4.1. La toxemia del embarazo

La toxemia del embarazo, también conocida como preeclampsia, es la patología más frecuente en la gestación. Detectarla de forma temprana y seguir las indicaciones del médico es básico para evitar complicaciones. Históricamente, en la práctica clínica, la toxemia se ha determinado como de inicio temprano y comienzo tardío. La toxemia de inicio temprano muestra claras diferencias, ya que esta se vincula frecuentemente con una restricción del crecimiento intrauterino (Xiong & Fraser, 2004) y una evidencia patológica clara de mala perfusión placentaria (Redman & Staff, 2015). Sin embargo, no es la situación en el caso de comienzo tardío, donde la probabilidad de una patología cardiovascular futura sería menos posible de predecir, incluso, los predictores de biomarcadores accesibles para la preeclampsia son menos exitosos (Rolnik et al., 2017).

Una vez que se cumple con los elementos diagnósticos de preeclampsia (PE), es fundamental establecer si hablamos de un trastorno con o sin manifestaciones de severidad, debido a que, desde esta perspectiva se dictamina por el tratamiento definitivo de esta patología, además de su trascendencia sobre el pronóstico materno perinatal. Cuando se cumple con los criterios diagnósticos de preeclampsia, es importante determinar si se trata de un trastorno con o sin criterios de severidad, ya que a partir de esto se decide por el manejo definitivo del trastorno, además de tener importancia sobre el pronóstico materno fetal (Pereira et al., 2020).

La conducta obstétrica definitiva en la PE es la interrupción del embarazo y por consiguiente la extracción placentaria para de esta manera evitar y prever el progreso de complicaciones maternas y/o fetales resultantes de la sucesión de esta patología sistémica. El instante para definir la terminación del embarazo estará fundamentada en la edad gestacional, la gravedad de la enfermedad hipertensiva, afección de órganos

diana en consecuencia de la condición materno-fetal (Ng et al., 2020).

Los profesionales proponen sistemáticamente la culminación de la gestación en las féminas con trastornos hipertensivos del embarazo específicamente la preeclampsia leve al término de la gestación (a partir de las 37 semanas); y a las 34 semanas en la PE con signos de severidad, siempre y cuando las condiciones materno y fetales lo permitan. En embarazos pretérminos, los peligros de consecuencias severas de la progresión de esta patología tienen que equilibrarse con los riesgos de los recién nacidos resultantes del parto prematuro (Norwitz, 2022).

No obstante, a cualquier edad gestacional, la existencia de una hipertensión severa, asociada con disfunción de un órgano diana o ante la presencia de elementos no aseguradoras de confort fetal como, por ejemplo: un estado fetal, no tranquilizador, presencia de meconio anteparto, retardo en el crecimiento intrauterino y oligohidramnios constituyen indicaciones mandatorias para una culminación del embarazo inmediata (Norwitz, 2022).

La conducta en la paciente preecláptica constituye un desafío actualmente para muchos expertos en el tema, debido a que el curso clínico de la misma se distingue por un deterioro paulatino y progresivo de la salud materna y fetal, asociado incluso a un incremento notable de la muerte perinatal. Es fundamental garantizar una atención y evaluación médica instantánea y eficaz con el objetivo de administrar la terapéutica oportuna para mitigar las complicaciones desde el punto de vista materno y perinatal (Condo-Baque et al., 2018).

4.2. Clasificación de los trastornos hipertensivos

- Trastornos hipertensivos dependientes del embarazo.
 - Preeclampsia: preeclampsia leve o severa.

- Eclampsia.
- Hipertensión transitoria o tardía.
- Hipertensión crónica (sea cual sea la causa).
- Hipertensión crónica con preeclampsia o eclampsia añadida.

Preclampsia leve o actualmente preeclampsia: hipertensión arterial, proteinuria mayor de 300 mg en orina de 24 horas, presencia o no de edemas con fóvea. No se presenta lesión en los órganos diana maternos. Alrededor del 75% de las gestantes preeclápticas pertenece a este grupo (Chappell et al., 2021).

La TA sistólica mayor o igual a 140 mmHg, una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg o Una presión arterial media (PAM) mayor de 105 mmHg o un aumento de 20 mmHg o más, de la previa, si es conocida. Debe realizarse dos tomas de TA con un intervalo de 4 a 6 horas. La TAM se calcula $PAM = PS + 2 PD / 3$ (Vázquez, 2009; Cárdenas & Roca, 2017).

En el año 2013, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG por sus siglas en inglés), donde se define a la PE como: tensión arterial (TA) $\geq 140/90$ milímetros de mercurio (mmHg) sistólica y diastólica respectivamente, en dos tomas con un intervalo de cuatro horas, asociado a proteinuria ≥ 300 miligramo durante 24 horas en gestantes con 20 semanas y con cifras de presión arterial normales anterior al embarazo (Sepúlveda-Martínez et al., 2014).

En relación al tiempo de aparición preecláptica se clasifica de inicio precoz antes de las 34 semanas y preecláptica de inicio tardío después de las 34 semanas, cada entidad con diferentes manifestaciones clínicas (Lacunza & Pacheco, 2014).

La preecláptica de inicio temprano, es la forma más grave de preecláptica, en múltiples investigaciones identificaron fuertes asociaciones con gestantes con una edad media alta, hipertensión arterial crónica, antecedentes de

antecedentes de enfermedad hipertensiva previa, muertes perinatales, y embarazos estimulados (Robillard et al., 2020).

El aumento brusco y exagerado de peso suele ser el signo más precoz. El edema, signo común de la Preeclampsia, pero no diagnóstico de esta entidad. Es el resultado de la disminución de la presión coloido-oncótica, secundaria a la albuminuria y a la pérdida de la integridad de las células endoteliales de los capilares con aumento de su permeabilidad, asociándose a una ganancia de peso exagerada (Chappell et al., 2021).

Suele seguir a la hipertensión arterial o aparecer simultáneamente con ella. El vasoespasmo provoca isquemia renal con daño glomerular lo que aumenta la permeabilidad de la membrana basal y la pérdida de proteínas de baja selectividad (Flores-Villegas et al., 2014).

Sin embargo, es importante destacar que mientras se ha perfeccionado en la comprensión acerca de la fisiopatología en la preeclampsia, sus criterios diagnósticos se han transformado. La tríada tradicional descrita durante décadas del incremento de la tensión arterial, el edema y la proteinuria, se ha transformado actualmente en hipertensión arterial en asociación a una disfunción orgánica, ya sea hematológica, hepática, neurológica, renal o uteroplacentaria (Tanner et al., 2022).

Diagnóstico de preeclampsia o preclampsia leve

El diagnóstico de preeclampsia (Von Dadelszen et al., 2021) leve se realiza al mostrarse los siguientes elementos, luego de la semana 20 de gestación, a lo largo del parto o en el puerperio en una paciente sin antecedentes de hipertensión arterial previa. Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg o un aumento de 30 mmHg o 15 mmHg o más de la presión sistólica y presión diastólica en 15 mmHg respectivamente sobre su tensión arterial basal

- Proteinuria cuantitativa ≥ 300 miligramo en una recolección de orina durante 24 horas.

Tratamiento

Antihipertensivos: El labetalol y el nifedipino son considerados los fármacos de primera línea en la enfermedad hipertensiva leve. Evitar la disminución abrupta de la tensión arterial (TA), por los efectos secundarios hipóxicos en el flujo útero-placentario (Magee et al., 2016).

En el Ecuador se recomienda el inicio de tratamiento de emergencia con Nifedipino de acción corta vía oral como fármaco de primera línea. Múltiples investigaciones avalan que no existen diferencias significativas entre el labetalol y nifedipino como droga de primera línea (Ghelfi et al., 2021); incluso este último reduce la tensión arterial de manera más rápida y de manera no menos segura que el labetalol (Duro-Gómez et al., 2017).

- **Nifedipino:** (tabletas de 10 mg y 20 mg). Se inicia con 10 mg c/20-30 minutos, por 3 dosis. Su administración puede ser sublingual u oral. La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg c/6-8 horas. Dosis máxima 120 mg. No es recomendable la administración por vía sublingual (Schneider et al., 2021).
- **Labetalol:** tabletas de 200 mg: administrar de 100 a 400 mg via oral (VO) cada 8 o 12 horas. (via oral).
- **Dosis máxima:** 1,200 mg/día (Schneider et al., 2021).

Es un fármaco que tiene una acción mixta de bloqueador adrenérgico, efecto antagonista beta 1, así como agonista beta 2 reduciendo la resistencia vascular sistémica y controlando la presión arterial por su bloqueador alfa 1 adrenérgico. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma bronquial, insuficiencia cardíaca o bloqueo cardíaco (Zapata & Ramírez, 2020).

Prevención de las convulsiones: Se administra el sulfato de magnesio (ampollas de 10 ml, 1 g al 10 % y 20 %). Es el medicamento de excelencia (Zapata & Ramírez, 2020).

Ataque: administración vía intravenosa (IV) para la impregnación del sulfato de magnesio en bomba de infusión: dos ampollas de sulfato de magnesio (ampollas 20% en 10 ml = 2 gramos), diluidos en 80 mL de solución salina isotónica al 0,9 % (volumen total de 100 mL) pasar en 20 minutos. En ausencia de bomba de infusión administrar a 100 gotas/minutos con bomba de infusión en 20 minutos (Gordon et al., 2014).

Mantenimiento: administrar el sulfato de magnesio IV a razón de 1 gramo/hora en infusión continua. Colocar diez ampollas de sulfato de magnesio al 20 % (100 mL = 20 g), en 900 mililitros (mL) de solución salina al 0,9 % y administrar el volumen total de 1000 mL a 50 ml/h a través de bomba de infusión o 17 gotas por minutos con equipo de venoclisis (1 gramo/hora).

Monitoreo de toxicidad de magnesio

- Evaluar cada hora (Zapata & Ramírez, 2020) y documentar en la historia clínica periódicamente los reflejos osteotendinosos profundos, la diuresis y frecuencia respiratoria.
- Ajustar la infusión para mantener los niveles entre 4 y 7 mEq/L (5 - 9 mg / dL).

El exceso de magnesio puede provocar pérdida de reflejos rotulianos (mayores a 9 mg/dL), depresión respiratoria (mayores a 12 mg/dL) y paro cardíaco (mayores a 30mg/dL) (Goodman, 2022).

Toxicidad: el antídoto es el Gluconato de Calcio 10% solución: 10ml IV durante 10 minutos (prepárese para posible convulsión) (Zapata & Ramírez, 2020).

Contraindicaciones: Miastenia Gravis (Rojas et al., 2019)

Fenitoína (droga de segunda línea): de 15 a 20 mg/kg de peso, con una dosis máxima de

50 mg/minutos como dosis de impregnación. En caso que no exista la respuesta esperada en 20 minutos a la dosis inicial, se administrará otra dosis adicional a 10 mg/kg IV (Granata et al., 2015; MinisteriodeSaludPúblicadelEcuador, 2016).

Dosis de mantenimiento: 100 mg IV cada 6 a 8 horas, no excederse de 50 miligramos por minuto (mg/min). Iniciallo siempre a partir de las 12 horas de su dosis inicial administrada (Rojas et al., 2019).

Maduración pulmonar: Esta se realiza con corticosteroides en los embarazos con una edad gestacional entre las 24 y 34 semanas con 6 días (Briceño-Pérez & Briceño-Sanabria, 2019).

- **Betametasona:** 12 mg intramuscular (IM), cada 24 horas, un total de dos dosis. Se administrará en la región glútea. Si el parto es inminente, se sugiere administrar 12 mg cada 12 horas.
- **Dexametasona:** 6 mg IM, cada 12 horas por un total de 4 dosis en dos días. Se administrará en la región glútea.

Manejo expectante de la Preeclampsia leve

- **Hospitalización:** Una vez diagnosticada, debe ser hospitalizada.
- Dieta normosódica y normoproteica; además de mantener un control estricto en la ingesta y administración intravenosa de líquidos, ya que es de vital importancia mantener un equilibrio hídrico, para prevenir la sobrehidratación, deshidratación, hiponatremia y edema pulmonar (Gaus et al., 2019).
- Control de la tensión arterial cada 4 o 6 horas.
- Peso y diuresis horaria.
- La relación tirosina quinasa similar a fms soluble (sFlt-1)/factor de crecimiento placentario (PlGF) es una herramienta confiable en la evaluación de la preeclampsia entre las 34 y las 36.6 semanas Si el valor del ratio sFlt-1/PlGF

es menor a 110 pg/mL, indicar de manera semanal hasta el término del embarazo. Si ratio sFlt-1/PIGF mayor a 110 pg/ es indicación de interrupción del embarazo a las 34 semanas previa maduración pulmonar.

- Exámenes de laboratorio al ingreso y cada 72 horas, de acuerdo a las características de cada paciente y existencia de compensación de la presión arterial: biometría hemática, tiempos de coagulación, plaquetas, azoados, TGP, TGO, LDH, proteínas totales, albúmina, globulina, examen de orina, aclaramiento de creatinina (Sisti & Colombi, 2019).
- La administración de líquidos será máxima a 80 ml/hora por vía intravenosa (IV) (Ghelfi et al., 2021).
- De constatarse la elevación de la tensión arterial a pesar del tratamiento medicamentoso, incremento del ácido úrico, creatinina, transaminasas o disminución del aclaramiento de creatinina y conteo plaquetario, contemplar la interrupción del embarazo, por presencia de signos de gravedad (Sisti & Colombi, 2019).
- Mantener un equilibrio emocional.
- Control del estado de salud fetal: test de movimientos fetales dos veces al día, biometría fetal semanal, cardiotocografía fetal y perfil biofísico dos veces/semana (Ghelfi et al., 2021).
- Realizar ecografía doppler para valorar índice de resistencia de la relación arteria uterina/arteria umbilical (Sisti & Colombi, 2019).
- Flujometría Doppler.
- Terapéutica antihipertensiva cuando la PA diastólica es > 100 mmHg.
- Interrupción del embarazo al término de la gestación.

Preeclampsia severa

Está determinada por un incremento de la presión arterial acompañada de proteinuria, con presencia o no de edemas. En el año 2015 el American

College of Obstetricians and Gynecologists, clasifica como hipertensión de emergencia cuando la tensión arterial (TA) sistólica de inicio agudo es ≥ 160 mmHg y TA diastólica de inicio agudo ≥ 110 mmHg persistente en 15 minutos o más (Pereira et al., 2020).

Las cifras de TA mayor o igual a 160/110mmHg, acompañados con síntomas y signos de severidad como:

Cerebrales.

- Cefalea: suele ser frontal y occipital (Giardini et al., 2020), pulsátil o sorda, acompañada de síntomas visuales, siendo los más frecuentes los escotomas y la percepción transitoria de luces o manchas negras (Wang & Yang, 2021).
- Somnolencia persistente.
- Insomnio.
- Confusión mental.
- Amnesia.

Sensoriales (Giardini et al., 2020).

- Zumbidos de oídos.
- Vértigos.
- Sordera.
- Alteraciones del olfato, y del gusto.

Alteraciones visuales (Giardini et al., 2020).

- Escotomas.
- Centelleo.
- Moscas volantes.
- Diplopia.
- Hemianopsia.
- Amaurosis.
- Desprendimiento de retina, generalmente unilateral.
- Ceguera. Se inicia como una incapacidad brusca para enfocar, con visión borrosa que

llega hasta la ceguera total, resultado de una alteración en la corteza occipital, más que en la retina (Wang & Yang, 2021).

Renales:

- Hiperuricemia: cifras ≥ 7 mg/dL (Giardini, et al., 2020).
- Creatinina mayor a 0,9 mg/dL (se consideran valores normales de creatinina en el embarazo de 0,8 mg/% (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013).
- Oliguria suele ser transitoria, menos de 500 ml en 24 horas, esto se debe a la contracción del espacio intravascular por un vasoespasmo, un aumento en la retención renal de sodio y agua, y vasoespasmo intrarrenal (Phipps et al., 2019).

Gastrointestinales (Giardini et al., 2020).

- Náuseas, vómitos.
- Hematemesis.
- Ictericia.
- Dolor epigástrico (epigastralgia) o en el cuadrante superior derecho: es un símbolo cardinal del extremo grave de la enfermedad, es un dolor profundo que se exacerba en horario nocturno, principalmente en el hipocondrio derecho, sin embargo, puede irradiarse al epigastrio, se asocia de náuseas y vómitos. Al examen físico durante la palpación, el hígado puede estar sensible por estiramiento de la cápsula de Glisson por hemorragia hepática o inflamación. Este dolor en el hipocondrio derecho se asocia con el síndrome de HELLP y hematoma subescapular hepático (Phipps et al., 2019).
- Indica distensión de la cápsula del hígado, acompañándose de alteraciones de las pruebas hepáticas.
- El dolor en barra es premonitorio de convulsiones inminentes.

Hiperreflexia: signo común y puede existir clonus de tobillo, resultado de hiperexcitación, irritabilidad

o sobreexcitación del SNC (Álvarez-Pabón et al., 2017).

Hematológicos (Phipps et al., 2019):

- Hemólisis: esquistocitosis por microangiopatía.
- Petequias, equimosis o sangrado. Descartar la presencia de CID.

Otros:

Edema pulmonar: signo característico de la severidad, manifestándose con síntomas como disnea, dolor torácico y/o disminución de oxígeno ≤ 93 %, lo que vaticina un mal pronóstico materno. La génesis es multifactorial, asociado al aumento de la presión oncótica plasmática, fuga capilar, insuficiencia ventricular izquierda, hipertensión grave y sobrecarga de volumen iatrogénica (Phipps et al., 2019).

- Cianosis.
- RCIU.
- Oligohidramnios.
- Hemoconcentración: por vasoespasmo y fuga capilar.
- El tratamiento diurético (furosemida 20-40 mg IV) está indicado en estos casos, además si hay oligoanuria persistente (< 90 ml/3horas) a pesar de la fluidoterapia correcta (Phipps et al., 2019).

Hallazgos histológicos (Phipps et al., 2019):

- Placenta: con presencia necrosis fibrinoide de la pared uterina, hipoperfusión placentaria, infartos placentarios, hipoplasia vellosa, reducción de células asesinas naturales uterinas en la decidua.

Antihipertensivos que se utilizan:

Nifedipino: Droga de primera línea con mayor resolución en la hipertensión grave (tabletas de 10 mg y 20 mg). Se inicia con 10 mg c/20-30 minutos, 3 dosis. Su administración puede ser sublingual u oral. La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg c/6-8 horas. Dosis máxima 120 mg (Mullan et al., 2021).

Labetalol: (ámpulas de 100 mg en 20 mL). Administra 20 mg IV lento, durante 1 a 2 minutos. Repetir a los 10 minutos si no se controla la presión arterial, doblando la dosis (20, 40, 80 mg respectivamente). No sobrepasar los 220 mg. Dosis inicial: 20 mg (4 mL) IV: controlando la tensión arterial (TA) en 20 min (Turbay & Carballo, 2019).

- 40 mg (8 mL), si no hay respuesta, control de TA en 20 min.
- 80 mg (16 mL), si persiste la crisis hipertensiva.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min, si persiste la crisis.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min.

La dosis máxima: 220-300 mg

Dosis en infusión continua: 2 ámpulas de Labetalol = 200 mg (40 mL), diluir en 160 mL de dextrosa al 5 % para un total de 200 mL = 200 mg (Turbay & Carballo, 2019). En bomba de infusión: 1-2 mL/min = 1-2 mg/min.

Hidralazina: ámpulas de 20 mg y 25 mg. Tiene un destacado efecto vasodilatador arterial sin acción vasodilatadora sobre los vasos de capacitancia.

5 mg IV. Si la TA diastólica no disminuye se continúa dosis de 5 a 10 mg/cada 20 minutos en bolos. Dosis tope 20 mg vía intravenosa.

Manejo (Chappell et al., 2021).

Los pilares fundamentales del manejo son:

- Mantener la vía aérea permeable y la prevenir una aspiración.
- La paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo, en una cama con barandas correctamente posicionadas y con protecciones para evitar o mitigar cualquier tipo de traumatismos.
- Colocar oxigenoterapia (8-10 L/min), a través de una mascarilla, para tratar los episodios hipoventilatorios que aparecen durante la crisis convulsiva, donde se produce hipoxemia.
- Mantener oximetría de pulso para control de hipoxia.

- Su tratamiento definitivo es finalización del embarazo, independientemente de la edad gestacional, reduciéndose de esta manera el alto riesgo de morbimortalidad materna y perinatal derivada de las complicaciones de esta patología.

Prevención de las convulsiones:

Sulfato de Magnesio (ampollas de 10 ml, 1 g al 10 % y 20 %): Es el medicamento de excelencia (Zapata & Ramírez, 2020).

- Dosis de ataque (Gordon et al., 2014):

Administración vía intravenosa (IV) para la impregnación del sulfato de magnesio en bomba de infusión: dos ampollas de sulfato de magnesio (ampollas 20% en 10 ml = 2 gramos), diluidos en 80 mL de solución salina isotónica al 0,9 % (volumen total de 100 mL) pasar en 20 minutos. En ausencia de bomba de infusión administrar a 100 gotas/minutos en 20 minutos.

- Dosis de mantenimiento (Turbay & Carballo 2019):

Administrar el sulfato de magnesio IV a razón de 1 gramo/hora en infusión continua.

Colocar diez ampollas de sulfato de magnesio al 20 % (100 mL = 20 g), en 900 mililitros (mL) de solución salina al 0,9 % y administrar el volumen total de 1000 mL a 50 ml/h a través de bomba de infusión o 17 gotas por minutos con equipo de venoclisis (1 gramo/hora).

Efectos maternos secundarios más destacados:

bloqueo auriculoventricular, bradicardia, depresión respiratoria, esta se manifiesta con valores séricos 10 a 13 mEq/L, disminución de la diuresis, hiporreflexia o arreflexia, rubor facial, sofocos, sudoración y disminución de la frecuencia cardíaca sin relevancia clínica (Zapata & Ramírez, 2020).

Durante su administración hay que realizar monitoreo clínico constante para detectar signos de intoxicación por magnesio como pérdida del reflejo rotuliano, frecuencia respiratoria < de 12

por minuto y diuresis menor a 30 ml/hora. Debe usarse con precaución y con ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica. Si signos de toxicidad administrar Gluconato de Calcio 10% solución: 10ml IV durante 10 minutos (prepárese para posible convulsión) (Zapata & Ramírez, 2020).

Si contraindicación utilizar: Fenitoína de 15 a 20 mg/kg de peso, con una dosis máxima de 50 mg/minutos como dosis de impregnación. En caso que no exista la respuesta esperada en 20 minutos a la dosis inicial, se administrará otra dosis adicional a 10 mg/kg IV (Rojas et al., 2019).

Mantenimiento: 100 mg IV cada 6 a 8 horas, no excederse de 50 miligramos por minuto (mg/min). Iniciallo siempre a partir de las 12 horas de su dosis inicial administrada (Rojas et al., 2019).

Tratamiento obstétrico (Gaus et al., 2019; Vélez-Cuervo & Gutiérrez-Villegas, 2022).

- Embarazo menor a 27 semanas de gestación: No es adecuado el tratamiento expectante en las pacientes con Preeclampsia desarrollada en estas edades gestacionales, pues la mortalidad materna es alta y la supervivencia perinatal por lo general no llega al 10%. Es recomendable la interrupción del embarazo.
- Embarazo entre las 24 y 31,6 semanas de gestación: el tratamiento será conservador con un control estricto materno y fetal, siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello.
- Embarazo entre las 32 y 33,6 semanas de gestación: tratamiento conservador, valorar salud fetal, exámenes de laboratorio, estado clínico materno (tensión arterial y clínica), determinación de ratio sFlt-1/PIGF.
- Embarazo mayores a 34 semanas: siempre realizar la interrupción del embarazo, previa maduración pulmonar.

Vía del parto: la vía del parto dependerá del estado de gravedad de la paciente, persistencia

de los síntomas de gravedad o de inminencia de eclampsia, condiciones cervicales, estado de salud fetal, presencia de RCIU, presencia de meconio, presentación fetal, existencia de estado fetal no tranquilizador, alteraciones en los exámenes de laboratorio como el deterioro de la función renal, etc. (Febres-Cordero & Young, 2021).

Por tal motivo puede valorarse la inducción del parto si no existieran complicaciones maternas y/o fetales, recordando siempre que en caso de no existir modificaciones cervicales la inducción no debe exceder las 12 horas. En casos de cesárea y existencia de un factor asociado al riesgo trombótico en el parto vaginal administrar profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular (HBPM) (Febres-Cordero & Young, 2021).

Indicaciones maternas de terminación del embarazo independientemente de su edad gestacional (Magee et al., 2016):

- Aparición de complicaciones maternas graves: hemorragia cerebral (Collantes et al., 2018), edema pulmonar, rotura hepática, desprendimiento precoz de la placenta normalmente inserta.
- Persistencia de valores de presión arterial 160/110 mmHg a pesar del tratamiento.
- Aparición de signos prodrómicos de eclampsia.
- Deterioro progresivo de la función hepática.
- Deterioro progresivo de la función renal u oligoanuria persistente: aumento progresivo de la creatinina sérica, ácido úrico y diuresis menor a 400 ml en 24 horas, o menos de 17 ml/hora.
- Eclampsia.
- LDH > 1.000 UI/L.
- Persistencia de hipertensión arterial grave a pesar del tratamiento.
- Trombocitopenia progresiva.

Fetales:

- Cuando existan signos de riesgo de pérdida del bienestar fetal, dados por: un registro cardiotocográfico patológico, perfil biofísico patológico (ausencia de movimientos respiratorios), RCIU, oligohidramnios, con doppler de arteria umbilical con diástole ausente o revertida (Lapidus et al., 2017).

Complicaciones de la enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE)

Las complicaciones de la EHE estarán estrechamente vinculada a la severidad de esta y al nivel de la atención médica. Dentro de estas encontramos (Gracia, 2015; Encalada, 2021):

- Eclampsia.
- HELLP síndrome.
- Alteraciones a nivel del sistema nervioso central, como los accidentes cerebrovasculares (ACV) (Collantes et al., 2018).
- Desordenes metabólicos.
- Síndrome de distrés respiratorio.
- Desprendimiento de la placenta normalmente inserta.
- Insuficiencia ventricular izquierda paroxística (edema pulmonar).
- Alteraciones hepáticas.
- Ruptura hepática.
- Insuficiencia renal.
- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Alteraciones visuales.
- Muerte.
- Coagulación intravascular diseminada.
- Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).
- Síndrome de distrés respiratorio neonatal.
- Bajo peso al nacer.
- Hipoxia fetal.

- Muerte fetal.

Complicaciones perinatales (Chappell et al., 2021):

- Asfixia fetal.
- Muerte fetal.
- Prematuridad.
- Restricción del crecimiento intrauterino.

Morbilidad neonatal dada por (Chappell et al., 2021):

- Dificultad para crecer y aprender.
- Hiperbilirrubinemia.
- Hipocalcemia.
- Hipoglucemia.
- Infecciones.
- Muerte neonatal.

Las complicaciones maternas, obstétricas y fetales propiamente de la preeclampsia severa incluyen (Vázquez-Flores et al., 2013):

- Accidente cerebrovascular (Collantes et al., 2018).
- Desprendimiento de retina.
- Encefalopatía reversible posterior.
- Disfunción hepática.
- Hematoma o rotura hepática.
- Fallo renal agudo.
- Edema pulmonar.
- Fallo renal agudo.
- Edema pulmonar.
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.
- Trastorno cerebrovascular puerperal.
- Parto pretérmino.
- Restricción del crecimiento intrauterino.

- Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.
- Muerte fetal.
- Muerte neonatal.
- Coagulación intravascular diseminada (CID).
- Síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Eclampsia

Presencia de convulsiones y/o coma en una embarazada con preeclampsia sin establecerse otra causa. La Eclampsia es el estadio más grave de esta entidad; se muestra con convulsiones y/o coma (Lapidus et al., 2017).

La crisis convulsiva no la precede un aura y en su desarrollo se distinguen cuatro fases (Gilstrap & Ramin, 2002; Vázquez-Flores et al., 2013):

- **Período de invasión:** Alrededor de 10 segundos. Caracterizada por espasmos fibrilares de los músculos faciales, parpadeo, giros oculares, sonrisa sardónica y movimientos de negación.
- **Período de contracción tónica:** Tiene una duración de veinte a treinta segundos. Espasmo en opistótonos, los dedos pulgares permanecen cogidos por los demás dedos, las manos se hallan en pronación y los brazos se pegan al cuerpo humano. Hay tetania de los músculos respiratorios con apnea y cianosis.
- **Período de espasmos clónicos:** De dos a veinte minutos. Empieza con una inspiración intensa y estertorosa, seguida de una espiración. Fuertes sacudidos, reaparecen los espasmos de los músculos oculares y de la boca. Los movimientos más particulares se generan en los antebrazos. Progresivamente los movimientos convulsivos se realizan de manera extraña y, luego, la paciente queda fija e inerte (Vázquez-Flores et al., 2013).
- **Período de coma:** La crisis convulsiva deja a la gestante en un estado de obnubilación hasta llegar al coma. Es un coma completo con

pérdida total de la percepción, supresión de los reflejos inclusive los craneales, pupilas midriáticas. Este lapso es variable, durando horas y días, y a veces llegando a la muerte (Vázquez-Flores et al., 2013).

Patogenia.

Se desconoce la génesis exacta de la eclampsia, aunque se postulan dos hipótesis:

Existe una disminución del flujo sanguíneo cerebral en respuesta al aumento de la tensión arterial produciéndose un vasoespasmo arterial cerebral con disminución en su perfusión, sitios de infarto e isquemia con edema citotóxico (intracelular). La desregulación del flujo sanguíneo cerebral secundario al incremento de la presión arterial sistémica, trayendo consigo una hiperperfusión, deterioro endotelial y edema vasogénico (extracelular) (Bartal & Sibai, 2020).

Manifestaciones fetales:

Dentro de las manifestaciones, la que se presenta con mayor frecuencia inmediatamente al estado convulsivo es la observación cardiotocográfica de una clásica desaceleración prolongada, que puede tener una duración entre tres a cinco minutos. Este cuadro de episodio convulsivo de la gestante al ser tratado de manera oportuna y eficaz con antihipertensivos, la administración de drogas anticonvulsivantes y oxigenoterapia para su estabilización contribuirían a la recuperación intraútero del feto de los efectos hipóxicos derivados de la convulsiones tónico clónicas (Bartal & Sibai, 2020).

La resolución de la crisis materna suele estar asociada a una taquicardia fetal compensatoria con pérdida de la variabilidad y a veces también presenta deceleraciones variables.

Antihipertensivos:

El tratamiento farmacológico cuyo objetivo es prevenir las complicaciones de riesgo vital: encefalopatía hipertensiva, hemorragia cerebral, insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte

materno fetal (González-Navarro et al., 2015; Lapidus et al., 2017).

- **Hidralazina:** (ámpulas de 20 mg y 25 mg). Tiene un destacado efecto vasodilatador arterial sin acción vasodilatadora sobre los vasos de capacitancia. La vasodilatación de las arterias posibilita la protección en el espacio intervelloso del sistema de baja presión y resistencia ya deteriorado en la enfermedad hipertensiva, ocasionando también vasodilatación de las arterias coronarias, cerebral y renal, así como a nivel muscular y cutáneo (Zapata & Ramírez, 2020). Administrarla de manera continua podría causar decaipitación brusca de la tensión arterial con disminución en la presión de perfusión en el espacio intervelloso placentario. Sus efectos colaterales secundarios son: taquicardia materna (efecto simpático de la hidralacina) con un aumento del gasto cardíaco, lo cual incrementa el flujo sanguíneo uterino; presencia de bochornos, cefalea y palpitaciones (Zapata & Ramírez, 2020).
- **Labetalol:** (ámpulas de 100 mg en 20 mL). Administra 20 mg IV lento, durante 1 a 2 minutos. Repetir a los 10 minutos si no se controla la presión arterial, doblando la dosis (20, 40, 80 mg respectivamente). No sobrepasar los 220 mg. Es un fármaco que tiene una acción mixta de bloqueador adrenérgico, efecto antagonista beta 1, así como agonista beta 2 reduciendo la resistencia vascular sistémica y controlando la presión arterial por su bloqueador alfa 1 adrenérgico (Zapata & Ramírez, 2020).
- La presión arterial debe medirse cada 10 minutos cuando la presión arterial sea de 160/110 mm Hg o superior y se esté administrando el fármaco. Está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma bronquial, insuficiencia cardíaca o bloqueo cardíaco (Zapata & Ramírez, 2020).

Dosis inicial: 20 mg (4 mL) IV: controlando la tensión arterial (TA) en 20 min.

- 40 mg (8 mL), si no hay respuesta, control de TA en 20 min.
- 80 mg (16 mL), si persiste la crisis hipertensiva.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min, si persiste la crisis.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min.
- Dosis máxima: 220-300 mg (4-5 dosis).

Dosis en infusión continua: 2 ámpulas de Labetalol = 200 mg (40 mL), disolver en 160 mL de dextrosa al 5 % para un total de 200 mL = 200 mg.

- En bomba infusión: 1-2 mL/min = 1-2 mg/min (Zapata & Ramírez, 2020).
- Nifedipino: (tabletas de 10 mg y 20 mg). Se inicia con 10 mg c/20-30 minutos, 3 dosis. Su administración puede ser sublingual u oral. La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg c/6-8 horas. Dosis máxima 120 mg. No es recomendable la administración por vía sublingual (Mullan et al., 2021).

Manejo (Gaus et al., 2019).

Los pilares fundamentales del manejo son:

- Mantener la vía aérea permeable y la prevenir una aspiración.
- La paciente debe colocarse en decúbito lateral izquierdo, en una cama con barandas correctamente posicionadas y con protecciones para evitar o mitigar cualquier tipo de traumatismos.
- Colocar oxigenoterapia (8-10 L/min), a través de una mascarilla, para tratar los episodios hipoventilatorios que aparecen durante la crisis convulsiva, donde se produce hipoxemia.
- Mantener oximetría de pulso para control de hipoxia.
- Su tratamiento definitivo es finalización del embarazo, independientemente de la edad gestacional, reduciéndose de esta manera el alto riesgo de morbimortalidad materna y

perinatal derivada de las complicaciones de esta patología.

Tratamiento de las convulsiones:

Sulfato de Magnesio (ampollas de 10 ml, 1 g al 10 % y 20 %): Es el medicamento de excelencia.

Dosis de ataque (Gordon et al., 2014):

- Administración vía intravenosa (IV) para la impregnación del sulfato de magnesio en bomba de infusión: 30 mL de sulfato de magnesio al 20 % (6g) + 70 mL de solución isotónica, pasar a 300 mL/hora en bomba de infusión o en su defecto a 100 gotas/minuto con equipo de venoclisis en 20 minutos.

Dosis de mantenimiento (Gordon et al., 2014):

- Administrar el sulfato de magnesio IV a razón de 2 gramo/hora en infusión continua.
- Administración intravenosa en bomba de infusión: diluya diez ampollas de sulfato de magnesio al 20 % (100 mL corresponde a 20g), en 400 mL de solución isotónica y administre el volumen total de 500 mL a razón de 50 mL/hora. En su defecto se debe administrar la preparación indicada con equipo de venoclisis a 17 gotas por minutos.

Efectos maternos secundarios más destacados: bloqueo auriculo ventricular, bradicardia, depresión respiratoria, esta se manifiesta con valores séricos 10 a 13 mEq/L, disminución de la diuresis, hiporreflexia o arreflexia, rubor facial, sofocos, sudoración y disminución de la frecuencia cardíaca sin relevancia clínica. Durante su administración hay que realizar monitoreo clínico constante para detectar signos de intoxicación por magnesio como pérdida del reflejo rotuliano, frecuencia respiratoria < de 12 por minuto y diuresis menor a 30 ml/hora.

Debe usarse con precaución y con ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica (Arcos et al., 2020).

Otras de las alternativas en el episodio convulsivo (Rojas et al., 2019):

En caso de que los bolos no controlen las crisis deberán tomarse otras medidas como administrar diazepam:

- **Diazepam:** Intravenoso a dosis de 0,1-0,3 mg/kg en un minuto hasta una dosis máxima acumulada de 20 mg, o Diazepam 5 a 10 mg intravenoso cada 5 a 10 minutos a una velocidad \leq a 5 mg/min y la dosis máxima de 30 mg este medicamento del grupo de las benzodiazepinas que disminuyen la excitación neuronal y que tienen un efecto antiepiléptico, ansiolítico, hipnótico y relajación muscular, con acción inmediata en el SNC, controlando las crisis alrededor del 80 % de los casos en los primeros 5 minutos (Protocols medicina maternofetal). También podemos administrar diazepam en gel transrectal (0,2 mg/kg) (Rojas et al., 2016).

A dosis superiores de los 30 mg puede provocar efectos de depresión fetal. Otras vías de administración es la rectal (gel transrectal) a razón de 0,2 mg/kg, esto producto a su distribución a nivel del tejido adiposo, su efecto de duración es inferior a 20 minutos.

- **Midazolam:** 1 a 2 mg IV en bolo a una velocidad de 2 mg/minuto. Se pueden administrar bolos adicionales cada 5 minutos hasta que cedan las convulsiones (dosis máximo de 7.5 mg) (Rojas et al., 2019).

Finalización del embarazo (Bartal & Sibai, 2020)

Esta entidad por sí misma constituye una contraindicación absoluta para el manejo expectante de la gestación, pues su tratamiento definitivo es la interrupción del embarazo. La vía del parto no tiene que ser necesariamente por vía alta (cesárea), sino que el modo de finalización depende de factores como: edad gestacional, test de Bishop, estado general de la paciente, salud fetal, presentación o posición fetal, exámenes

de laboratorio, control del episodio convulsivo y de la tensión arterial, entre otros (Bartal & Sibai, 2020).

Es razonable la inducción del parto en embarazos por encima de las 34 semanas, con un cérvix favorable, usando fármacos para modificar la condición del cérvix y evitando una inducción prolongada (8 a 12 horas); siempre y cuando no existan contraindicaciones para ello. Si la edad gestacional es inferior a las 34 semanas y cérvix desfavorable realizar cesárea (Bartal & Sibai, 2020).

Cuidados postparto (Gibson & Hameed 2020):

- Monitorización materna continua.
- Conservar y vigilar de manera estricta los signos vitales maternos ya que podría existir fluctuaciones y descontrol de la presión arterial.
- Mantener un balance adecuado hidroelectrolítico.
- Control de la diuresis.
- Valoración de exámenes complementarios.

Complicaciones de la eclampsia: estas generalmente ocurren en el 70% de las mujeres con eclampsia (González-Navarro et al., 2015).

Sistema Nervioso Central.

- Convulsión ecláptica.
- Edema cerebral vasogénico.
- Hemorragia intracraneal.

Renales (González-Navarro et al., 2015).

- Necrosis tubular aguda secundaria a la baja perfusión renal causada por la vasoconstricción y por la hipovolemia. Es reversible.
- Necrosis cortical aguda por la isquemia prolongada con destrucción glomerular. Esta lesión es irreversible.
- Fallo renal.

Hepáticas (González-Navarro et al., 2015).

- Hematoma subcapsular hepático: por isquemia hepática. Puede producirse ruptura hepática.
- Necrosis periportal.
- Fallo hepático.

Cardíacas.

- Fallo ventricular.
- Insuficiencia ventricular izquierda paroxística (edema agudo del pulmón).

Respiratorias.

- Edema pulmonar cardiogénico

Coagulación.

- Trombocitopenia.
- Coagulación Intravascular Diseminada.

Alteraciones del fondo de ojo en pacientes eclápticas (Ibarra Sánchez et al., 2016).

- Ceguera transitorias.
- Desprendimiento de retina (Sánchez et al., 2003).

Criterios para considerar una eclampsia severa (Guevara-Ríos & Meza-Santibañez, 2015).

- Cianosis.
- Coma (seis o más horas de evolución).
- Daño cardiovascular manifestado por: edema pulmonar, fallo del tratamiento para: detener las convulsiones. Mantener una diuresis > 30 ml/hora o 700 ml/24 horas.
- Frecuencia respiratoria ≥ 40 .
- Presencia de 10 o más convulsiones.
- Taquicardia materna mantenida ≥ 120 latidos/minuto.
- Hipertermia 39°C .
- Trastornos hidroelectrolíticos.

Diagnóstico diferencial (Ebensperger & Wild-Ambroggio, 2018):

- Atrofia aguda amarilla del hígado (Villegas, 2019).
- Embolismo de líquido amniótico.
- Encefalitis de varias causas.
- Glomerulonefritis.
- Hemorragia cerebral (Sibai, 2009).
- Hepatitis viral.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Litiasis renal.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Pancreatitis aguda.
- Patología vesicular.
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (De Jesus-Henriques et al., 2021; Aguilar-Hidalgo et al., 2021).
- Síndrome antifosfolípido
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (Algarín-Lara et al., 2022).
- Síndrome Hemolítico-Urémico (Simón, et al., 2021).
- Trombocitopenia Autoinmune.
- Trombosis venosa cerebral (Cutiño et al., 2018).

Hipertensión arterial crónica (Marín-Iranzo, 2006)

Presión arterial de 140/90 o mayor previo al embarazo o de las 20 semanas de gestación o presión arterial sistólica \geq de 140 mmHg o diastólica de 90 mmHg o ambas previas al embarazo, identificada antes de las 20 semanas de gestación; persiste por más de 12 semanas postparto y uso de medicación antihipertensiva antes del embarazo (Chesley, 1956). El control de la paciente con hipertensión arterial crónica

puede realizarse ambulatoriamente, siempre y cuando exista compensación de la TA y no existan complicaciones para ello. Su seguimiento debe ser interdisciplinario con cardiología, y nefrología en caso de ser necesario al estar asociado alguna alteración en el aparato renal (IRC), glomerulopatía, etc (Bello et al., 2021).

Medidas generales: toda gestante con hipertensión arterial crónica durante el embarazo se les debe investigar a través de exámenes, el compromiso de órganos diana. La evaluación, realizada al inicio del estudio y después periódicamente, incluye (Bello et al., 2021).

- Ecocardiograma.
- Ecografía materna.
- Existencia proteinuria.
- Fondo de ojo.
- Hepatograma.
- Recuento plaquetario
- Creatinina, electrolitos, y niveles de ácido úrico séricos

Tratamiento hipotensor (Marín-Iranzo, 2006).

- Alfametildopa: 250 mg/8-12 horas vía oral. Su dosis máxima es de 2000 mg (2 gramos/ día).
- Labetalol: 100 - 200 mg/8 o 12 horas por vía oral. Máximo: 1200 mg/día.
- Nifedipino: 10-20 mg/6-8 horas por vía oral. Máximo: 120 mg/día.
- No está indicado el uso IECA o bloqueadores de los receptores de la angiotensina.

Tratamiento obstétrico: Interrupción del embarazo a partir del término de la gestación. No sobrepasar a las 39-40 semanas.

Hipertensión arterial crónica más preclampsia o eclampsia sobreañadida.

Diagnóstico de hipertensión arterial crónica con un aumento de 30 mmHg o más en la presión diastólica, o 20 mmHg en la PAM, más proteinuria

y/o edema generalizado. Además, aparecen los síntomas y signos anteriormente descritos; así como la presencia de convulsiones y/o coma sobreañadido, constituyendo la patología hipertensiva en el embarazo de peor pronóstico y con las complicaciones más graves materno-fetal (Cuevas & Santa Elena, 2021).

Características

- Constituye una emergencia obstétrica.
- Es un cuadro grave – crítico.
- Existe un riesgo extremo materno y perinatal, por lo que debe hospitalizarse en una sala de cuidados perinatales y/o cuidados intensivos (UCI).
- En la madre: graves trastornos en sistema nervioso central (SNC), hígado, riñón, corazón y pulmón; alteraciones serias del medio interno, desprendimiento placentario, hemorragias y sus complicaciones con secuelas inmediatas, mediatas y tardías.
- En el feto: hipoxia perinatal severa; parto pretérmino, bajo peso al nacer, retardo en el crecimiento fetal, así como complicaciones con secuelas inmediatas, mediatas y tardías.
- Altas tasas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal.
- Sospechar ante el empeoramiento súbito: aumento alrededor del 20% de las cifras de hipertensión arterial o aparición/agravamiento de los síntomas y signos de afectación de órgano diana.

Tratamiento obstétrico: Interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional. (Nápoles, 2016). Antes de las 37 semanas de embarazo se siempre se descartará preeclampsia si el ratio sFlt-1/PIGF es menor 38 pg/mL.

Tratamiento medicamentoso: Administrar antihipertensivos y de sulfato de magnesio para la prevención de la convulsión ecláptica de la misma manera que en la Preeclampsia.

Hipertensión gestacional o transitoria

La hipertensión gestacional es una enfermedad recurrente y con consecuencia en la salud de las gestantes y el feto. Es un tipo de hipertensión arterial desencadenada por los cambios hemodinámicos propios de la gestación, que surge tardíamente en el tercer trimestre o en el lapso periparto, sin la presencia de proteinuria o de otros indicios de mal sistémico; se incluye un conjunto heterogéneo de procesos cuyo diagnóstico se hace de manera retrospectiva o retrospectiva de acuerdo con la entidad clínica que se presente. y que desaparece una vez ocurrido el parto o en los primeros días del puerperio (Cuevas & Santa Elena, 2021).

Es el incremento de la presión arterial posterior a las 20 semanas en sin la presencia de proteinuria o de otros indicios de mal sistémico; se incluye un conjunto heterogéneo de procesos cuyo diagnóstico se hace de manera retrospectiva o retrospectiva de acuerdo con la entidad clínica que se presente. Este tipo de hipertensión arterial latente sin proteinuria ni edema, desencadenada por los cambios hemodinámicos propios de la gestación, que aparece tardíamente en el tercer trimestre o en el período periparto y que desaparece una vez ocurrido el parto o en los primeros días del puerperio (Cuevas & Santa Elena, 2021).

Puede evolucionar a preeclampsia hasta 15 % de los casos. Valorar a las seis semanas posparto (Guevara-Ríos & Meza-Santibañez, 2015):

- Paciente normotensa: hipertensión transitoria.
- Paciente hipertensa: hipertensión preexistente de aparición tardía.

Tratamiento obstétrico: La culminación de la gestación se realiza a partir de las 37 semanas, sin prolongar el embarazo posterior de las 40 semanas; siempre en función de las condiciones del cérvix, de la situación clínica y salud fetal.

4.3. HELLP Síndrome

El síndrome de HELLP es una entidad multisistémica que surge como complicación

de la enfermedad hipertensiva en el embarazo caracterizada por la existencia de: H (hemolysis), EL (elevated liver enzymes), LP (low platelet count). También determinada como microangiopatía trombotica, anemia hemolítica, trombocitopenia y disfunción orgánica (González-Navarro et al., 2015).

Su mayor presentación es alrededor de las 27 a 37 semanas (70 %), el 10 % anterior a las 27 semanas, el 20 % luego de las 37 semanas y el 4 % en el puerperio generalmente en las primeras 48 horas. La mortalidad materna se eleva hasta el 14 %, siendo ordinarias las hemorragias cerebrales (Sibai, 2005), una mortalidad perinatal del 40 % (prematuridad, restricción del incremento intrauterino (Reyes et al., 2020), desprendimiento prematuro de la placenta normo inserta) (Nogales et al., 2016).

Diagnóstico (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

Para entablar el diagnóstico hace falta, primeramente, detectar cualquier trastorno hipertensivo del embarazo, y segundo, constatar la triada típica de hemólisis, incremento de enzimas hepáticas y la trombocitopenia. Si bien hay consenso en la triada, no hay criterios unánimes para los valores absolutos de transaminasas y recuento plaquetario para conceptualizar la patología.

- **Hemólisis:** Es lo más representativo en estas pacientes, considerándose el símbolo característico de la triada. Se muestra por la variación de la morfología de los glóbulos rojos, evidenciado y demostrado en la lámina periférica (esquistocitos) (González-Navarro et al., 2015).

Se caracteriza por (Bracamonte-Peniche et al., 2018):

- Aumento de la LDH ≥ 600 U/L.
- Crecimiento de la bilirrubina indirecta.
- Disminución de la hemoglobina y del hematocrito.

- Descenso de la haptoglobina sérica.
- Hemoglobinemia.

La anemia hemolítica microangiopática no autoinmune que se muestra es respuesta de la rotura de los glóbulos rojos gracias a la disfunción endotelial. El descubrimiento de esquistocitos y un examen de Coombs negativo es la variable para confirmar la anemia hemolítica no autoinmune (Khalid & Tonismae, 2021).

Incremento de las enzimas hepáticas y otras lesiones: Una vez que estas enzimas se incrementen se manifiestan marcadores como (Bracamonte-Peniche et al., 2018):

- Aspartato amino transferasa.
- Alanina amino transferasa.
- Hemorragia periportal.
- Necrosis focal parenquimatosa con degeneración hialina.
- Microtrombos y esteatosis.
- Rotura hepática.

Otros marcadores hepáticos (Khalid & Tonismae, 2021):

- Aumento de enzimas hepáticas: gammaglutamil transpeptidasa (GGT).
- Alza del elemento de crecimiento hepatocítico humano.

Trombocitopenia: Descenso del conteo plaquetario. Cifras inferiores de 150 000, en ausencia de otras expresiones clínicas del síndrome de HELLP, debería investigarse con minuciosidad para excluir otras génesis de trombocitopenia en el embarazo (Wallace et al., 2018). Su existencia es la primera alteración de la coagulación que se presenta en el síndrome de HELLP, después de cambios del fibrinógeno y el surgimiento de sus productos de degradación, surgiendo al final la coagulación intravascular (CID) (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

El más grande elemento en el disturbio fisiopatológico de esta patología está dado por el deterioro endotelial, que se inicia con perjuicio de la capa íntima y de forma incierta, relacionada con alteraciones placentarias, formación de complejos inmunes y con hipertensión arterial, a eso que puede añadirse una predominación genética. La injuria endotelial beneficia los depósitos de fibrina en la luz vascular y la subsiguientemente rotura de elementos de la sangre por contacto con las zonas afectados (Chu & Dierking, 2017).

El incremento de los megacariocitos en biopsia medular certifica la enorme trombocitopenia. El desorden de la membrana plaquetaria provoca liberación de ácido araquidónico y otras sustancias vasoactivas, acelerando la adición y destrucción de las plaquetas (Bracamonte-Peniche et al., 2018).

Hay 2 sistemas de categorización para el diagnóstico del síndrome de HELLP, la de Mississippi y la de Tennessee (Sibai 1990, 1993; Martin et al., 1991; Martin et al., 2013; Gedik et al., 2017; De Jesus-Henriques, 2021).

Categorización de Mississippi (Vigil-De Gracia, 2015).

- HELLP clase 1: plaquetas $\leq 50\ 000\ \text{mm}^3$, AST o ALT $\geq 70\ \text{U/L}$, LDH $\geq 600\ \text{UI/L}$.
- HELLP clase 2: plaquetas $50\ 000\text{-}100\ 000\ \text{mm}^3$, AST o ALT $\geq 70\ \text{U/L}$, LDH $\geq 600\ \text{UI/L}$.
- HELLP clase 3: plaquetas $100\ 000\text{-}150\ 000\ \text{mm}^3$, AST o ALT $\geq 40\ \text{U/L}$, LDH $\geq 600\ \text{U/L}$.

Categorización de Tennessee (Vigil-De Gracia, 2015).

- Incompleto: si una paciente no cumple con los 3 criterios, o sea existe alteración en uno o dos de triada.
- Completo: cumple con los 3 criterios tendrá que definirse como HELLP. Las plaquetas

$\leq 100\ 000\ \text{mm}^3$, AST o ALT $\geq 70\ \text{U/L}$, LDH $\geq 600\ \text{UI/L}$.

Complicaciones neonatales (Arigita & Martínez, 2020):

- Asfixia.
- Bajo peso al nacer.
- Depresión.
- Hemorragia intraventricular.
- Hipoglucemia.
- Muerte perinatal.
- Prematuridad.
- Restricción del crecimiento intrauterino.
- Trombocitopenia.

Complicaciones maternas (Arigita & Martínez, 2020):

- Ceguera cortical.
- Choque hipovolémico.
- CID. (Haram et al., 2017).
- Desprendimiento de retina.
- Edema cerebral.
- Edema pulmonar.
- Hemorragia subaracnoidea (Haram et al., 2017).
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia renal.
- Muerte materna.
- Rotura hepática.
- Desprendimiento prematuro de placenta normoincisa: El DPPNI es causa recurrente de CID durante la gestación, y el trastorno de la coagulación se vincula con la expansión o proporción del desprendimiento. Esta CID logra manifestarse entre el 25 y el 30 % si el desprendimiento cuantificado sería la mitad del área placentaria (50%). Una fibrinólisis en

trayectoria con incremento de los productos de degradación de la fibrina (PDF) estaría vinculada, por sus acumulaciones a nivel de los hiatos de la fibra muscular, a la existencia de atonía uterina y hemorragia, inclusive la posibilidad de depresión en la actividad miocárdica (Cárdenas et al., 2017). Sin embargo, su respuesta al procedimiento quirúrgico y restauración de los componentes es suficiente en la mayor parte de las pacientes. Además, en el DPPNI donde el ácido tranexámico es recomendado. Se debe recordar que los cúmulos de PDF y fibrinógeno localizados entre la fibra muscular del útero ocasionan atonía uterina, donde la administración de antifibrinolíticos tiene la posibilidad de reducirla, corregirla y hasta revertirla (Cárdenas et al., 2017).

- Presencia de CID: la generación excesiva y anormal de trombina y fibrina en la sangre circulante o coagulación intravascular diseminada (CID) (Haram et al., 2017). Es un síndrome multicausal determinado por la activación del sistema de la coagulación, generándose un incremento del accionar de la trombina que se origina intravascularmente o por deterioro en la pared vascular, asociado a un consumo de componentes, así como la reacción/respuesta del sistema fibrinolítico. La CID se considera una exteriorización de diversas entidades, en la que el acontecimiento trombotico resulta en una afección múltiple de órganos (Álvarez-Hernández & Herrera-Almanza, 2018).

En su fase aguda el consumo de los componentes de la coagulación aparece de manera rápida (minutos), mientras tanto en la crónica se instala prolongadamente (días). Una vez que constatada hemorragia, su vinculación es de manera directa con el surgimiento del shock hipovolémico. Esta entidad multisistémica perjudica 12,5/10 000 embarazos, con una alta morbimortalidad materna y perinatal, estableciéndose como una causa fundamental de ingresos en cuidados intensivos, al estar estrechamente relacionada

con la enfermedad hipertensiva (preclampsia/eclampsia), HELLP síndrome esencialmente clase I y II, sepsis/choque séptico y el desprendimiento prematuro de placenta normoincisa (Alhousseini et al., 2020).

Es calificada en dos enormes conjuntos, en los cuales se insertan además las causales obstétricas. El tipo I que se desencadenan por una activación en el sistema de la coagulación por sustancias procoagulantes, donde existe fundamentalmente un ingreso a la circulación de sustancias procoagulantes, constatada en diversas patologías obstétricas liberándose al torrente circulatorio una suma importante de tromboplastina tisular. Ejemplo de ello es la placenta: órgano rico en esta sustancia (Hernández-Martínez & Martínez-Sánchez, 2018).

El tipo II, son ras relativas a una injuria en la pared vascular. La lesión surge en la pared vascular con una enorme exposición colágena, con formación de antígenos/ anticuerpos en el endotelio, e inclusive, originándose por varias aminoras vasopresoras con impacto tóxico. Y aunque su etiopatogenia es multicausal, en un importante número de pacientes se genera una actividad de citocinas con expresión de activación del factor tisular (TF) a nivel de las células endoteliales y de los monocitos, quienes accionarían la vía extrínseca (Hernández-Martínez & Martínez-Sánchez, 2018).

Dentro de las localizaciones del TF está en el líquido amniótico quien muestra una concentración 44 veces superior, que en el nivel plasmático. En la categorización previamente detallada (Tipo I y Tipo II) se identifican desde el punto de vista obstétrico las siguientes entidades:

Tipo I (Cunnigham & Nelson, 2015):

- Desprendimiento prematuro de la placenta normoincisa (DPPNI) (aguda).
- Embolismo del líquido amniótico (aguda).
- Síndrome de feto muerto (crónica).

Tipo II (Cunningham & Nelson, 2015):

- Preeclampsia-eclampsia (aguda).
- HELLP (aguda).
- Hígado agudo del embarazo (aguda).
- Sepsis en obstetricia (subaguda).

Diagnóstico clínico de la CID:

Al principio se manifiestan los primeros indicios de la patología de base, con la individualidad que caracterizan las afecciones obstétricas y su manera de exposición aguda, subaguda y crónica. Las expresiones clínicas que tienen la posibilidad de comprometer la vida de las gestantes se hallan: la existencia de microtrombos en la microcirculación, con el consecuente daño isquémico de órganos, hemorragias dramáticas en múltiples casos, gracias a las bajas titulaciones de los componentes de la coagulación, el decrecimiento plaquetario y la actividad secundaria fibrinolítica (Mogollón et al., 2020).

Los síntomas y signos estarán determinados por la fase de la coagulación, manifestándose fenómenos de microtrombosis con deterioro orgánico, manifestados con oligoanuria producto a una insuficiencia renal aguda, compromiso respiratorio, tromboembolismo pulmonar, confusión mental, necrosis hepatocelular e isquemia del músculo cardíaco.

Otros signos de ubicación microvascular son la cianosis o isquemia acral (dedos, nariz y oreja). Puede existir sangrado múltiple por mucosas, venipunturas y gingivorragia; la aparición de hipotensión no necesariamente es resultado de la hipovolemia, sino además de la liberación de bradiquininas que acompañan a esta patología (Hernández-Martínez & Martínez-Sánchez, 2018), lividez en los muslos, mamas y rodilla, púrpura necrótica y púrpura fulminante.

El estado de choque en obstetricia, principalmente siguen a las hemorragias agudas uterinas, se muestra además con hematemesis, hemoptisis,

hematomas significativos y hemorragias en diversos órganos (Alhousseini et al., 2020).

Manifestaciones clínicas del HELLP

El 90 % de las gestantes poseen indicios inespecíficos que preceden a las manifestaciones clínicas típicas del HELLP síndrome. El síntoma más recurrente y orientador es la epigastralgia (50%), probablemente secundaria a la hemólisis y a isquemia de las sinusoides hepáticas. Aparecen, además, en el 45 al 50 % edemas generalizados, cefalea (60%), visión borrosa (20 %), náuseas acompañadas de vómitos (30 - 90 %). Puede encontrarse normotensión o hipertensión leve, una hipertensión moderada o hipertensión grave (Kongwattanakul et al., 2018).

Por consiguiente, los niveles de hipertensión, edema y proteinuria llevan al diagnóstico de preeclampsia que podría llegar al síndrome de HELLP. Aparecen además alteraciones visuales, auditivas, así como hemorragias por sitios de punción y las encías, incluso la hematuria es recurrente en casos de HELLP clase (Zapata & Ramírez, 2020).

Puede incluirse también convulsiones e ictericia. Es fundamental considerar a la triada de la rotura hepática, dada por preeclampsia o síndrome de HELLP + dolor en hipocondrio derecho + hipotensión arterial (Argilagos et al., 2018).

Exámenes complementarios y de laboratorio (Khalid & Tonismae, 2021):

- Bilirrubinatotal > 1,2 mg/dL.
- Conteo de plaquetas < 150000/mm³.
- Creatinina > 1,1 mg/dL.
- Deshidrogenasaláctica (LDH) ≥ 600U/L.
- Dimero D > 0,5 µg/mL.
- Ecografía Doppler. Es importante en el diagnóstico de daño hepático, por hemorragia hepática y hematoma sub capsular. Se evidencia como área hipoecogénica peri hepática.

- Enzimas hepáticas (HELLP1-2). AST y ALT aumento > 70 U/L.
- Fosfatasa alcalina (100 - 290U/L). Se presenta elevada.
- Haptoglobina < 1 g/L.
- Hematocrito (puede haber disminución).
- Lámina periférica. Presencia de esquistocitos y hematíes fragmentados.
- PDF > 40 µg/mL.
- Tiempo de protrombina normal (hasta 3 segundos por debajo o por encima del control). En etapa temprana valores normales o rara vez acortados, en estadio tardío se presentan valores prolongados e evidenciando déficit de factores, como expresión de CID.
- Tiempo parcial de tromboplastina. Normal 30-60 segundos. Igual comportamiento que el anterior.
- Tomografía computarizada y resonancia magnética. De valor para el diagnóstico de complicaciones hepáticas y las que se presentan en el sistema nervioso central, básicamente hemorragia subaracnoidea y edema cerebral.
- Urato > 7,8 mg/dL.
- El recuento plaquetario es una manifestación temprana de irregularidad de la coagulación y, a la par con niveles altos de LDH, son excelentes indicadores de gravedad de esta patología (Zapata & Ramírez, 2020).
- En el HELLP síndrome el dímero D se manifiesta como un indicativo de coagulopatía subclínica, previo a que se modifiquen otros estudios de coagulación. Se estima que tiene significación predictiva positiva en este síndrome en pacientes con preeclampsia (Zapata & Ramírez, 2020).
- En el síndrome de HELLP, la hemoconcentración que distingue la preeclampsia (PE) se ve superada por la hemólisis, seguida de una caída de la hemoglobina (Hb) y el hematocrito (Hto) (Vigil-De Gracia, 2015).
- En la preeclampsia severa la vida media de las plaquetas disminuye de 3 a 5 días, y en el HELLP síndrome se reduce más aun, debido al deterioro en la totalidad estructural de las plaquetas. En la mayoría de los casos el nadir del conteo plaquetario se genera entre el primer y segundo día del puerperio, necesitando cinco a siete días para su recuperación (Kuklina, 2020).

Consideraciones diagnósticas (Martinuzzo, 2017; Khalid & Tonismae, 2021).

- Alrededor del 30 % de las pacientes se muestra un incremento moderado de la fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa.
- El aumento de la LDH en el HELLP es una muestra, tanto de anemia hemolítica microangiopática, como de disfuncionalidad hepática (Zapata & Ramírez, 2020).
- El incremento de la LDH > 600 U/L y el decremento de la haptoglobina sérica son marcadores tempranos del HELLP, previo a la elevación de la bilirrubina y la disminución de la hemoglobina.
- Es aconsejable el conteo plaquetario en el neonato, ya que se ha corroborado asociación entre la trombocitopenia materna y la hemorragia intraventricular en el neonato.
- La analítica que incluye las plaquetas, LDH y enzimas hepáticas tendrá que desarrollarse cada 12-24 horas en su seguimiento.
- La trombotomodulina se incrementa por agregados plaquetarios y daño endotelial, vinculada a disminución del aclaramiento renal (Vigil-De Gracia, 2015).
- Las proteínas antiangiogénicas tirosinasa soluble (sFtl) y endoglin soluble (sENG) permanecen altas y la proteína proangiogénica y el factor de incremento placentario (PIGF)

permanecen disminuidos en pacientes con síndrome de HELLP.

El diagnóstico diferencial se establecerá con las siguientes entidades (Argilagos et al., 2018):

- Colelitiasis.
- Enfermedades infecciosas del hígado y vías biliares.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Pancreatitis aguda.
- Púrpura trombocitopénica inmune.
- Púrpura trombocitopénica trombótica.
- Síndrome antifosfolípídico catastrófico.
- Síndrome hemolítico urémico.
- Trombocitopenia del embarazo.

Sin embargo, el hígado agudo graso del embarazo es la entidad que genera mayor confusión para la realización del diagnóstico diferencial, aunque en el HELLP síndrome es muy infrecuente la aparición de hipoglucemia, hipocolesterolemia e hipertrigliceridemia (Zapata & Ramírez, 2020).

Elementos a tener en cuenta (Khalid & Tonismae, 2021).

- Durante el puerperio, el aumento de las plaquetas y la caída de la LDH son los mejores parámetros para plantear la recuperación.
- Se relacionan con una elevada morbilidad el aumento de LDH > 1400U/mL, transaminasas > 150U/mL, ácido úrico 7,8mg/mL, y la hipoglucemia, aunque infrecuente, cuando se presenta de forma persistente refleja compromiso hepático y mal pronóstico.

Tratamiento (Wallace et al., 2018)

- Ingreso en UCI.
- Monitoreo multisistémico.
- Interrupción del embarazo

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es primordial para el control de la tensión arterial, la neuroprotección cerebral y la maduración pulmonar, según la edad gestacional (Wallace et al., 2018).

Antihipertensivos:

Labetalol: (ámpulas de 100 mg en 20 mL). Administra 20 mg IV lento, durante uno a dos minutos. Repetir a los 10 minutos si no se controla la presión arterial, doblando la dosis (20, 40, 80 mg respectivamente). No sobrepasar los 220 mg. Es un fármaco que tiene una acción mixta de bloqueador adrenérgico, efecto antagonista beta 1, así como agonista beta 2 reduciendo la resistencia vascular sistémica y controlando la presión arterial por su bloqueador alfa 1 adrenérgico. La presión arterial debe medirse cada 10 minutos cuando la presión arterial sea de 160/110 mm Hg o superior y se esté administrando el fármaco (Kuklina, 2020).

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de asma bronquial, insuficiencia cardíaca o bloqueo cardíaco (Zapata & Ramírez, 2020).

Dosis:

Dosis inicial: 20 mg (4 mL) IV: controlando la tensión arterial (TA) en 20 min.

- 40 mg (8 mL), si no hay respuesta, control de TA en 20 min.
- 80 mg (16 mL), si persiste la crisis hipertensiva.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min, si persiste la crisis.
- 80 mg (16 mL) a los 20 min.

La dosis máxima: 220-300 mg (4-5 dosis)

Dosis en infusión continua: 2 ámpulas de Labetalol = 200 mg (40 mL), disolver en 160 mL de dextrosa al 5 % para un total de 200 mL = 200 mg. En bomba infusión: 1-2 mL/min = 1-2 mg/min.

Nifedipino: (tabletas de 10 mg y 20 mg). Se inicia con 10 mg c/20-30 minutos, 3 dosis. Su administración puede ser sublingual u oral. La dosis de mantenimiento es de 10-20 mg c/6-8 horas. Dosis máxima 120 mg. No es recomendable la administración por vía sublingual.

Hidralazina: (ampollas de 20 mg y 25 mg). Tiene un destacado efecto vasodilatador arterial sin acción vasodilatadora sobre los vasos de capacitancia. La vasodilatación de las arterias posibilita la protección en el espacio intervelloso del sistema de baja presión y resistencia ya deteriorado en la enfermedad hipertensiva, ocasionando también vasodilatación de las arterias coronarias, cerebral y renal, así como a nivel muscular y cutáneo (Ghelfi et al., 2021).

Administrarla de manera continua podría causar decaimiento brusca de la tensión arterial con disminución en la presión de perfusión en el espacio intervelloso placentario. Sus efectos colaterales secundarios son: taquicardia materna (efecto simpático de la hidralazina) con un aumento del gasto cardíaco, lo cual incrementa el flujo sanguíneo uterino; presencia de bochornos, cefalea y palpitaciones (Ghelfi et al., 2021).

Anticonvulsivantes (Zapata & Ramírez, 2020):

- Sulfato de Magnesio (ampollas de 10 ml, 1 g al 10 % 2 g al 20 %): Es el medicamento de excelencia, incluso en existencia de convulsiones. Se asocia con una disminución significativa hasta un 58 % en el riesgo de eclampsia. El efecto anticonvulsivo se proporciona como un efecto básico mediante la reducción de la hipersensibilidad del sistema nervioso central (SNC), la reducción de la actividad del sistema de conducción neuromuscular y cardíaco, así como, el descenso del grado de contractilidad del músculo liso. Su acción anticonvulsiva está dado al disminuir la concentración de acetilcolina en respuesta a los potenciales de acción (Khalid & Tonismae, 2021).

Es necesario controlar la diuresis, la frecuencia respiratoria y los reflejos tendinosos. Solo el 10% de los pacientes que utilizan sulfato de magnesio como anticonvulsivo no han logrado el control y se informa que requieren el uso de otro anticonvulsivo (Khalid & Tonismae, 2021).

Dosis de ataque (Gordon et al., 2014):

Administración vía intravenosa (IV) para la impregnación del sulfato de magnesio en bomba de infusión: dos ampollas de sulfato de magnesio (ampollas 20% en 10 ml = 2 gramos), diluidos en 80 mL de solución salina isotónica al 0,9 % (volumen total de 100 mL) pasar en 20 minutos. En ausencia de bomba de infusión administrar a 100 gotas/minutos con una bomba de infusión en 20 minutos.

Dosis de mantenimiento (Gordon et al., 2014):

Administrar el sulfato de magnesio IV a razón de 1 gramo/hora en infusión continua.

Colocar diez ampollas de sulfato de magnesio al 20 % (100 mL = 20 g), en 900 mililitros (mL) de solución salina al 0,9 % y administrar el volumen total de 1000 mL a 17 gotas por minutos con equipo de venoclisis.

Otras formas de administración del sulfato de magnesio (Arcos et al., 2020):

- Método de Zuspan: administrar de 4 - 6 g endovenoso (EV) en dosis de ataque lentamente pasándolo en 20 minutos y continuar con 1 gramo EV cada una hora, hasta completar los 24 gramos. Niveles de magnesio entre 4-7 mg/L evitan convulsiones y estos niveles se alcanzan con la dosis inicial del sulfato de magnesio.

La intoxicación de este fármaco (Arcos et al., 2020) está representada por:

- Frecuencia respiratoria <12 / minutos.
- Diuresis < 30 ml/hora.

- Reflejo rotuliano abolido. Su antídoto es el gluconato de calcio, 1 g 10% IV Lento.

Efectos maternos secundarios (Arcos et al., 2020):

- Bloqueo auriculoventricular.
- Bradicardia.
- Depresión respiratoria, esta se manifiesta con valores séricos 10 a 13 mEq/L.
- Disminución de la diuresis.
- Hiperhidrosis.
- Hiporreflexia o arreflexia.
- Hipotensión.
- Rubor facial.
- Sofoco.
- Sudoración.
- Paro cardíaco.

Efectos fetales secundarios (Arcos et al., 2020).

- Registro cardiotocográfico: disminución de la frecuencia cardíaca sin relevancia clínica.

Durante su administración hay que realizar monitoreo clínico constante para detectar signos de intoxicación por magnesio como pérdida del reflejo rotuliano, frecuencia respiratoria < de 12 por minuto y diuresis menor a 30 ml/hora.

Debe usarse con precaución y con ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Contraindicaciones: Miastenia Gravis.

Administración de esteroides:

El uso de corticoides es controversial, con pluralidad de criterio por parte de los investigadores. Las investigaciones que respaldan su uso han demostrado la recuperación de los recuentos plaquetarios antes y después del parto, reducción de la necesidad de sangre y hemoderivados,

descenso de las enzimas hepáticas y de hospitalización (Clenney & Viera, 2004).

Los corticosteroides mayormente administrados son la dexametasona y betametasona, aunque este último su mayor uso es en la maduración pulmonar fetal. Quienes actualmente abogan por el uso de corticosteroides recomiendan su administración para el HELLP síndrome HELLP clase 1 (Arigita & Martínez, 2020).

Dosis recomendadas (Briceño-Pérez & Briceño-Sanabria, 2019).

- Dexametasona (ampollas 4 mg): 10 mg IV o IM. cada/12 horas, hasta 2 dosis anteparto, y repetir después del parto. Tener de referencia para la respuesta al tratamiento el incremento de las plaquetas con puntaje $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$.
- Betametasona (ámpulas de 4 mg): 12 mg c/12 horas, no más de 48 horas. No existen reportes de efectos secundarios con estas dosis.

Hemoterapia

La evidencia de sangrado puede producirse el HELLP síndrome HELLP si el recuento plaquetario es inferior a $50\ 000 / \text{mm}^3$ y se realiza un procedimiento invasivo o en el caso de la intervención quirúrgica por cesárea. En estos eventos, está indicada la transfusión de plaquetas y se puede administrar inmediatamente antes del procedimiento (Khalid & Tonismae, 2021).

Las plaquetas se transfunden durante el parto vaginal si el recuento es inferior a $20\ 000 / \text{mm}^3$. Durante el puerperio inmediato, también se puede considerar la administración de plaquetas si las plaquetas son menores de $50\ 000$ o $20\ 000 / \text{mm}^3$ posterior al parto (eutócico o distócico), evitando que se produzcan hemorragias y hematomas (Khalid & Tonismae, 2021).

Las plaquetas se administrarán a razón de 1 U/10 kg de peso corporal, donde cada unidad incrementa el recuento de plaquetas en 5 a $10/\text{mm}^3$. Otras investigaciones sugieren combinaciones de corticoides y plaquetas, pero

no se han establecido sus beneficios (Khalid & Tonismae, 2021).

Plasmaféresis.

La plasmaféresis con plasma fresco congelado ha demostrado utilidad en féminas con resultados desfavorables en el puerperio, coexistiendo una creatinina y bilirrubina elevadas y plaquetas persistentemente bajas (Collantes et al., 2018).

Esta ventaja se debe a la eliminación de la exposición a los radicales libres y complejos inmunes. Está indicado en hemólisis severa, LDH persistente > 1000 U / y plaquetas muy bajas lo cual favorece a episodios hemorrágicos a nivel cerebral. La plasmaféresis debe mantenerse hasta que los síntomas clínicos disminuyan, se incrementen las plaquetas por encima de 50.000/mm³, y la LDH disminuya (Borre, 2022).

Antiagregantes plaquetarios: Las gestantes portadoras del HELLP síndrome tienen la posibilidad de exponer fenómenos tromboembólicos, ya que estas entidades sistémicas muestran estados protrombóticos. En el HELLP con valores plaquetarios $\geq 100\,000/\text{mm}^3$, la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM) es aconsejado, al tener en cuenta la existencia en los frotis de hiperplaquetosis reactiva que beneficia y propicia los sucesos tromboembólicos, siempre y cuando se constate de manera continua, la ausencia en el resto de pruebas de coagulación (Tabla 2).

Tabla 2. Dosis de heparinas de bajo peso molecular durante la gestación.

Peso (kilogramos)	Enoxaparina	Dalteparina	Nadroparina
Menor a 50 kg	20 mg/ día*	2500 U/ día*	2850 U/ día (0.3ml) *
De 50 – 90 kg	40 mg/ día*	5000 U/ día*	0.3ml
91- 130 kg	60 mg/ día*	7500 U/ día*	0.3ml
131- 170 kg	80 mg/ día*	10000 U/ día*	0.3ml

*Dosis para tromboprolifaxis farmacológica. Fuente: Modificado por los autores de American College of Obstetricians and Gynecologists (2017).

Tratamiento obstétrico (Zapata & Ramírez, 2020).

Para el tratamiento obstétrico se tiene que evaluar varios aspectos tanto de la madre como del feto (Wallace et al., 2018):

- Condición fetal (edad gestacional y peso fetal).
- Edad gestacional.
- Estado de la gestante.
- Madurez pulmonar.
- Salud fetal (presencia o ausencia de compromiso fetal).

Aunque la mayor parte de los partos ocurre por vía alta (cesárea), si la condición clínica de la madre es favorable, presencia de un cérvix favorable, en ausencia de un estado fetal no tranquilizador, puede condicionarse el parto por la vía vaginal. Por seguridad, en la intervención quirúrgica se sugiere incisiones abdominales (media o paramedia), ya que las transversas favorecen la hemorragia y a la formación de hematomas. La colocación de dejar drenajes es fundamental, por la alta probabilidad de hemoperitoneo (Wallace et al., 2018).

Anestesia: Una vez hecho el diagnóstico de HELLP síndrome, debe ser valorada por el especialista en anestesiología. La técnica de anestesia aconsejada estará condicionada por la clínica y los resultados de los exámenes de laboratorio de cada paciente, incluso de acuerdo a la experiencia del equipo de anestesiología en las diversas técnicas (Metodieff & Braveman, 2021).

Ventajas de las anestесias regionales (Galarraga & Schwartzmann, 2018):

- Mejor analgesia posoperatoria.

- Menor mortalidad materna.
- Reducción de complicaciones.

Está demostrado que las diferencias en las variadas técnicas neuroaxiales no son significativas, aunque teóricamente en la anestesia epidural tiene menor incidencia de hipotensión grave. La aparición de hematoma peridural se observa en gestantes con evidencia de trastornos de la coagulación y en menor grado las que presentan trombocitopenia (Metodieff & Braveman, 2021).

Otros piensan, por otro lado, que en el síndrome de HELLP la anestesia general debería ser la de elección por las complicaciones relacionadas a la trombocitopenia, estando indicada en embarazadas con inestabilidad hemodinámica, siempre teniendo en cuenta que las drogas hepatotóxicas repercutirían en estas pacientes debido al daño hepático que existe en esta patología (Cano & Amariles, 2017).

Aberombic (Reubinoff & Schenker 1991) expuso el hematoma subcapsular hepático, que se muestra en 1% de los casos de síndrome de HELLP. La probabilidad de reaparición en embarazos posteriores oscila entre el 4 y 27% (Guevara & Meza, 2014).

La clínica, el diagnóstico precoz y una conducta multidisciplinaria son primordiales para disminuir la morbimortalidad en estas gestantes (Argilagos et al., 2018).

El procedimiento engloba el comportamiento expectante y seguimiento clínico (Viveros-Renteria & Kably-Ambe, 1996), la embolización de las arterias hepáticas (Pilco et al., 2006) o procedimiento quirúrgico en existencia de inestabilidad hemodinámica, persistencia de sangrado e incremento del dolor (Rinehart et al., 1999).

El procedimiento tradicional se fundamenta en el abordaje quirúrgico de la rotura hepática. Tienen la posibilidad de realizar el empaquetamiento con gasas o la ligadura de las arterias hepáticas

(Argilagos et al., 2018), e inclusive trasplante hepático (Wilson & Marshall, 1992).

En el Instituto Nacional Materno Perinatal utiliza el empaquetamiento hepático eventual para el control de la hemorragia, con colocación de bolsa de Bogotá, que se basa en apertura de la cavidad abdominal y suturar a la aponeurosis una lámina de plástico con el fin de reducir la tensión de la pared abdominal y eludir el síndrome compartimental (Reck et al., 2001). Se han descrito también técnicas utilizando el bisturí de argón (Shrivastava et al., 2006) y la administración de factor VIIa recombinante, para la hemostasia hepática.

4.4. Síndrome de encefalopatía posterior reversible en la preclampsia

Es un síndrome clinicoradiológico caracterizado por lesiones de localización predominantemente parietooccipital en pacientes con cefalea, crisis epilépticas, bajo nivel de consciencia o pérdida de visión; está asociado a varias patologías, entre las que se destacan: hipertensión arterial, enfermedad renal, neoplasias, y la preeclampsia/eclampsia, así como en aquellas con terapias que conllevan a la inmunosupresión, como: lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, vasculitis, esclerodermia y poliarteritis nodosa. También se ha asociado al síndrome antifosfolípidos, shock séptico y alteraciones metabólicas como la hipomagnesemia e hipercalcemia (Fernández et al., 2015; Ribeiro et al., 2016; Álvarez-Pabón et al., 2017; Villafuerte et al., 2019; Zambrano & Miller, 2019; Galván et al., 2020; Fang et al., 2020).

Está ligada a diversos factores de riesgo; esta constituye una entidad clínica y radiológicamente transitoria; en el cual la lesión endotelial y el compromiso en la perfusión cerebral son el común denominador (Hinchey et al., 1996; López et al., 2004; Hurtarte-Sandoval et al., 2009; Trikha et al., 2014).

Ahora bien, Álvarez-Pabón et al. (2017); Carrillo-Esper et al. (2017), hacen referencia a la terminología empleada por Donmez et al. (2010); y Brewer et al. (2013), quienes lo denominaron también como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible; aunque esta nomenclatura de “leucoencefalopatía” actualmente no es precisa, ya que investigaciones realizadas por resonancia magnética nuclear (RMN) han evidenciado la presencia de lesiones en la materia gris, incluso la existencia de compromiso en otras regiones a nivel cerebral.

La hipertensión arterial y la disfunción neurológica son los signos distintivos del síndrome. Los investigadores Vaquez & Nobecourt (1897), describieron alteraciones desde el punto de vista neurológico asociadas con la gestación. Sin embargo, en el año 1996 fue su primera descripción, donde estos pacientes presentaron: cefalea, trastornos del estado de conciencia, pérdida de la visión y crisis convulsivas (Hinchev et al., 1996; Oppenheimer & Fishberg, 1928).

Su incidencia se desconoce; se ha estimado en pacientes con riesgo, como la gestación que hasta el 0.35% de ellas manifiestan el síndrome asociado con preeclampsia o eclampsia. Mayama et al., 2016).

Patogénesis

Como cualquier otro tejido en la gestante, el flujo sanguíneo cerebral se encuentra íntimamente relacionado con los requerimientos metabólicos y con los mecanismos de autorregulación cerebral. Los niveles óptimos de presión de perfusión satisfacen las demandas energéticas; sin embargo, los cambios súbitos en la presión arterial comprometen la integridad endotelial y la homeostasis cerebral (Oehm et al., 2006; Zeeman, 2009), generando un grave desequilibrio de los mecanismos autorreguladores con la consecuente distensión y ruptura de los vasos (Fukushima et al., 2008).

Es fundamental recordar que el flujo sanguíneo cerebral es el resultado de la diferencia entre la presión arterial media y la presión venosa cerebral, entre las resistencias vasculares cerebrales, donde la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral está determinada por la variación de todos sus elementos, sobre todo la presión arterial media, que tiene los umbrales de autorregulación de 50 a 150 mmHg (Servillo et al., 2007; Staykov & Schwab 2012).

Desde el punto de vista fisiopatológico podemos decir que, al existir hipertensión arterial, se incrementa la perfusión cerebral (hiperperfusión), derivándose una dificultad de autorregulación capilar a nivel cerebral y a su vez un exceso de presión hidrostática por aumento del flujo. Todo esto provoca un aumento del flujo de vasos sanguíneos en parénquima cerebral, incremento de la presión intracraneal con hipoperfusión e isquemia provocada por la vasoconstricción, provocando daño del endotelio vascular, aumento de la permeabilidad capilar con edema vasogénico y citotóxico e isquemia, superándose el umbral de autorregulación vascular cerebral, ocasionando una rotura de la barrera hematoencefálica y fuga capilar (Staykov & Schwab, 2012; Carrillo-Esper et al., 2013; Avecillas-Chasínet al., 2015; Granata et al., 2015).

El sistema de la arteria vertebrobasilar, según manifiestan Tetsuka & Ogawa (2019), carece de distribución del nervio simpático y es sensible a los cambios de presión. En la circulación posterior la ausencia relativa de inervación simpática, constituye el mecanismo factible de la afectación de la parte cerebral posterior por el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), donde la responsable de la autorregulación del flujo de sangre cerebral es la inervación adrenérgica (Hinduja, 2020).

No obstante, solo los vasos del sistema carotídeo permanecen correctamente inervados por este sistema, mientras tanto que, el sistema vertebrobasilar tiene una deficiencia adrenérgica

inherente, lo cual resulta en la pérdida de las características vasoconstrictoras, y como consecuencia, las zonas irrigadas por la circulación posterior: arteria basilar, arterias vertebrales y cerebrales posteriores poseen mayor riesgo de estar perjudicado por esta condición que la circulación anterior: arterias cerebral anterior, arterias cerebral media y arterias carótidas internas de estar perjudicado por esta condición (Anderson et al., 2020).

Manifestaciones clínicas

Los principales signos y síntomas presentes en este tipo de pacientes son: encefalopatía, convulsiones, cefalea, trastornos visuales, déficit neurológico focal y estado epiléptico (Burnett et al., 2010; Liman et al., 2012; Li et al., 2012; Fugate & Rabinstein, 2015). El inicio de los síntomas neurológicos suele ser subagudo, sin pródromos y desaparición entre el tercer y octavo días (Chao et al., 2020; Singh et al., 2021).

Las convulsiones generalizadas son, a menudo, la manifestación clínica más común, y cuando no desaparecen pueden terminar en estatus convulsivo generalizado, requerimiento ventilación mecánica invasiva e ingreso a cuidados intensivos (Rijal et al., 2014; Demirel et al., 2014).

Diagnóstico

Cuando no se diagnostica, ni se trata de manera oportuna y adecuada, sus complicaciones agudas pueden llegar a ser mortales (Vandenbossche et al., 2016). El surgimiento de edema subcortical, bilateral simétrico en la zona occipito-parietal, es el hallazgo más común; además se han evidenciado edema asimétrico frontal, o edema vasogénico confluyente frontal, parietal y temporal, hallazgos que se observan en la imagen de resonancia magnética.

En cuanto a los hallazgos tomográficos, pueden verse imágenes inespecíficas, o revelar hipodensidades en las zonas típicas de

presentación del edema (Fugate & Rabinstein, 2015; Casey et al., 2000). La resonancia magnética se reconoce como el patrón de referencia diagnóstico del Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (PRES) (Cozzolino et al., 2015), donde en las áreas cerebrales posteriores se localizan las lesiones típicas (Konar et al., 2021).

Los aspectos más importantes del tratamiento (Staykov & Schwab, 2012) del síndrome son:

- Suspensión o disminución del factor o agente causal.
- Manejo agresivo de la tensión arterial, reducción hasta el 20% de su tensión arterial inicial en la primera hora, evitando la hipotensión por el aumento de la mortalidad que conlleva, así como el riesgo de infartos o isquemia en órganos diana (Varon & Marik, 2003; Mayer et al., 2011).
- **Labetalol** (alfa y beta bloqueo no cardio selectivo): dosis inicial: 1 mg/ min, dosis de mantenimiento: 2-3 mg/min, dosis máxima: 300 mg. Contraindicación: bloqueo cardiaco, broncoespasmo, bradicardia y falla cardiaca congestiva grave.
- **Nicardipino**: (calcio-antagonista): dosis inicial: 2-5 mg/hora, y una dosis máxima: 15 mg/hora.
- **Hidralazina** (vasodilatador arterial): en bolo 10-20 mg.
- **Nitroprusiato de sodio** (vasodilatador arterial y venoso): dosis inicial: 0.25-0.3 µg/kg/ min, máximo 10 µg/ kg/min. Contraindicación: cardiopatía isquémica, hipertensión endocraneana. No administrar más de 24 horas (riesgo de intoxicación por cianuro especialmente en pacientes con enfermedad renal).
- **Administración de Sulfato de magnesio**: 4-6 g en bolo pasar 30 minutos, posteriormente 1-2

g/hora en infusión (Zuspan, 1978; Grillo-Ardila et al., 2010; Feske 2011; Lamy et al., 2014).

- **Tratamiento de las crisis epilépticas y estado epiléptico** (Shorvon & Ferlisi, 2011; Demirel et al., 2014; Glauser et al., 2016).
 - Lorazepam intravenoso: dosis inicial: 0.1 mg/kg/dosis, máximo 4 mg/dosis, puede repetirse en 2 a 5 minutos o
 - Midazolam intramuscular: 0.2 mg/kg hasta 10 mg o
 - Diazepam intravenoso: intravenoso 10-20 mg cada 2 minutos.

En caso de no remitir las crisis epilépticas y se cumpla criterio de estado epiléptico, segunda etapa (20 a 40 minutos), antiepilépticos intravenosos: (Granata et al., 2015).

- Fenitoína: 15-20 mg/kg, un máximo 1500 mg/dosis, velocidad de infusión: 50 mg/min. Puede repetirse una dosis de 5-10 mg/kg utilizar
- Valproato de sodio: 20-40 mg/kg, velocidad de infusión: 3-6 mg/kg/ min

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acevedo, M. (2006). Resistencia insulínica e hipertensión arterial I: mecanismos. Medwave, <https://www.medwave.cl/2001-2011/2305.html>
- Acevedo, M., Krämer, V., Tagle, R., Corbalán, R., Arnaíz, P., Berríos, X., & Navarrete, C. (2012). Relación colesterol total a HDL y colesterol no HDL: los mejores indicadores lipídicos de aumento de grosor de la íntima media carotídea. *Revista Médica de Chile*, 140(8), 969-976.
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... & Jonigk, D. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 383(2), 120-128.
- Adeney, K. L., & Williams, M. A. (2006). Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46(5), 794-803.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018). Prospecto Adalat OroS 30 mg. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Aghajafari, F., Nagulesapillai, T., Ronksley, P. E., Tough, S. C., O'Beirne, M., & Rabi, D. M. (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*, 346.
- Aguilar-Hidalgo, J. A., Duarte-Mote, J., Ezeta-Monroy, M. E., Serdán-Gutiérrez, R., Gutiérrez-Alvarado, D. A., Ulloa-García, J. C., & Romero-Guzmán, I. G. (2021). Abordaje integral y práctico de la trombocitopenia en el embarazo. *Medicina Interna de México*, 37(4), 559-571.
- Aguree, S., & Gernand, A. D. (2019). Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC pregnancy and childbirth*, 19(1), 1-11.
- Ahumada, J. S., Barrera, A. M., Canosa, D., Cárdenas, L., Uriel, M., Ibáñez, E. A., & Romero, X. C. (2020). Factores de riesgo de parto pretérmino en Bogotá DC, Colombia. *Revista de la Facultad de Medicina*, 68(4), 556-563.
- Aita, K., Etoh, M., Hamada, H., Yokoyama, C., Takahashi, A., Suzuki, T., ... & Nagata, M. (2009). Acute and transient podocyte loss and proteinuria in preeclampsia. *Nephron Clinical Practice*, 112(2), 65-70.
- Albers, R. E., Kaufman, M. R., Natale, B. V., Keoni, C., Kulkarni-Datar, K., Min, S., ... & Brown, T. L. (2019). Trophoblast-specific expression of Hif-1 α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction. *Scientific Reports*, 9(1), 1-13.
- Alfaro De la Vega, G., Castelazo Ayala, L., & Fernández Doblado, R. F. (2010). Assessment of current procedures in the treatment of preeclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*, 78(07), 371-397.
- Algarín-Lara, H., Arciniegas-Vergel, Y., Solano-Ropero, J., Patiño-Patiño, J., Salas-Danies, E., & Osorio-Rodríguez, E. (2022). Síndrome de encefalopatía posterior reversible asociado a síndrome HELLP durante el puerperio inmediato. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2021.12.003>

- Algarroba, G. N., Rekawek, P., Vahanian, S. A., Khullar, P., Palaia, T., Peltier, M. R., Chavez, M. R., & Vintzileos, A. M. (2020). Confirmatory evidence of the visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 223(6), 953-954.
- Alhousseini, A., Romero, R., Benschalom-Tirosh, N., Gudicha, D., Pacora, P., Tirosh, D., ... & Erez, O. (2020). Nonovert disseminated intravascular coagulation (DIC) in pregnancy: a new scoring system for the identification of patients at risk for obstetrical hemorrhage requiring blood product transfusion. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 35(2), 242-257.
- Alifano, M., Alifano, P., Forgez, P., & Iannelli, A. (2020). Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie*, 174, 30-33.
- Aloizos, S., Seretis, C., Liakos, N., Aravosita, P., Mystakelli, C., Kanna, E., & Gourgiotis, S. (2013). HELLP syndrome: understanding and management of a pregnancy-specific disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33(4), 331-337.
- Álvarez Ponce, V. A., Rodríguez Baquero, M., Pardo Mederos, J. M., & Rodríguez Llobera, A. (2018). El ácido úrico como factor predictor de la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(2), 1-9.
- Álvarez Sánchez, A., Álvarez Ponce, V., & Martos Benítez, F. (2017). Caracterización de las pacientes con síndrome HELLP. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 42(4).
- Álvarez-Hernández, L. F., & Herrera-Almanza, L. (2018). Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico. *Medicina interna de México*, 34(5), 735-745.
- Álvarez-Pabón, Y., Beltrán-Avendaño, M., & Lizio-Miele, G. K. (2017). Síndrome de encefalopatía posterior reversible, eclampsia y síndrome de Hellp. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 82(3), 280-292.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2016). Magnesium sulfate use in obstetrics, Committee Opinion No. 652. *Obstet Gynecol*, 127(1), 52-53.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). The American College of Obstetricians and Gynecologists. Women's health care physicians. *Obstetrics & Gynecology*, 130(5).
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2020). Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG Practice Bulletin Number 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet. Gynecol*, 135, 237-260.
- Anderson, R. C., Patel, V., Sheikh-Bahaei, N., Liu, C. S. J., Rajamohan, A. G., Shiroishi, M. S., ... & Acharya, J. (2020). Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): pathophysiology and neuro-imaging. *Frontiers in Neurology*, 11.
- Añón Oñate, I. (2021). Resultados obstétricos en una consulta multidisciplinar de mujeres embarazadas con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas y trombofilias hereditarias.(Tesis Doctoral). Universidad de Granada.
- Arcos Hernández, H., González Aldeco, P. M., & Corona, R. P. (2020). (2020). Niveles de magnesio sérico en pacientes embarazadas con enfermedad hipertensiva manejadas con sulfato de magnesio. *Editor Responsable*, 18(2), 172-176.
- Argilagos Casasayas, G., Arañó Piedra, J. F., & Nápoles Méndez, D. (2018). Rotura hepática asociada a hipertensión arterial crónica y preeclampsia sobreañadida. *Medisan*, 22(9), 986-995.
- Arigita Lastra, M., & Martínez Fernández, G. (2020). Síndrome HELLP: controversias y pronóstico. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 37(4), 147.
- August, P., & Barss, V. A. (2017). Preeclampsia: Prevention. <https://www.medilib.ir/uptodate/show/6817>
- Avecillas-Chasín, J. M., Matías-Guiu, J. A., & Bautista-Balbás, L. (2015). Encefalopatía posterior reversible: más allá de la descripción original. *Rev Neurol*, 61, 75-84.

- Babicheva, A., McDermott, K. M., Williams, S. C., Yee, A. M., Dash, S., Rodriguez, M., ... & Yuan, J. X. J. (2017). Pathogenic and Therapeutic Role of MicroRNA in Pulmonary Arterial Hypertension. En, J. Fukumoto, Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. (pp. 31-54). Springer.
- Baca-Ibáñez, S. Y., Ríos-Paico, P. E., & Rojas-Naccha, J. C. (2015). Importancia del magnesio en la dieta humana. *Agroindustrial Science*, 5(2), 177-189.
- Baergen, R. N. (2011). *Manual of pathology of the human placenta*. Springer Science & Business Media.
- Bahado-Singh, R. O., Akolekar, R., Mandal, R., Dong, E., Xia, J., Kruger, M., ... & Nicolaides, K. (2012). Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(10), 1840-1847.
- Bahado-Singh, R. O., Akolekar, R., Mandal, R., Dong, E., Xia, J., Kruger, M.... & Nicolaides, K. (2013). First-trimester metabolomic detection of late-onset preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(1).
- Bainbridge, S. A., & Roberts, J. M. (2008). Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta*, 29, 67-72.
- Bambrana, V., Dayanand, C. D., & Kotur, P. (2017). Relationship between xanthine oxidase, ischemia modified albumin, nitric oxide with antioxidants in non pregnant, pre and post-delivery of normal pregnant and preeclampsia. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 32(2), 171-178.
- Bartal, M. F., & Sibai, B. M. (2020). Eclampsia in the 21st century. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), 1237-1253.
- Bartsch, E., Medcalf, K. E., Park, A. L., & Ray, J. G. (2016). Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *Bmj*, 353.
- Baxter, J. K., & Weinstein, L. (2004). HELLP syndrome: the state of the art. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 59(12), 838-845.
- Behrens, I., Basit, S., Melbye, M., Lykke, J. A., Wohlfahrt, J., Bundgaard, H., ... & Boyd, H. A. (2017). Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *Bmj*, 358.
- Bello, N. A., Zhou, H., Cheetham, T. C., Miller, E., Getahun, D. T., Fassett, M. J., & Reynolds, K. (2021). Prevalence of Hypertension Among Pregnant Women When Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines and Association with Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Network Open*, 4(3).
- Beluska-Turkan, K., Korczak, R., Hartell, B., Moskal, K., Maukonen, J., Alexander, D. E., ... & Siriwardhana, N. (2019). Nutritional gaps and supplementation in the first 1000 days. *Nutrients*, 11(12).
- Berhan, Y., & Berhan, A. (2015). Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 41(6), 831-842.
- Bernheim, J. (1997). Hypertension in pregnancy. *Nephron*, 76(3), 254-263.
- Bilano, V. L., Ota, E., Ganchimeg, T., Mori, R., & Souza, J. P. (2014). Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low-and middle-income countries: a WHO secondary analysis. *PloS one*, 9(3).
- Boeldt, D. S., & Bird, I. M. (2017). Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *The Journal of Endocrinology*, 232(1).
- Borre Naranjo, D., Saavedra Valencia, L., Vergara Schotborgh, A., Lavalle López, O., Aguilar Schotborgh, M. Á., & Daza Arnedo, R. (2022). Plasmaféresis en síndrome Hellp: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Ciencias Biomédicas*, 11(1), 92-99.
- Boucas, A. P., de Souza, B. M., Bauer, A. C., & Crispim, D. (2017). Role of innate immunity in preeclampsia: a systematic review. *Reproductive Sciences*, 24(10), 1362-1370.

- Bracamonte-Peniche, J., López-Bolio, V., Mendicuti-Carrillo, M., Ponce-Puerto, J. M., Sanabrais-López, M. J., & Mendez-Dominguez, N. (2018). Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. *Revista Biomédica*, 29(2), 33-41.
- Brandão, A. H. F., Barbosa, A. S., Miranda Lopes, A. P. B., Leite, H. V., & Vieira Cabral, A. C. (2012). Dopplerfluxometria de artérias oftálmicas e avaliação da função endotelial nas formas precoce e tardia da pré-eclâmpsia. *Radiologia Brasileira*, 45, 20-23.
- Brandt, J. S., Hill, J., Reddy, A., Schuster, M., Patrick, H. S., Rosen, T., ... & Ananth, C. V. (2021). Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(4).
- Brewer, J., Owens, M. Y., Wallace, K., Reeves, A. A., Morris, R., Khan, M., ... & Martin Jr, J. N. (2013). Posterior reversible encephalopathy syndrome in 46 of 47 patients with eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(6).
- Briceño-Pérez, C., & Briceño-Sanabria, J. C. (2019). Administración prenatal de corticosteroides para maduración pulmonar fetal: realidad mundial. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 79(4), 246-258.
- Briones Vega, C. G., Meneses Calderón, J., Moreno Santillán, A. A., González Díaz, J. I., Díaz de León Ponce, M. A., & Briones Garduño, J. C. (2008). Preeclampsia: una nueva teoría para un viejo problema. *Medicina Crítica*, 22(2), 99-104.
- Brookfield, K., Su, F., Drover, D., Adelus, M., Lyell, D., & Carvalho, B. (2015). 175: Pharmacokinetics of magnesium sulfate in pregnant women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 212(1).
- Brown, C. M., & Garovic, V. D. (2014). Drug treatment of hypertension in pregnancy. *Drugs*, 74(3), 283-296.
- Brown, M. A., Magee, L. A., Kenny, L. C., Karumanchi, S. A., McCarthy, F. P., Saito, S., ... & Ishaku, S. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72(1), 24-43.
- Brunton, L. (2006). Laurence. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman and Gilman's.
- Bryant, A. S., Seely, E. W., Cohen, A., & Lieberman, E. (2005). Patterns of pregnancy-related hypertension in black and white women. *Hypertension in Pregnancy*, 24(3), 281-290.
- Burgueño, A. L., Gianotti, T. F., Mansilla, N. G., Pirola, C. J., & Sookoian, S. (2013). Cardiovascular disease is associated with high-fat-diet-induced liver damage and up-regulation of the hepatic expression of hypoxia-inducible factor 1 α in a rat model. *Clinical science (London, England: 1979)*, 124(1), 53-63.
- Burnett, M. M., Hess, C. P., Roberts, J. P., Bass, N. M., Douglas, V. C., & Josephson, S. A. (2010). Presentation of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in patients on calcineurin inhibitors. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(10), 886-891.
- Cadavid, A. P. (2017). Aspirin: the mechanism of action revisited in the context of pregnancy complications. *Frontiers in Immunology*, 8, 261.
- Caetano, M., Ornstein, M. P., Von Dadelszen, P., Hannah, M. E., Logan, A. G., Gruslin, A., ... & Magee, L. A. (2004). A survey of Canadian practitioners regarding the management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*, 23(1), 61-74.
- Cairo González, V. M., Suárez González, J. A., Escobar Blanco, A., López Guerra, R. L., Marín Tápanes, Y., & Gutiérrez Machado, M. (2017). Resultados del uso del ácido acetilsalicílico y los suplementos de calcio en la prevención de la preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 43(3), 80-95.

- Cano, A., & Amariles, P. (2017). Medicamentos causantes de hepatotoxicidad en el embarazo: revisión estructurada. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 32(1), 38-46.
- Cárdenas Peña, R., Hidalgo García, Y., Rabert Lahens, R., & Lozano Reyna, J. (2017). Caracterización clínica de pacientes obstétricas con coagulación intravascular diseminada. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 42(1).
- Cárdenas, A., & Roca, J. (2017). Enfermedad cerebrovascular aguda. *Tratado de medicina intensiva*. <https://booksmedicos.org/tratado-de-medicina-intensiva-cardenas/>
- Carranza, R. (2015). Nifedipino: antianginosos antihipertensivos. *Rodríguez Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw Hill.
- Carrillo-Esper, R., & Sánchez-Zúñiga, M. (2018). Bases moleculares de la preeclampsia-eclampsia. *Médica Sur*, 20(2), 103-109.
- Carrillo-Esper, R., Echevarría-Keel, J., De los Ríos-Torres, A., & Reyes-Mendoza, L. E. (2013). Síndrome de encefalopatía reversible posterior. *Medicina Interna de México*, 29(3), 299-306.
- Carrillo-Esper, R., Porrás-Méndez, C. M. V., Pérez-Calatayu, Á. A., Briones-Garduño, J. C., & Anica-Malagón, E. (2017). Encefalopatía posterior reversible en preeclampsia. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 31(1), 45-47.
- Carrillo-Mora, P., García-Franco, A., Soto-Lara, M., Rodríguez-Vásquez, G., Pérez-Villalobos, J., & Martínez-Torres, D. (2021). Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 64(1), 39-48.
- Carvajal Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2), 90-100.
- Casey, S. O., Sampaio, R. C., Michel, E., & Truwit, C. L. (2000). Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *American Journal of Neuroradiology*, 21(7), 1199-1206.
- Chaiworapongsa, T., Chaemsaihong, P., Yeo, L., & Romero, R. (2014). Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nature Reviews Nephrology*, 10(8), 466-480.
- Chang, T. T., & Chen, J. W. (2020). Hydralazine improves ischemia-induced neovascularization via xanthine-oxidase inhibition in chronic renal insufficiency. *Pharmacological Research*, 151.
- Chao, A. S., Chen, Y. L., Chang, Y. L., Chao, A., Su, S. Y., & Wang, T. H. (2020). Severe pre-eclamptic women with headache: is posterior reversible encephalopathy syndrome an associated concurrent finding? *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), 1-8.
- Chappell, L. C., & Cluver, C. A. (2021). Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*, 398, 341-54.
- Chesley, L. C. (1956). Toxemia of pregnancy in relation to chronic hypertension. *Western journal of Surgery, Obstetrics, and Gynecology*, 64(5), 284-286.
- Chirinos Cáceres, J. (1995). Incidencia y características de la enfermedad hipertensiva en el embarazo: estudio retrospectivo a nivel del mar y en la altura. *Acta andin*, 4(1), 25-34.
- Choscó Guerra, L. P. (2020). Preeclampsia como factor de riesgo para enfermedad renal crónica. (Tesis Doctoral). Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Chu Lam, M. T., & Dierking, E. (2017). Intensive Care Unit issues in eclampsia and HELLP syndrome. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 7(3), 136-141.
- Chuchón Pomahuacre, M., & Silva Romero, M. L. (2014). Primipaternidad como factor de riesgo de preeclampsia en multigestas. *Hospital María Auxiliadora*, Lima marzo-agosto 2014. Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga.
- Clenney, T. L., & Viera, A. J. (2004). Corticosteroids for HELLP (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome. *Bmj*, 329(7460), 270-272.

- Cockell, A. P., Learmont, J. G., Smáráson, A. K., Redman, C. W., Sargent, I. L., & Poston, L. (1997). Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 104(2), 235-240.
- Collantes Cubas, J. A., Gracia, V. D., Pérez Ventura, S. A., & Morrillo Montes, O. E. (2018). Enfermedad cerebrovascular hemorrágica en la eclampsia asociada al síndrome HELLP. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(4), 555-562.
- Condo-Baque, C. A., Barreto-Pincay, G. M., Montaña-Parralles, G. M., Borbor-Sánchez, L. X., Manrique-Regalado, G. L., & García-Sigcha, A. J. (2018). Preeclampsia y eclampsia en pacientes atendidas en el área de emergencia del Hospital Verdi Cevallos Balda julio 2016-junio del 2017. *Dominio de las Ciencias*, 4(3), 278-293.
- Contreras, F., Martínez, J., Fouillioux, C., Betancourt, M. C., Colmenares, Y., Guevarra, E., ... & Velasco, M. (2002). Endotelio y trastornos hipertensivos en el embarazo. *Revista de la Facultad de Medicina*, 25(1), 121-129.
- Contreras, F., Rivera, M., Vasquez, J., De la Parte, M. A., & Velasco, M. (2000). Endothelial dysfunction in arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 14(1), 20-25.
- Corominas, A., Balconi, S., Palermo, M., Maskin, B., & Damiano, A. E. (2014). Niveles de ácido úrico sérico y riesgo de desarrollar preeclampsia. *Medicina*, 74(6).
- Cozzolino, M., Bianchi, C., Mariani, G., Marchi, L., Fambrini, M., & Mecacci, F. (2015). Therapy and differential diagnosis of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) during pregnancy and postpartum. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 292(6), 1217-1223.
- Crews, J. K., Herrington, J. N., Granger, J. P., & Khalil, R. A. (2000). Decreased endothelium-dependent vascular relaxation during reduction of uterine perfusion pressure in pregnant rat. *Hypertension*, 35(1), 367-372.
- Crooks, B. N., Deshpande, S. A., Hall, C., Platt, M. W., & Milligan, D. W. (1998). Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 79(2), 150-151.
- Cruz Hernández, J., Hernández García, P., Yanes Quesada, M., & Isla Valdés, A. (2007). Factores de riesgo de preeclampsia: enfoque inmunoendocrino. Parte I. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 23(4).
- Cuesta López, A., Giraldo Herrera, D. F., & Luna Fonseca, L. M. (2018). Caracterización de primipaternidad y otros factores como variables relacionadas en mujeres con preeclampsia en el Centro Policlínico del Olaya. (Trabajo de grado). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
- Cuevas Rodríguez, C. A., & Santa Elena Berro, J. D. (2021). Efectos maternos y fetales de la hipertensión gestacional. *Cibamanz2021*. <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/view/834>
- Cunnigham, G., & Nelson, D. (2015). Síndromes de Coagulación Intravascular Diseminada en Obstetricia. *Obstet Gynecol*, 126, 999-1011.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Casey, B. M., & Spong, C. Y. (2021). *Obstetricia de Williams-25*. McGraw Hill.
- Curtis, T. M., & Scholfield, C. N. (2001). Nifedipine blocks Ca²⁺ store refilling through a pathway not involving L-type Ca²⁺ channels in rabbit arteriolar smooth muscle. *The Journal of Physiology*, 532(3), 609-623.
- Cutiño, L. G., Viera, N. G., Lozano, J. M. R., & Leal, I. R. O. (2018). Neurological complications in critically ill pregnant women. *Revista Cubana de Medicina*, 57(2), 1-10.
- Dap, M., & Morel, O. (2020). Proteinuria in Covid-19 pregnant women: Preeclampsia or severe infection? *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 252.
- De Baaij, J. H., Hoenderop, J. G., & Bindels, R. J. (2015). Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiological review*, 95(1), 1-46.

- De Jesus-Henriques, L., Rosales-Pereira, K. A., De Oliveira-Gomes, D., Iglesias-Fortes, R., & Alcalá, E. L. (2021). Púrpura trombocitopénica trombótica versus síndrome HELLP: reto diagnóstico en el embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 81(3), 292-296.
- De los Santos, C., Larraburu, S., & González, V. (2021). Pre-eclampsia y Trombofilia hereditaria. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 6(2), 31-35.
- De Miguel Sesmero, J. R. (2018). Principios de medicina materno fetal. Principios de medicina materno fetal. Editorial de la Universidad de Cantabria.
- Demir, B., Engin, M. S., Keleş, M. K., Küçüker, İ., & Yosma, E. (2016). Comparison of the effects of different vasoactive and antiplatelet drugs on perforator flap viability. An experimental study. *Hand Surgery & Rehabilitation*, 35(1), 55–59.
- Demirel, İ., Kavak, B. S., Özer, A. B., Bayar, M. K., & Erhan, Ö. L. (2014). An intensive care approach to posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): An analysis of 7 cases. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 15(4).
- Ding, Z. Q., Rowe, J., Sinosich, M. J., Saunders, D. M., & Gallery, E. D. M. (1996). In-vitro secretion of prostanoids by placental villous cytotrophoblasts in pre-eclampsia. *Placenta*, 17(7), 407-411.
- Doherty, D. A., Magann, E. F., Francis, J., Morrison, J. C., & Newnham, J. P. (2006). Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 95(3), 242-247.
- Donmez, F. Y., Basaran, C., Kayahan Ulu, E. M., Yildirim, M., & Coskun, M. (2010). MRI features of posterior reversible encephalopathy syndrome in 33 patients. *Journal of Neuroimaging*, 20(1), 22-28.
- Dulce, R. A., Yiginer, O., Gonzalez, D. R., Goss, G., Feng, N., Zheng, M., & Hare, J. M. (2013). Hydralazine and organic nitrates restore impaired excitation-contraction coupling by reducing calcium leak associated with nitroso-redox imbalance. *The Journal of biological chemistry*, 288(9), 6522–6533.
- Duley, L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130-137.
- Duro-Gómez, J., Rodríguez-Marín, A. B., Giménez de Azcárete, M., Duro-Gómez, L., Hernández-Angeles, C., Arjona-Berral, J. E., & Castelo-Branco, C. (2017). A trial of oral nifedipine and oral labetalol in preeclampsia hypertensive emergency treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(7), 864-866.
- Dymara-Konopka, W., & Laskowska, M. (2019). The role of nitric oxide, ADMA, and homocysteine in the etiopathogenesis of preeclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11), 2757.
- Dymara-Konopka, W., Laskowska, M., & Oleszczuk, J. (2018). Preeclampsia-current management and future approach. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(10), 786-796.
- Easterling, T., Mundle, S., Bracken, H., Parvekar, S., Mool, S., Magee, L. A., von Dadelszen, P., Shochet, T., & Winikoff, B. (2019). Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 394(10203), 1011–1021.
- Ebensperger, E. O., & Wild-Ambroggio, R. (2018). Eclampsia. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*, 43(1), 12-19.
- Edwards, D. L., Arora, C. P., Bui, D. T., & Castro, L. C. (1996). Long-term nitric oxide blockade in the pregnant rat: effects on blood pressure and plasma levels of endothelin-1. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 175(2), 484-488.
- Elfarra, J., Amaral, L. M., McCalmon, M., Scott, J. D., Cunningham Jr, M. W., Gnam, A., ... & Cornelius, D. C. (2017). Natural killer cells mediate pathophysiology in response to reduced uterine perfusion pressure. *Clinical Science*, 131(23), 2753-2762.
- Encalada Rodríguez, L. M. (2021). Fisiopatología y tratamiento de la preeclampsia. (Trabajo de Titulación). Universidad Central del Ecuador.

- Endresen, M. J., Lorentzen, B., & Henriksen, T. (1992). Increased lipolytic activity and high ratio of free fatty acids to albumin in sera from women with preeclampsia leads to triglyceride accumulation in cultured endothelial cells. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 167(2), 440-447.
- Engels, T., Pape, J., Schoofs, K., Henrich, W., & Verlohren, S. (2013). Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertension in Pregnancy*, 32(4), 459-473.
- Eskenazi, B., Fenster, L., & Sidney, S. (1991). A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *Jama*, 266(2), 237-241
- Espino-y-Sosa, S., Martinez-Portilla, R. J., Torres-Torres, J., Solis-Paredes, J. M., Estrada-Gutierrez, G., Hernandez-Pacheco, J. A., ... & Poon, L. C. (2021). Novel Ratio Soluble Fms-like Tyrosine Kinase-1/Angiotensin-II (sFlt-1/ANG-II) in Pregnant Women Is Associated with Critical Illness in COVID-19. *Viruses*, 13(10), 1906.
- Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I., & Castro, R. (2019). The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(4).
- Europäisches Patentamt. (1996). Solid pharmaceutical compositions containing nifedipine, and process for their preparation. <https://patentimages.storage.googleapis.com/pdfs/93b7f2c2849b93abb145/EP0385582A1.pdf>
- Fang, X., Wang, H., Liu, Z., Chen, J., Tan, H., Liang, Y., & Chen, D. (2020). Posterior reversible encephalopathy syndrome in preeclampsia and eclampsia: The role of hypomagnesemia. *Seizure*, 76, 12-16.
- Febres-Cordero, D. A., & Young, B. C. (2021). Hypertensive Disorders of Pregnancy. *NeoReviews*, 22(11), 760-766.
- Fernández, M. X., Calderón, J. M., & Ben, S. (2015). Síndrome de encefalopatía posterior reversible y embarazo: Reporte de un caso. *Horizonte Médico (Lima)*, 15(3), 68-73.
- Feske, S. K. (2011). Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review. *Seminars in neurology* 31(2), 202-215.
- Firoz, T., Magee, L. A., MacDonell, K., Payne, B. A., Gordon, R., Vidler, M., von Dadelszen, P., & Community Level Interventions for Preeclampsia (CLIP) Working Group (2014). Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 121(10), 1210-1220.
- Fisher, K. A., Luger, A., Spargo, B. H., & Lindheimer, M. D. (1981). Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine*, 60(4), 267-276.
- Fisher, S. J. (2015). Why is placentation abnormal in preeclampsia? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4), 115-122.
- Flores-Villegas, B., Flores-Lazcano, I., & de Lourdes Lazcano-Mendoza, M. (2014). Edema. *Clinical Approach. Medicina Interna de México*, 30(1), 51-55.
- Food and Drug Administration. (2013). FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring.
- Fugate, J. E., & Rabinstein, A. A. (2015). Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet Neurology*, 14(9), 914-925.
- Fukushima, K., Hineno, A., Kodaira, M., Machida, K., Ishii, W., Kaneko, T., ... & Ikeda, S. I. (2008). Reversible extensive leukoencephalopathy in sweet disease: a case report. *Journal of the Neurological Sciences*, 275(1-2), 178-180.
- Funai, E. F., Paltiel, O. B., Malaspina, D., Friedlander, Y., Deutsch, L., & Harlap, S. (2005). Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem Perinatal Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 19(1), 59-68.

- Furberg, C. D., Psaty, B. M., & Meyer, J. V. (1995). Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 92(5), 1326-1331.
- Gaiday, A. N., Tussupkaliyev, A. B., Bermagambetova, S. K., Zhumagulova, S. S., Sarsembayeva, L. K., Dossimbetova, M. B., & Daribay, Z. Z. (2018). Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review. *Chemico-Biological Interactions*, 293, 70-76.
- Galarraga, F., & Schwartzmann, A. (2018). Consideraciones anestésicas en el síndrome de HELLP. *Rev Chil Anest*, 47, 255-258.
- Galván Gastélum, M. Á., Ramírez Campaña, J. C., Arrambí Díaz, C., & Morales Barraza, J. A. (2020). Síndrome de encefalopatía posterior reversible. Presentación radiológica atípica. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 34(2), 160-163.
- Gannoun, M. B. A., Raguema, N., Zitouni, H., Mehdi, M., Seda, O., Mahjoub, T., & Lavoie, J. L. (2021). MMP-2 and MMP-9 Polymorphisms and Preeclampsia Risk in Tunisian Arabs: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2647.
- Garrido-Gómez, T., Castillo-Marco, N., Cordero, T., & Simón, C. (2020). Decidualization resistance in the origin of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), 886-894.
- Garrido-Gómez, T., Domínguez, F., Quiñonero, A., Diaz-Gimeno, P., Kapidzic, M., Gormley, M., ... & Simón, C. (2017). Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(40), 8468-8477.
- Garrido-Gómez, T., Quiñonero, A., Dominguez, F., Rubert, L., Perales, A., Hajjar, K. A., & Simon, C. (2020). Preeclampsia: a defect in decidualization is associated with deficiency of Annexin A2. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 222(4).
- Gaus, D., Guevara, A., & Herrera, D. (2019). Preeclampsia/Eclampsia. *Práctica Familiar Rural*, 4(2).
- Gedik, E., Yucel, N., Sahin, T., Koca, E., Colak, Y. Z., & Tugal, T. (2017). Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome: Outcomes for patients admitted to intensive care at a tertiary referral hospital. *Hypertens Pregnancy*, 36(1), 21-29.
- Germain, S. J., Sacks, G. P., Soorana, S. R., Sargent, I. L., & Redman, C. W. (2007). Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *The Journal of Immunology*, 178(9), 5949-5956.
- Ghelfi, A. M., Ferretti, M. V., & Staffieri, G. J. (2021). Tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial no severa durante el embarazo, el posparto y la lactancia. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 38(3), 133-147.
- Giardini, V., Carrer, A., Casati, M., Contro, E., Vergani, P., & Gambacorti-Passerini, C. (2020). Increased sFLT-1/PIGF ratio in COVID-19: A novel link to angiotensin II-mediated endothelial dysfunction. *American Journal of Hematology*, 95(8), 188-191.
- Giardini, V., Gambacorti-Passerini, C., Casati, M., Carrer, A., & Vergani, P. (2022). Can Similarities between the Pathogenesis of Preeclampsia and COVID-19 Increase the Understanding of COVID-19?. *International Journal of Translational Medicine*, 2(2), 186-197.
- Gibson, K. S., & Hameed, A. B. (2020). Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Checklist for postpartum discharge of women with hypertensive disorders. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 223(4), 18-21.
- Gilstrap, L. C., & Ramin, S. M. (2002). ACOG practice bulletin no. 33: diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 99(1), 159-167.
- Glauser, T., Shinnar, S., Gloss, D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., ... & Treiman, D. M. (2016). Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy currents*, 16(1), 48-61.

- Gómez Bravo-Topete, E., Briones-Garduño, J. C., Díaz de León-Ponce, M., Ávila-Esquivel, F., & Briones-Vega, C. G. (2000). Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cirugía y Cirujanos*, 68(4), 159-163.
- Gómez Carbajal, L. M. (2014). Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia: update. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 321-332.
- Gómez-León Mandujano, A., Morales López, S., & Álvarez Díaz, C. J. (2016). Técnica para una correcta toma de la presión arterial en el paciente ambulatorio. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 59(3), 49-55.
- Gonzalez Suarez, M. L., Kattah, A., Grande, J. P., & Garovic, V. (2019). Renal Disorders in Pregnancy: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases*, 73(1), 119-130.
- González, N. F., & Rivas, A. D. (2018). Actividad física y ejercicio en la mujer. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(S1), 125-131.
- González-García, N., de Terán, J. D., López-Veloso, A. C., Mas-Sala, N., Mínguez-Olaondo, A., Ruiz-Piñero, M., ... & Pozo-Rosich, P. (2019). Cefalea: embarazo y lactancia. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (GECSN). *Neurología*, 37(1), 1-12.
- González-Navarro, P., Martínez-Salazar, G. G., García-Nájera, O., & Sandoval-Ayala, O. I. (2015). Preeclampsia, eclampsia and HELLP. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 38(S1), 118-127.
- González-Wong, C., Fuentes-Barría, H., Aguilera-Eguía, R., Urbano-Cerda, S., & Vera-Aguirre, V. (2021). El rol de la vitamina D sobre el riesgo de preeclampsia: Revisión narrativa. *Revista Chilena de Nutrición*, 48(1), 118-125.
- Goodman, D. (2022). Magnífico Magnesio: esencial para la salud de tu corazón. Editorial AMAT.
- Gordon, R., Magee, L. A., Payne, B., Firoz, T., Sawchuck, D., Tu, D., ... & von Dadelszen, P. (2014). Magnesium sulphate for the management of preeclampsia and eclampsia in low- and middle-income countries: a systematic review of tested dosing regimens. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(2), 154-163.
- Gracia, P. V. (2015). Complicaciones de la preeclampsia. *Revista Médica de Panamá*, 34(2).
- Granata, G., Greco, A., Iannella, G., Granata, M., Manno, A., Savastano, E., & Magliulo, G. (2015). Posterior reversible encephalopathy syndrome—insight into pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmunity Reviews*, 14(9), 830-836.
- Greene, M. F. (2003). Magnesium sulfate for preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 348(4), 275-343.
- Greer, I. A., Dawes, J., Johnston, T. A., & Calder, A. A. (1991). Neutrophil activation is confined to the maternal circulation in pregnancy-induced hypertension. *Obstetrics and Gynecology*, 78(1), 28-32.
- Grillo-Ardila, M. C., Martínez-Velásquez, M. Y., & Grillo-Ardila, C. F. (2010). Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) durante la gestación. *Acta Neurológica Colombiana*, 26(4), 202-209.
- Guan, P., Su, Y., Wang, M., Ye, X., Hang, Y., Li, D., ... & Hu, W. (2022). A wide range of triglyceride levels is sufficient for fetal growth at gestational weeks 12–16, but higher triglyceride levels are associated with gestational hypertension. *Pregnancy Hypertension*, 27, 74-80.
- Guevara Ríos, E., & Meza Santibáñez, L. (2014). Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 385-394.
- Guevara-Ríos, E., & Meza-Santibáñez, L. (2015). Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Instituto Nacional Materno Perinatal. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 4(1), 38-45.

- Gupta, H. P., Singh, R. K., Singh, U., Mehrotra, S., Verma, N. S., & Baranwal, N. (2011). Circadian pattern of blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 61(4), 413.
- Gupta, S. K., Malhotra, S. S., Malik, A., Verma, S., & Chaudhary, P. (2016). Cell signaling pathways involved during invasion and syncytialization of trophoblast cells. *American Journal of Reproductive Immunology*, 75(3), 361-371.
- Gutiérrez Núñez, D. M. (2016). Exposición al semen paterno como factor de riesgo de preeclampsia en pacientes obstétricas del Instituto Nacional Materno Perinatal. (Tesis de pregrado). Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
- Hajjar, K. A., & Krishnan, S. (1999). Annexin II: a mediator of the plasmin/plasminogen activator system. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 9(5), 128-138.
- Hammoud, A. O., Bujold, E., Sorokin, Y., Schild, C., Krapp, M., & Baumann, P. (2005). Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 192(6), 1856-1862.
- Han, C., Chen, Y. Y., & Dong, J. F. (2021). Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Current Opinion in Hematology*, 28(5), 323-330.
- Han, C., Huang, P., Lyu, M., & Dong, J. (2020). Oxidative stress and preeclampsia-associated prothrombotic state. *Antioxidants*, 9(11), 1139.
- Hansen, A. R., Barnés, C. M., Folkman, J., & McElrath, T. F. (2010). Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*, 156(4), 532-536.
- Haram, K., Mortensen, J. H., Mastrolia, S. A., & Erez, O. (2017). Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 30(7), 779-788.
- Harati-Sadegh, M., Kohan, L., Teimoori, B., Mehrabani, M., & Salimi, S. (2018). The association of the placental Hypoxia-inducible factor1- α polymorphisms and HIF1- α mRNA expression with preeclampsia. *Placenta*, 67, 31-37.
- Hartley, J. D., Ferguson, B. J., & Moffett, A. (2015). The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(3), 268-277.
- Hayashida, H., Nakamura, K., Ukon, K., Sato, K., Mimura, K., Kakuda, M., ... & Kimura, T. (2022). Atypical preeclampsia before 20 weeks of gestation with multicystic placenta, hyperreactio luteinalis, and elevated sFlt-1/PIGF ratio as manifestations of fetal triploidy: A case report. *Case Reports in Women's Health*, 33.
- Hegasy, A., Rämisch, K. (1984). "Arzneizubereitungen enthaltend Nifedipin und Verfahren zu ihrer Herstellung". Europäisches Patentamt.
- Herman, D. R., Baer, M. T., Adams, E., Cunningham-Sabo, L., Duran, N., Johnson, D. B., & Yakes, E. (2014). Life Course Perspective: evidence for the role of nutrition. *Maternal and Child Health Journal*, 18(2), 450-461.
- Hernández-Martínez, A., & Martínez-Sánchez, L. M. (2018). Coagulación intravascular diseminada: Una revisión de tema. *Universidad y Salud*, 20(3), 283-291.
- Herrera García, I., López Jiménez, A. E., Gómez Arriaga, P. I., Escribano Abad, D., & Galindo Izquierdo, A. (2011). Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagnóstico Prenatal*, 22(2), 32-40.
- Herrera, K. (2018). Preeclampsia. *Revista Médica Sinergia*, 3(3), 8-12.

- Hillesund, E. R., Øverby, N. C., Engel, S. M., Klungsøyr, K., Harmon, Q. E., Haugen, M., & Bere, E. (2014). Associations of adherence to the New Nordic Diet with risk of preeclampsia and preterm delivery in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *European Journal of Epidemiology*, 29(10), 753-765.
- Hinchey, J., Chaves, C., Appignani, B., Breen, J., Pao, L., Wang, A., ... & Caplan, L. R. (1996). A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *New England Journal of Medicine*, 334(8), 494-500.
- Hinduja, A. (2020). Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical features and outcome. *Frontiers in neurology*, 11(71).
- Hochstätter Arduz, E., Antezana Soria, E., & Franco Rada, N. (2006). Embarazo y endotelio. *Gaceta Médica Boliviana*, 29(2), 61-66.
- Hofmeyr, G. J., Manyame, S., Medley, N., & Williams, M. J. (2019). Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 16 (9).
- Hogg, K., Blair, J. D., McFadden, D. E., von Dadelszen, P., & Robinson, W. P. (2013). Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol-signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PloS one*, 8(5).
- Holland, O., Nitert, M. D., Gallo, L. A., Vejzovic, M., Fisher, J. J., & Perkins, A. V. (2017). Placental mitochondrial function and structure in gestational disorders. *Placenta*, 54, 2-9.
- Hornbein, T., & Schoene, R. (2001). *High altitude: an exploration of human adaptation*. CRC Press.
- Houillier, P. (2014). Mechanisms and regulation of renal magnesium transport. *Annual review of physiology*, 76, 411-430.
- Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., & Champe, P. C. (2006). *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*. (pp. 103-57). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Hu, J., Xu, W., Yang, H., & Mu, L. (2021). Uric acid participating in female reproductive disorders: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19(1), 1-11.
- Hu, X., & Zhang, L. (2021). Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16).
- Huebner, K., Cannizzaro, L. A., Frey, A. Z., Hecht, B. K., Hecht, F., Croce, C. M., & Wallner, B. P. (1988). Chromosomal localization of the human genes for lipocortin I and lipocortin II. *Oncogene Research*, 2(4), 299-310.
- Hui, D., & Hladunewich, M. A. (2019). Chronic kidney disease and pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 133(6), 1182-1194.
- Hunter, L. A., & Gibbins, K. J. (2011). Magnesium sulfate: past, present, and future. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 56(6), 566-574.
- Huppertz, B. (2020). Biology of preeclampsia: combined actions of angiogenic factors, their receptors and placental proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1866(2).
- Hurtarte-Sandoval, A. R., Sáenz-Alegría, R. A., & Hernández-Mejía, J. (2009). Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible por preeclampsia. *Rev. Neurol.*, 48(2), 110-111.
- Iacobaeus, C., Andolf, E., Thorsell, M., Bremme, K., Östlund, E., & Kahan, T. (2018). Cardiac function, myocardial mechano-energetic efficiency, and ventricular-arterial coupling in normal pregnancy. *Journal of hypertension*, 36(4), 857-866.
- Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(9), 2103-2109.
- Ibarra Sánchez, A. A., Rivas Castelán, A. R., Sánchez Medina, J. R., Meza López, E., & Torres Benítez, J. M. (2016). Ophthalmological changes in pregnancy hypertensive disease. *Medicina Crítica*, 30(1), 43-47.

- Irwin, D. E., Savitz, D. A., Hertz-Picciotto, I., & St André, K. A. (1994). The risk of pregnancy-induced hypertension: black and white differences in a military population. *American journal of public health*, 84(9), 1508-1510.
- Jacobsson, B., Ladfors, L., & Milsom, I. (2004). Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 727-733.
- Jaimes Burgos, G. A., Bernadet Burgos, R., Jaimes Cadena, M., & Burgos Portillo, I. (2014). Microalbuminuria: factor predictor de la función renal en mujeres gestantes. *Revista Médica La Paz*, 20(2), 9-14.
- Jeyabalan, A., Hubel, C. A., & Davidge, S. T. (2022). Cardiometabolic Antecedents of Preeclampsia. En, *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. (pp. 245-264). Academic Press.
- Ji, L., Brkić, J., Liu, M., Fu, G., Peng, C., & Wang, Y. L. (2013). Placental trophoblast cell differentiation: physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(5), 981-1023.
- Jiménez Cotes, E., Martínez Sánchez, L., Vargas Grisales, N., Agudelo Vélez, C., & Ortiz Trujillo, I. (2013). Preeclampsia: la evolución diagnóstica desde la genómica y la proteómica. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 78(2), 148-153.
- Jiménez Vega, H. D. (2013). Diseño de una propuesta de ejercicios físicos para mujeres gestantes asistentes al Fami de la Asociación Angeles de María Paz. (Tesis de licenciatura). Universidad Libre.
- Kalafat, E., Sukur, Y. E., Abdi, A., Thilaganathan, B., & Khalil, A. (2018). Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(6), 706-714.
- Kalkunte, S., Nevers, T., Norris, W. E., & Sharma, S. (2011). Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, 88(2), 165-169.
- Kaufmann, P., Black, S., & Huppertz, B. (2003). Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*, 69(1), 1-7.
- Kawagoe, Y. (2020). Maintenance Tocolytic Therapy. En, *Preterm Labor and Delivery*. (pp. 125-129). Springer.
- Keirse, M. J. (2003). The history of tocolysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110, 94-97.
- Kelly, J. G., & O'Malley, K. (1992). Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists. *Clinical pharmacokinetics*, 22(6), 416-433.
- Kestlerová, A., Feyereisl, J., Frisová, V., Měchurová, A., Šůla, K., Zima, T., ... & Madar, J. (2012). Immunological and biochemical markers in preeclampsia. *Journal of Reproductive Immunology*, 96(1-2), 90-94.
- Khalid, F., & Tonismae, T. (2021). HELLP syndrome. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560615/>
- Khalil, R. A., Crews, J. K., Novak, J., Kassab, S., & Granger, J. P. (1998). Enhanced vascular reactivity during inhibition of nitric oxide synthesis in pregnant rats. *Hypertension*, 31(5), 1065-1069.
- Kharaghani, R., Geranmaye, M., Janani, L., Hantooshzade, S., Arbabi, M., Bilandi, R. R., & Bagheri, F. (2012). Preeclampsia and depression: a case-control study in Tehran. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 286(1), 249-253.
- Kling, T., Ferrarese, R., Johansson, P., Heiland, D. H., Dai, F., Vasilikos, I., ... & Nelander, S. (2016). Integrative modeling reveals annexin A2-mediated epigenetic control of mesenchymal glioblastoma. *EBioMedicine*, 12, 72-85.
- Knapen, M. F., van Altna, A. M., Peters, W. H., Merkus, H. M., Jansen, J. B., & Steegers, E. A. (1998). Liver function following pregnancy complicated by the HELLP syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(11), 1208-1210.

- Knight, M., Redman, C. W., Linton, E. A., & Sargent, I. L. (1998). Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 105(6), 632-640.
- Kolte, D., Vijayaraghavan, K., Khera, S., Sica, D. A., & Frishman, W. H. (2014). Role of magnesium in cardiovascular diseases. *Cardiology in Review*, 22(4), 182-192.
- Konar, H., Agarwal, L., Priyanka, P., & Chaudhuri, S. (2021). Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome in Women with Eclampsia—Report of Three Cases. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 71(3), 318-321.
- Kongwattanakul, K., Saksiruwuttho, P., Chaiyarach, S., & Thepsuthammarat, K. (2018). Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and HELLP syndrome. *International Journal of Women's Health*, 10, 371-377.
- Koopmans, C. M., van Pampus, M. G., Groen, H., Aarnoudse, J. G., Van den Berg, P. P., & Mol, B. W. (2009). Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 146(1), 8-14.
- Kordi, M., Vahed, A., Rezaee Talab, F., Mazloun, S. R., & Lotfalizadeh, M. (2017). Anxiety during pregnancy and preeclampsia: a case-control study. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, 5(1), 814-820.
- Kozak, O. S., Wijdicks, E. F. M., Manno, E. M., Miley, J. T., & Rabinstein, A. A. (2007). Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology*, 69(9), 894-897.
- Ku, E. (2014). Factores psicosociales asociados a preeclampsia en mujeres hospitalizadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, agosto a octubre de 2012. *Revista Peruana de Epidemiología*, 18(1), 1-7.
- Kuklina, E. V. (2020). Hypertension in Pregnancy in the US—One Step Closer to Better Ascertainment and Management. *JAMA Network Open*, 3(10).
- Kumar Yadav, D., & Kumar Shah, A. (2017). HELLP Syndrome: A brief review. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research*, 6(2), 86-91.
- Kumer, K., Sharabi-Nov, A., Fabjan Vodusek, V., Premru Sršen, T., Tul, N., Fabjan, T., ... & Osredkar, J. (2021). Pro-and Anti-Angiogenic Markers as Clinical Tools for Suspected Preeclampsia with and without FGR near Delivery—A Secondary Analysis. *Reproductive Medicine*, 2(1), 12-25.
- Kurki, T., Hiilesmaa, V., Raitasalo, R., Mattila, H., & Ylikorkala, O. (2000). Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 95(4), 487-490.
- Lacunza Paredes, R. O., & Pacheco-Romero, J. (2014). Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 351-362.
- Lacunza-Paredes, R. O., & Avalos-Gómez, J. (2019). Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia, ¿la piedra angular? *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(4), 48-53.
- Lacunza-Paredes, R. O., & Santis-Moya, F. (2017). Sulfato de magnesio y el cerebro en la preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 63(2), 235-240.
- Lampinen, K. H., Rönnback, M., Groop, P. H., & Kaaja, R. J. (2008). A relationship between insulin sensitivity and vasodilation in women with a history of preeclamptic pregnancy. *Hypertension*, 52(2), 394-401.
- Lamy, C., Oppenheim, C., & Mas, J. L. (2014). Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handbook of clinical neurology*, 121, 1687-1701.

- Landino, L. M., Crews, B. C., Timmons, M. D., Morrow, J. D., & Marnett, L. J. (1996). Peroxynitrite, the coupling product of nitric oxide and superoxide, activates prostaglandin biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(26), 15069-15074.
- Lapidus, A., Lopez, N., Malamud, J., Nores, J., & Papa, S. (2017). Estados hipertensivos y embarazo. *Consenso de Obstetricia FASGO*, 21. <https://es.readkong.com/page/consenso-de-obstetricia-fasgo-2017-6969261>
- Laughon, S. K., Catov, J., Powers, R. W., Roberts, J. M., & Gandley, R. E. (2011). First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *American Journal of Hypertension*, 24(4), 489-495
- Leavitt, K., Običan, S., & Yankowitz, J. (2019). Treatment and Prevention of Hypertensive Disorders During Pregnancy. *Clinics in perinatology*, 46(2), 173-185.
- León Álvarez, J. L., & Pérez Caballero, M. D. (2012). Un siglo de terapia antihipertensiva. Puesta al día en el siglo XXI. *Revista Cubana de Medicina*, 51(2), 155-169.
- Levine, R. J., Qian, C., LeShane, E. S., Kai, F. Y., England, L. J., Schisterman, E. F., ... & Bianchi, D. W. (2004). Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(3), 707-713.
- Li, Y., Gor, D., Walicki, D., Jenny, D., Jones, D., Barbour, P., & Castaldo, J. (2012). Spectrum and potential pathogenesis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21(8), 873-882.
- Liberis, A., Stanulov, G., Ali, E. C., Hassan, A., Pagalos, A., & Kontomanolis, E. N. (2021). Preeclampsia and the vascular endothelial growth factor: a new aspect. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 43(1), 9-13.
- Lichtlen, P. R. (1991). *Adalat: A Comprehensive Review*. Springer.
- Liman, T. G., Bohner, G., Heuschmann, P. U., Endres, M., & Siebert, E. (2012). The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: the retrospective Berlin PRES study. *Journal of Neurology*, 259, 155-164.
- Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2013). Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 209(6), 544-551.
- Litwińska, E., Litwińska, M., Oszukowski, P., Szaflik, K., & Kaczmarek, P. (2017). Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(3), 439-448.
- Liu, S., Joseph, K. S., Liston, R. M., Bartholomew, S., Walker, M., León, J. A., ... & Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. (2011). Incidence, risk factors, and associated complications of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 118(5), 987-994.
- Llique Camacho, S. C. (2018). Infección recurrente de vías urinarias durante la gestación como factor de riesgo para preeclampsia en el Hospital Belén de Trujillo. (Tesis de pregrado). Universidad Privada Antenor Orrego.
- Löhlein, M. (1918). Zur Pathogenese der Nierenkrankheiten*). II. Nephritis und Nephrose, mit besonderer Berücksichtigung der Nephropathia gravidarum. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 44(43), 1187-1189.
- López García, F., Amorós Martínez, F., & Sempere, A. P. (2004). Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible. *Rev. Neurol. (Ed. impr.)*, 38(3), 261-266.
- Lu, H. Q., & Hu, R. (2019). The role of immunity in the pathogenesis and development of pre-eclampsia. *Scandinavian Journal of Immunology*, 90(5).

- Lu, J., Pfister, M., Ferrari, P., Chen, G., & Sheiner, L. (2002). Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of magnesium plasma concentration and blood pressure in preeclamptic women. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(13), 1105-1113.
- Luther, J. M. (2014). Is there a new dawn for selective mineralocorticoid receptor antagonism? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 23(5), 456-461.
- Lyall, F., Bulmer, J. N., Duffie, E., Cousins, F., Theriault, A., & Robson, S. C. (2001). Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *The American Journal of Pathology*, 158(5), 1713-1721.
- Macaluso, J. P. (2009). El rincón de la medicina interna. <https://www.elrincondelamedicinainterna.com/2009/06/>
- Magee, L. A., Von Dadelszen, P., Rey, E., Ross, S., Asztalos, E., Murphy, K. E... & Moutquin, J. M. (2015). Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 372(5), 407-417.
- Magee, L. A., von Dadelszen, P., Stones, W., & Mathai, M. (2016). The FIGO textbook of pregnancy hypertension: an evidence-based guide to monitoring, prevention and management. https://www.glowm.com/pdf/NEWPregnancy_Hypertension-Final2.pdf
- Mahomed, M., Williams, G., Woelk, L., Jenkins-Woelk, S., Mudzamiri, S., Madzime, T. K., / Sorensen, K. (1998). Risk factors for preeclampsia-eclampsia among Zimbabwean women: recurrence risk and familial tendency towards hypertension. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 18(3), 218-222.
- Maille, N., Gokina, N., Mandalà, M., Colton, I., & Osol, G. (2016). Mechanism of hydralazine-induced relaxation in resistance arteries during pregnancy: Hydralazine induces vasodilation via a prostacyclin pathway. *Vascular Pharmacology*, 78, 36-42.
- Malshe, A. K., & Sibai, B. M. (2017). Angiogenic and antiangiogenic markers for prediction and risk classification of preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(1), 134-140.
- Mann, J. R., McDermott, S., Bao, H., Hardin, J., & Gregg, A. (2010). Pre-eclampsia, birth weight, and autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(5), 548-554.
- Manzoni, G. C., & Stovner, L. J. (2010). Epidemiology of headache. *Handbook of Clinical Neurology*, 97, 3-22.
- Manzur-Jattin, F., Corrales-Santander, H., Pacheco-Ayos, C., Carbonell-Riquett, L. F., González-Oñate, J., Ardila-Saenz, A., Manotas-Molina, A., Manotas-Molina, L., & Pérez-Llerena, L. (2020). Enfermedades cardiometabólicas en el embarazo: Revisión sobre diagnóstico, tratamiento y proyección del riesgo cardiovascular a largo plazo. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 85(4), 408-419.
- Marin Oficialdegui, M. N. (2019). Enfermedad renal crónica y embarazo. (Monografía de postgrado). Universidad de la República.
- Marín-Iranzo, R. (2006). Hipertensión arterial y embarazo. *Hipertensión*, 23(7), 222-231.
- Martell Claros, N., Asenjo de la Fuente, J., Abad Cardiel, M., García Donaire, J., & Herráiz, M. A. (2020). Papel del sistema renina-angiotensina en el embarazo y la preeclampsia. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 37(2), 72-77.
- Marti, J. N., Brewer, J. M., Wallace, K., Sunesara, I., Canizaro, A., Blake, P. G., ... & Owens, M. Y. (2013). HELLP syndrome and composite major maternal morbidity: importance of Mississippi classification system. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(12), 1201-1206.
- Martin, A. S., Monsour, M., Kawwass, J. F., Boulet, S. L., Kissin, D. M., & Jamieson, D. J. (2016). Risk of preeclampsia in pregnancies after assisted reproductive technology and ovarian stimulation. *Maternal and Child Health Journal*, 20(10), 2050-2056.
- Martin, J. N., Blake, P. G., Perry Jr, K. G., McCaul, J. F., Hess, L. W., & Martin, R. W. (1991). The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164(6), 1500-1513.

- Martínez Varea, A. M. (2017). Respuesta inmunológica en la gestación por ovodonación como factor de riesgo para la preeclampsia. (Tesis doctoral). Universidad de Valencia.
- Martínez-Gascón, L. E., Martínez-Uriarte, J., Gutiérrez-García, I., López-Soto, Á., de Guadiana-Romualdo, L. G., & Albaladejo-Otón, M. D. (2016). Intervalos de referencia de ácido úrico en suero durante la gestación. *Revista del Laboratorio Clínico*, 9(2), 35-39.
- Martinuzzo, M. E. (2017). Pruebas de laboratorio para la evaluación de la hemostasia: fundamentos básicos. *Hematología*, 21(No. Extraordinario), 56-68.
- Mata, F., Chulvi, I., Roig, J., Heredia, J. R., Isidro, F., Sillero, J. B., & Del Castillo, M. G. (2010). Prescripción del ejercicio físico durante el embarazo. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 3(2), 68-79.
- Mateus, J. (2014). Significancia del desbalance de los factores angiogénicos en preeclampsia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 60(4), 333-344.
- Mauri Carrasco, A. (2020). Fisiología del endotelio vascular. (Trabajo Fin de Grado). Universidad de Sevilla.
- Mayama, M., Uno, K., Tano, S., Yoshihara, M., Ukai, M., Kishigami, Y., ... & Oguchi, H. (2016). Incidence of posterior reversible encephalopathy syndrome in eclamptic and patients with preeclampsia with neurologic symptoms. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(2), 239-241.
- Mayer, S. A., Kurtz, P., Wyman, A., Sung, G. Y., Multz, A. S., Varon, J., ... & STAT Investigators. (2011). Clinical practices, complications, and mortality in neurological patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hypertension registry. *Critical Care Medicine*, 39(10), 2330-2336.
- McCustion, L. E., Yeager, J. J., Winton, M. B., & DiMaggio, K. (2021). *A Patient-Centered Nursing Process Approach*. Elsevier Health Sciences.
- McDonald, T. F., Pelzer, S., Trautwein, W., & Pelzer, D. J. (1994). Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiological reviews*, 74(2), 365-507.
- Medina-Bastidas, D., Guzmán-Huerta, M., Borboa-Olivares, H., Ruiz-Cruz, C., Parra-Hernández, S., Flores-Pliego, A., ... & Estrada-Gutierrez, G. (2020). Placental microarray profiling reveals common mRNA and lncRNA expression patterns in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10).
- Melchiorre, K., Sharma, R., Khalil, A., & Thilaganathan, B. (2016). Maternal cardiovascular function in normal pregnancy: evidence of maladaptation to chronic volume overload. *Hypertension*, 67(4), 754-762.
- Menezes Dos Santos, D., Pereira Da Silva, E. A., Santos Oliveira, J. Y., De Menezes Marinho, Y. Y., Rodrigues de Santana, I., Heimfarth, L., Menezes Pereira, E. W., Quintans Júnior, L. J., Assreuy, J., Cortes Menezes, I. A., Viana Dos Santos, M. R. (2021). The Therapeutic Value of Hydralazine in Reducing Inflammatory Response, Oxidative Stress, and Mortality in Animal Sepsis: Involvement of the PI3K/AKT Pathway. *Shock (Augusta, Ga.)*, 56(5), 782-792.
- Metodiev, Y., & Braveman, F. (2021). Anaesthesia and neurological disorders in pregnancy. *BJA education*, 21(6), 210-217.
- Miller, D., Motomura, K., Galaz, J., Gershater, M., Lee, E. D., Romero, R., & Gomez-Lopez, N. (2022). Cellular immune responses in the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Leukocyte Biology*, 111(1), 237-260.
- Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (2016). Guías de la Práctica Clínica de los Trastornos Hipertensivos. Dirección Nacional de Normalización. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2017/03/MSP_Trastornos-hipertensivos-del-embarazo-con-portada-3.pdf

- Mirzakhani, H., Litonjua, A. A., McElrath, T. F., O'Connor, G., Lee-Parritz, A., Iverson, R., ... & Weiss, S. T. (2016). Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(12), 4702-4715.
- Miyahira, J. (2018). Magnesio, un electrolito algo olvidado. *Revista Médica Herediana*, 29(2), 67-68.
- Mogollón Gallo, J. D., Merchán Figueroa, M. K., Gualdrón Frías, C. A., Parra Pinzón, P. A., Niño Rodríguez, D. P., & Obando Bustos, V. J. (2020). Coagulación intravascular diseminada. *Medicas UIS*, 33(2), 75-84.
- Mogrovejo Del Saltó, V. N. (2021). Factores epidemiológicos de la hipertensión en el embarazo. *RECIAMUC*, 5(1), 4-13.
- Moreira, V., Uribe, L., Oviedo, J., Valero, L., Romero, D., & Goncalves, J. (2017). Doppler de la arteria oftálmica en pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo. *Rev Latinoam Perinatol*, 20, 1-4.
- Moreira, W., Gómez, J., Cortez, J., Vallejo, C., González, M., & Cabrera, C. (2018). Marcadores diagnósticos en los trastornos hipertensivos del embarazo: eco Doppler de la arteria oftálmica y prueba rápida de proteinuria. *Revista Latin Perinat*. http://www.revperinatologia.com/images/Rev_lat_perinat_Vol_21_1_2018_final_corr_finron1-art3.pdf
- Morton, A. (2016). Imitators of preeclampsia: A review. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, 6(1), 1-9.
- National Library of Medicine. (2022). ANXA2 annexin A2 [Homo sapiens (human)]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=302>
- Navarro Pupo, E., Ortega Betancourth, N., Aldás Vaca, C., & Naranjo Logroño, I. (2019). Biomarcadores para el diagnóstico de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. *La Ciencia Al Servicio De La Salud*, 9(2), 38-47.
- Neiger, R. (2017). Long-term effects of pregnancy complications on maternal health: a review. *Journal of clinical medicine*, 6(8).
- Mousa, A. A., Archer, K. J., Cappello, R., Estrada-Gutierrez, G., Isaacs, C. R., Strauss III, J. F., & Walsh, S. W. (2012). DNA methylation is altered in maternal blood vessels of women with preeclampsia. *Reproductive Sciences*, 19(12), 1332-1342.
- Mullan, S. J., Vricella, L. K., Edwards, A. M., Powel, J. E., Ong, S. K., Li, X., & Tomlinson, T. M. (2021). Pulse pressure as a predictor of response to treatment for severe hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 3(6).
- Munjas, J., Sopić, M., Stefanović, A., Košir, R., Ninić, A., Joksić, I., ... & Prosenc Zmrzljak, U. (2021). Non-coding RNAs in preeclampsia—molecular mechanisms and diagnostic potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19).
- Murillo Rojas, F., Arrieta Leandro, M. C., Ellis Wegley, C., & Dobles Bermúdez, E. (2017). Homeostasis del magnesio: Implicaciones fisiológicas y patológicas. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 11(2).
- Nápoles Méndez, D. (2013). Algunos marcadores de la proteómica en medicina perinatal. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 39(2), 209-222.
- Nápoles Méndez, D. (2015). Actualización sobre las bases fisiopatológicas de la preeclampsia. *MediSan*, 19(08), 1020-1042.
- Nápoles Méndez, D. (2016). Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *Medisan*, 20(4), 516-529.
- Ng, S. W., Norwitz, G. A., Pavlicev, M., Tilburgs, T., Simón, C., & Norwitz, E. R. (2020). Endometrial Decidualization: The Primary Driver of Pregnancy Health. *International journal of Molecular Sciences*, 21(11).

- Nicolaides, K. H., Bindra, R., Turan, O. M., Chefetz, I., Sammar, M., Meiri, H... & Cuckle, H. S. (2006). A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 27(1), 13-17
- Nijman, T. A. J., Van Vliet, E. O. G., Koullali, B., Mol, B. W., & Oudijk, M. A. (2016, April). Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 121-128.
- Nikolic, A., Cabarkapa, V., Novakov Mikic, A., Jakovljević, A., & Stosic, Z. (2016). Ceruloplasmin and antioxidative enzymes in pre-eclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(18), 2987-2993.
- Nikuei, P., Rajaei, M., Roozbeh, N., Mohseni, F., Poordarvishi, F., Azad, M., & Haidari, S. (2020). Precisión diagnóstica de la relación sFlt1/PlGF como marcador de preeclampsia. *Embarazo y parto BMC*, 20 (1), 1-6.
- Nirupama, R., Divyashree, S., Janhavi, P., Muthukumar, S. P., & Ravindra, P. V. (2021). Preeclampsia: Pathophysiology and management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50(2).
- Nogales García, A. I., Blanco Ramos, M. T., & Calvo García, E. (2016). Síndrome HELLP en atención primaria. *Medicina General y de Familia*, 5(2), 64-67.
- Noroña Calvachi, C. D. (2014). Preeclampsia: la era de los marcadores bioquímicos. *Revista Científica Ciencia Médica*, 17(2), 32-38.
- Norwitz, E. R. (2022). Preeclampsia: Antepartum management and timing of delivery. <https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-management-and-prognosis/print>
- O'Connor, B. B., Pope, B. D., Peters, M. M., Ris-Stalpers, C., & Parker, K. K. (2020). The role of extracellular matrix in normal and pathological pregnancy: Future applications of microphysiological systems in reproductive medicine. *Experimental Biology and Medicine*, 245(13), 1163-1174
- Obstetricians, A. (2013). Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American college of obstetricians and gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 122(5).
- Odibo, A. O., Goetzinger, K. R., Odibo, L., Cahill, A. G., Macones, G. A., Nelson, D. M., & Dietzen, D. J. (2011). First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenatal Diagnosis*, 31(10), 990-994.
- Oehm, E., Hetzel, A., Els, T., Berlis, A., Keck, C., Will, H. G., & Reinhard, M. (2006). Cerebral hemodynamics and autoregulation in reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by pre-/eclampsia. *Cerebrovascular Diseases*, 22(2-3), 204.
- Okada, H., Tsuzuki, T., & Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive medicine and biology*, 17(3), 220-227.
- Okusanya, B. O., Oladapo, O. T., Long, Q., Lumbiganon, P., Carroli, G., Qureshi, Z., ... & Gülmezoglu, A. M. (2016). Clinical pharmacokinetic properties of magnesium sulphate in women with pre-eclampsia and eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 123(3), 356-366.
- Oliver, E., Mayor, F., Jr, & D'Ocon, P. (2019). Beta-blockers: Historical Perspective and Mechanisms of Action. *Revista Española de Cardiología (English ed.)*, 72(10), 853-862.
- Onwudiegwu, C., Adekanmi, A., Olusanya, B., Lawal, O., Adedokun, B., Morhason-Bello, I., & Oladokun, A. (2020). Case-control study on ocular changes and ophthalmic Doppler velocimetric indices among preeclamptic and normotensive pregnant women in Ibadan, Nigeria. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1).
- Opdahl, S., Henningsen, A. A., Tiitinen, A., Bergh, C., Pinborg, A., Romundstad, P. R., ... & Romundstad, L. B. (2015). Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Human reproduction*, 30(7), 1724-1731.

- Opie, L. H., & Messerli, F. H. (1995). Nifedipine and mortality: grave defects in the dossier. *Circulation*, 92(5), 1068-1073.
- Oppenheimer, B. S., & Fishberg, A. M. (1928). Hypertensive encephalopathy. *Archives of Internal Medicine*, 41(2), 264-278.
- Oviedo Guarino, J. C., Uribe Portilla, L. K., & Moreira, W. (2016). Eco doppler de la arteria oftálmica en pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76, 188-195.
- Pacheco Romero, J. (2003). Disfunción endotelial en la preeclampsia. *Anales de la Facultad de Medicina*, 64(1), 43-54.
- Palei, A. C., Spradley, F. T., Warrington, J. P., George, E. M., & Granger, J. P. (2013). Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiologica*, 208(3), 224-233.
- Palma Aguirre, J. A., Castañeda Hernández, G., Ponce Monter, H., & Chávez, N. (1999). Nifedipina: farmacocinética y adecuado uso terapéutico. *Rev. Méd. IMSS*, 37(1), 47-58.
- Paré, E., Parry, S., McElrath, T. F., Pucci, D., Newton, A., & Lim, K. H. (2014). Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstetrics & Gynecology*, 124(4), 763-770.
- Park, B. K. (1984). Prediction of metabolic drug interactions involving beta-adrenoceptor blocking drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 17(S1), 3-10.
- Pearce, C. J., & Wallin, J. D. (1994). Labetalol and other agents that block both alpha-and beta-adrenergic receptors. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 61(1), 59-69.
- Pecoraro, V., & Trenti, T. (2020). Predictive value of serum uric acid levels for adverse maternal and perinatal outcomes in pregnant women with high blood pressure. A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 252, 447-454.
- Peña-Paredes, E., Reyna-Villasmil, E., Mejía-Montilla, J., Reyna-Villasmil, N., Torres-Cepeda, D., & Santos-Bolívar, J. (2016). Proteína C reactiva en pacientes con preeclampsia y gestantes normotensas sanas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 43(1), 7-11.
- Pereira Calvo, J., Pereira Rodríguez, Y., & Quirós Figueroa, L. (2020). Actualización en preeclampsia. *Revista Medica Sinergia*, 5(1).
- Perry, H., Khalil, A., & Thilaganathan, B. (2018). Preeclampsia and the cardiovascular system: an update. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 28(8), 505-513.
- Phipps, E. A., Thadhani, R., Benzing, T., & Karumanchi, S. A. (2019). Pre-eclampsia: Pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 15(6), 386-386.
- Pilco, P., McCormack, L., Perez, D., & Clavien, P. A. (2006). Ruptured subcapsular hepatic hematoma associated with HELLP syndrome. *Revista de gastroenterología del Perú*, 26(2), 207-210.
- Pinto Morales, C. A. (2010). Papel de la vasculogénesis y el estrés oxidativo en la predicción de preeclampsia, en mujeres, durante el primer trimestre del embarazo. (Memoria para optar al Título Profesional de Médico Veterinario). Universidad de Chile.
- Pollheimer, J., Vondra, S., Baltayeva, J., Beristain, A. G., & Knöfler, M. (2018). Regulation of placental extravillous trophoblasts by the maternal uterine environment. *Frontiers in Immunology*, 9.
- Poole-Wilson, P. A., Kirwan, B. A., Vokó, Z., de Brouwer, S., van Dalen, F. J., & Lubsen, J. (2006). Safety of nifedipine GITS in stable angina: the ACTION trial. *Cardiovascular drugs and therapy*, 20(1), 45-54.

- Poon, L. C., Shennan, A., Hyett, J. A., Kapur, A., Hadar, E., Divakar, H., ... & Hod, M. (2019). The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on preeclampsia (PE): a pragmatic guide for first trimester screening and prevention. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 145(Suppl 1).
- Psoinos, R. B., Morris, E. A., McBride, C. A., & Bernstein, I. M. (2021). Association of pre-pregnancy subclinical insulin resistance with cardiac dysfunction in healthy nulliparous women. *Pregnancy Hypertension*, 26, 11-16.
- Qiu, C., Sanchez, S. E., Lam, N., Garcia, P., & Williams, M. A. (2007). Associations of depression and depressive symptoms with preeclampsia: results from a Peruvian case-control study. *BMC women's health*, 7(1), 1-7.
- Qiu, C., Williams, M. A., Leisenring, W. M., Sorensen, T. K., Frederick, I. O., Dempsey, J. C., & Luthy, D. A. (2003). Family history of hypertension and type 2 diabetes in relation to preeclampsia risk. *Hypertension*, 41(3), 408-413.
- Quiñones Trujillo, I. L. (2019). Magnesio sérico total como factor asociado a preeclampsia. (Tesis de Especialización). Universidad Privada Antenor Orrego.
- Quitterer, U., & AbdAlla, S. (2021). Pathological AT1R-B2R Protein Aggregation and Preeclampsia. *Cells*, 10(10).
- Rajakumar, A., Cerdeira, A. S., Rana, S., Zsengeller, Z., Edmunds, L., Jeyabalan, A., ... & Karumanchi, S. A. (2012). Transcriptionally active syncytial aggregates in the maternal circulation may contribute to circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Hypertension*, 59(2), 256-264.
- Ramos, M. V. (2019). Hipertensión arterial: novedades de las guías 2018. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 34(1), 131-152.
- Rana, S., Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2020). Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), 1019-1034.
- Rasanen, J., Quinn, M. J., Laurie, A., Bean, E., Roberts Jr, C. T., Nagalla, S. R., & Gravett, M. G. (2015). Maternal serum glycosylated fibronectin as a point-of-care biomarker for assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 212(1).
- Reck, T., Bussenius-Kammerer, M., Ott, R., Müller, V., Beinder, E., & Hohenberger, W. (2001). Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver rupture—an update. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 99(1), 57-65.
- Reddy, M., Fenn, S., Rolnik, D. L., Mol, B. W., da Silva Costa, F., Wallace, E. M., & Palmer, K. R. (2021). The impact of the definition of preeclampsia on disease diagnosis and outcomes: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 224(2).
- Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2005). Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*, 308(5728), 1592-1594.
- Redman, C. W., Staff, A. C., & Roberts, J. M. (2021). Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), 907-927.
- Redman, C. W., & Staff, A. C. (2015). Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4).
- Reubinoff, B. E., & Schenker, J. G. (1991). HELLP syndrome—a syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count—complicating preeclampsia-eclampsia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 36(2), 95-102.
- Reyes Tigrero, K. T., Crespo Zamora, M. V., Galarza Ibáñez, D. L., & Naranjo Ramos, Á. A. (2020). Mortalidad materna en síndrome de HELLP. *RECIMUNDO*, 4(1 (Esp)), 229-235.

- Reyes-Reyes, E., Hernández-Almaguer, B., & Hernández-Torres, R. (2018). Placentación anormal como causa de preeclampsia, un enfoque desde la inmunogenética. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*, 43(3).
- Reyna-Villasmil, E., Briceño-Pérez, C., & Torres-Cepeda, D. (2009). Inmunología, inflamación y preeclampsia. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 69(2), 97-110.
- Rezavand, N., Tabarok, S., Rahimi, Z., Vaisi-Raygani, A., Mohammadi, E., & Rahimi, Z. (2019). The effect of VDR gene polymorphisms and vitamin D level on blood pressure, risk of preeclampsia, gestational age, and body mass index. *Journal of cellular biochemistry*, 120(4), 6441-6448
- Ribeiro Hentschke, M., Oliboni Sussela, A., Porcello Marrone, L. C., Pinheiro da Costa, B. E., Poli-de-Figueiredo, C. E., & Gadonski, G. (2016). Caso de hemianopsia reversível no pós-parto decorrente de síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) em gestante com eclâmpsia tardia. *Brazilian Journal of Nephrology*, 38, 265-268.
- Ridder, A., Giorgione, V., Khalil, A., & Thilaganathan, B. (2019). Preeclampsia: the relationship between uterine artery blood flow and trophoblast function. *International journal of molecular sciences*, 20(13).
- Rijal, J. P., Giri, S., Dawadi, S., & Dahal, K. V. (2014). Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in a patient with late postpartum eclampsia. *Case Reports*, 2014. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2013-203162>
- Rinehart, B. K., Terrone, D. A., Magann, E. F., Martin, R. W., May, W. L., & James Jr, N. (1999). Preeclampsia-associated hepatic hemorrhage and rupture: mode of management related to maternal and perinatal outcome. *Obstetrical & gynecological survey*, 54(3), 196-202.
- Roberge, S., Nicolaides, K., Demers, S., Hyett, J., Chaillet, N., & Bujold, E. (2017). The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 216(2), 110-120.
- Robillard, P. Y., Dekker, G., Scioscia, M., Bonsante, F., Iacobelli, S., Boukerrou, M., & Hulsey, T. C. (2020). Validation of the 34-week gestation as definition of late onset preeclampsia: Testing different cutoffs from 30 to 37 weeks on a population-based cohort of 1700 preeclampsics. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 99(9), 1181-1190.
- Robles Quille, P. A.. (2021). Revisión bibliográfica de la influencia de la actividad física durante el embarazo. (Tesis de pregrado). Universidad Central del Ecuador.
- Rodríguez Carranza, R. (2015). Nifedipino: antianginosos • antihipertensivos. *Vademécum Académico de Medicamentos*. McGraw Hill.
- Rodríguez-Blanque, R., Sánchez-García, J. C., Sánchez-López, A. M., Mur-Villar, N., Fernández-Castillo, R., & Aguilar-Cordero, M. J. (2017). Influencia del ejercicio físico durante el embarazo sobre el peso del recién nacido: un ensayo clínico aleatorizado. *Nutrición Hospitalaria*, 34(4), 834-840.
- Rojas Pasache, V. (2015). Factores de riesgo asociados a la preeclampsia. (Tesis de grado). Grupo Educativo Universidad Privada de Ica.
- Rojas Pérez, L. A., Rojas Cruz, L. A., Villagómez Vega, M. D., Rojas Cruz, A. E., & Rojas Cruz, A. E. (2019). Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. *Revista Eugenio Espejo*, 13(2), 79-91.
- Rojas Velasco, G. (2016). Antihipertensivos de primera línea para el manejo de las crisis hipertensivas en el embarazo. *Revista Médica Vozandes*, 27(1).

- Rojas, W. G., Cantillo, J. D. J., & Cantillo, M. J. (2015). Enfermedad renal crónica y embarazo Un desafío en la atención clínica y desenlace obstétrico. *Acta Médica Colombiana*, 40(4), 318-325.
- Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., O’Gorman, N., Syngelaki, A., de Paco Matallana, C., ... & Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 613-622.
- Romani, A. M. (2013). Magnesium in health and disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 13, 49-79.
- Romero Ibarra, O., & Olivo Solis, J. (2015). La actividad física y la estimulación prenatal en la etapa de gestación. *Revista Ciencia UNEMI*, 8(15), 60-68.
- Ruano, R., Fontes, R. S., & Zugaib, M. (2005). Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin: a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. *Clinics*, 60(5), 407-414.
- Ruikar, K., Aithala, M., Shetty, P., Dinesh, U. S., Bargale, A., Sadashiv, R., ... & Patil, P. (2021). Decreased expression of annexin A2 and loss of its association with vascular endothelial growth factor leads to the deficient trophoblastic invasion in preeclampsia. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0321>
- Saavedra-Saavedra, J., Paredes-Becerra, E., & Recalde-Losada, P. (2012). Preeclampsia in infertile patients subjected to homologous and heterologous insemination in the Centro de Biomedicina Reproductiva del Valle-Fecundar, Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 63(1), 57-63.
- Sáez Cantero, V. C. (2012). Preeclampsia y eclampsia de presentación atípica. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 55(7), 326-328.
- San Juan-Reyes, S., Gómez-Oliván, L. M., Islas-Flores, H., & Dublán-García, O. (2020). Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch Biochem Biophys*, 681.
- Sánchez Padrón, A., Sánchez Valdivia, A., Bello Vega, M., & Somoza, M. E. (2004). Enfermedad hipertensiva del embarazo en terapia intensiva. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 30(2).
- Sánchez Valencia, L. C. (2021). Ácido úrico herramienta de tamizaje para preeclampsia. una revisión sistemática de la literatura. (Tesis Doctoral). Universidad del Rosario.
- Sánchez Vicente, J. L., Ruiz Aragón, J., Nanwani, K., Sánchez Vicente, P., Guiote Linares, J. R., Díez Garretas, C., & Herrador Montiel, A. (2003). Desprendimiento de retina en un caso de preeclampsia y síndrome HELLP. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 78(6), 335-338.
- Sánchez, C., Rodríguez, R., Villar, N., Sánchez, A., Levet, M., & Aguilar, M. (2016). Influencia delejercicio físico sobrelacalidad devidaduranteelembarazoyelposparto. Revisión sistemática. *Nutrición Hospitalaria*, 33(5).
- Sanchez, S. E., Qiu, C., Perales, M. T., Lam, N., Garcia, P., & Williams, M. A. (2008). Intimate partner violence (IPV) and preeclampsia among Peruvian women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 137(1),
- Sanchez, S. E., Zhang, C., Rene Malinow, M., Ware-Jauregui, S., Larrabure, G., & Williams, M. A. (2001). Plasma folate, vitamin B12, and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *American Journal of epidemiology*, 153(5), 474-480.
- Sanchez, S., Ware-Jauregui, S., Larrabure, G., Bazul, V., Ingar, H., & Zhang, C. (2001). Factores de riesgo preeclampsia en mujeres. *Ginecol Obstet*, 47(2), 102-111.

- Sánchez-Aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-Medina, C. E., & Lopez, M. (2014). Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Frontiers in physiology*, 5.
- Sanghavi, M., & Rutherford, J. D. (2014). Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*, 130(12), 1003-1008
- Sarno, M., Wright, A., Vieira, N., Sapantzoglou, I., Charakida, M., & Nicolaides, K. H. (2020). Ophthalmic artery Doppler in prediction of pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56(5), 717-724.
- Satizábal Soto, J. M., Moreno Giraldo, L. J., Montoya, J. C., / García Vallejo, F. (2010). Preeclampsia, problema de salud pública latente: Etiología genética y molecular. *El hombre y la máquina*, (35), 82-100.
- Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A. B., Daniels, J., ... & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), 323-333.
- Schneider, P., King, P. A. L., Keenan-Devlin, L., & Borders, A. E. (2021). Improving the Timely Delivery of Antihypertensive Medication for Severe Perinatal Hypertension in Pregnancy and Postpartum. *American Journal of Perinatology*, 38(10), 983-992.
- Scott, G., Gillon, T. E., Pels, A., Von Dadelszen, P., & Magee, L. A. (2020). Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2S), 1222-1236.
- Selamé, R., Villanueva, C., Marchantt, S., Soto, G., Schlack, E., Mercado, J., ... & Acuña, P. (2017). Eclampsia como manifestación clínica de enfermedad trofoblástica gestacional: Reporte de caso. *Revista ANACEM*, 11(1).
- Sepúlveda-Martínez, Á., Valdés, E., Hasbun, J., Salinas, H., Castillo, S., & Parra-Cordero, M. (2014). Serie guías clínicas: Manejo de feto muerto in utero. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 25.
- Servillo, G., Bifulco, F., De Robertis, E., Piazza, O., Striano, P., Tortora, F., ... & Tufano, R. (2007). Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Medicine*, 33(2), 230-236.
- Shorvon, S., & Ferlisi, M. (2011). The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*, 134(10), 2802-2818.
- Shrivastava, V. K., Imagawa, D., & Wing, D. A. (2006). Argon beam coagulator for treatment of hepatic rupture with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 107(2), 525-526.
- Sibai, B. M. (1990). The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 162(2), 311-316.
- Sibai, B. M. (2005). Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 105(2), 402-410.
- Sibai, B. M., & Stella, C. L. (2009). Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 200(5).
- Sibai, B. M., Ramadan, M. K., Usta, I., Salama, M., Mercer, B. M., & Friedman, S. A. (1993). Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 169(4), 1000-1006.
- Silverman, R. H., Urs, R., Wapner, R. J., & Bearely, S. (2020). Plane-wave ultrasound doppler of the eye in preeclampsia. *Translational Vision Science & Technology*, 9(10), 14-14.
- Simón Polo, E., Hernández Laforet, J., Carretero de la Encarnación, B., & Monsalve Naharro, J. A. (2021). Management of atypical uremic hemolytic syndrome in pregnant patient. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 69(4), 245-248.

- Singh, S., Mohakud, S., Naik, S., Jena, S. K., Sethi, P., & Nayak, P. (2021). Predictors of posterior reversible encephalopathy syndrome in women with hypertension in pregnancy: A prospective observational study. *Pregnancy Hypertension*, 23, 191-195.
- Sisti, G., & Colombi, I. (2019). New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 240, 322-324.
- Smith, G. N., Pudwell, J., & Saade, G. R. (2019). Impact of the new American hypertension guidelines on the prevalence of postpartum hypertension. *American Journal of Perinatology*, 36(04), 440-442.
- Solano Mora, A., Ramírez Vargas, X., & Solano Castillo, A. (2020). Actualización de la Migraña. *Revista Medica Sinergia*, 5(4).
- Solano, M. V. (2018). La preeclampsia Forma única de hipertensión que se da en el embarazo. *Revista Ciencia y Salud*, 2(1).
- Solomon, C. G., & Greene, M. F. (2015). Control of hypertension in pregnancy—if some is good, is more worse? *New England Journal of Medicine*, 372(5), 475-476.
- Solomon, C. G., & Seely, E. W. (2001). Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension*, 37(2), 232-239.
- Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy: review articles. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), 89-94
- Souza, E. V., Torloni, M. R., Atallah, A. N., Dos Santos, G. M. S., Kulay, L., & Sass, N. (2014). Aspirin plus calcium supplementation to prevent superimposed preeclampsia: a randomized trial. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47, 419-425.
- Spiro, L., & Scemons, D. (2018). Management of chronic and gestational hypertension of pregnancy: a guide for primary care nurse practitioners. *The Open Nursing Journal*, 12, 180-183.
- Sridharan, K., & Sequeira, R. P. (2018). Drugs for treating severe hypertension in pregnancy: a network meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(9), 1906–1916.
- Staykov, D., & Schwab, S. (2012). Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of Intensive Care Medicine*, 27(1), 11-24.
- Strand, K. M., Heimstad, R., Iversen, A. C., Austgulen, R., Lydersen, S., Andersen, G. L., ... & Vik, T. (2013). Mediators of the association between pre-eclampsia and cerebral palsy: population based cohort study. *Bmj*, 347.
- Suárez González, J. A., & Gutiérrez Machado, M. (2020). Fenotipo hipertrigliceridemia/cintura abdominal alterada en mujeres de edad mediana con antecedentes de gestaciones con preeclampsia. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 46(3), 1-12.
- Suárez González, J. A., Gutiérrez Machado, M., Cairo González, V., Marín Tápanes, Y., Rodríguez Róelo, L., & Veitía Muñoz, M. (2014). Preeclampsia anterior como factor de riesgo en el embarazo actual. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 40(4), 368-377.
- Svenningsen, P., Andersen, H., Nielsen, L. H., & Jensen, B. L. (2015). Urinary serine proteases and activation of ENaC in kidney—implications for physiological renal salt handling and hypertensive disorders with albuminuria. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 467(3), 531-542.
- Svenningsen, P., Friis, U. G., Versland, J. B., Buhl, K. B., Møller Frederiksen, B., Andersen, H., ... & Jensen, B. L. (2013). Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease. *Acta Physiologica*, 207(3), 536-545.
- Takahashi, S., Reddy, S. V., Chirgwin, J. M., Devlin, R., Haipek, C., Anderson, J., & Roodman, G. D. (1994). Cloning and identification of annexin II as an autocrine/paracrine factor that increases osteoclast formation and bone resorption. *Journal of Biological Chemistry*, 269(46), 28696-28701.

- Tal, R. (2012). The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1alpha in preeclampsia pathogenesis. *Biology of reproduction*, 87(6), 134-1.
- Tan, M. Y., Syngelaki, A., Poon, L. C., Rolnik, D. L., O’Gorman, N., Delgado, J. L., ... & Nicolaides, K. H. (2018). Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 52(2), 186-195.
- Tanaka, M., Tsujimoto, Y., Goto, K., Kumahara, K., Onishi, S., Iwanari, S., ... & Takeoka, H. (2015). Preeclampsia before 20 weeks of gestation: a case report and review of the literature. *CEN Case Reports*, 4(1), 55-60.
- Tanner, M. S., Davey, M. A., Mol, B. W., & Rolnik, D. L. (2022). The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2), 835-843.
- Tannetta, D. S., Dragovic, R. A., Gardiner, C., Redman, C. W., & Sargent, I. L. (2013). Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PloS one*, 8(2).
- Tetsuka, S., & Ogawa, T. (2019). Posterior reversible encephalopathy syndrome: a review with emphasis on neuroimaging characteristics. *Journal of the Neurological Sciences*, 404, 72-79.
- Thanna, R. C., Choudhary, R., Pathak, S., Vamne, A., & Nigoskaret, S. (2015). Level of serum acid in preeclampsia. *Int J Clin Biochem*, 2(2), 120-122.
- Timpka, S., Stuart, J. J., Tanz, L. J., Rimm, E. B., Franks, P. W., & Rich-Edwards, J. W. (2017). Lifestyle in progression from hypertensive disorders of pregnancy to chronic hypertension in Nurses’ Health Study II: observational cohort study. *Bmj*, 358.
- Tinoco-Solórzano, A., Cruz Bellido, R., Rueda Camana, M., Diaz Seminario, A., Salazar-Granara, A., & Charri, J. C. (2021). Características clínicas de las gestantes nativas de la gran altitud con preeclampsia grave. Estudio transversal. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 21(2), 120-126.
- Tomimatsu, T., Mimura, K., Matsuzaki, S., Endo, M., Kumasawa, K., & Kimura, T. (2019). Preeclampsia: maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17).
- Tomoya Michita, R., Kaminski, V. L., & Bogo Chies, J. A. (2018). Genetic variants in preeclampsia: Lessons from studies in Latin-American populations. *Frontiers in Physiology*, 1771. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01771>
- Tooher, J., Thornton, C., Makris, A., Ogle, R., Korda, A., & Hennessy, A. (2017). All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease. *Hypertension*, 70(4), 798-803.
- Torres-Lagunas, M. A., Vega-Morales, E. G., Vinalay-Carrillo, I., Cortaza-Ramírez, L., & Alfonso-Gutiérrez, L. (2018). Factores de riesgo psicosociales asociados a preeclampsia en mujeres mexicanas: análisis comparado en tres Estados. *Enfermería Universitaria*, 15(3), 226-243.
- Tranquilli, A., Dekker, G., Magee, L., Roberts, J., Sibai, B. M., Steyn, W., ... & Brown, M. A. (2014). The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women’s Cardiovascular Health*, 4(2), 97-104.
- Trikha, A., Sharma, A., & Kumar, R. (2014). Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Journal of Obstetric Anaesthesia and Critical Care*, 4(2), 59-63.
- Trujillo Fernández, R. (1997). Factores esenciales en la medición clínica de la tensión arterial. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 13(4), 359-363.

- Tuffnell, D. J., Jankowicz, D., Lindow, S. W., Lyons, G., Mason, G. C., Russell, I. F., ... & Yorkshire Obstetric Critical Care Group. (2005). Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(7), 875-880.
- Turbay, Y., & Carballo, V. (2019). Hipertensión en el embarazo. *Acta Médica Colombiana*, 44(2), 71-75.
- Ugwuanyi, R. U., Chiege, I. M., Agwu, F. E., Eleje, G. U., & Ifediorah, N. M. (2021). Association between serum uric acid levels and perinatal outcome in women with preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*, 2021. <https://www.hindawi.com/journals/ogj/2021/6611828/>
- Umapathy, A., Chamley, L. W., & James, J. L. (2020). Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. *Angiogenesis*, 23(2), 105-117.
- Valderrama-Aguirre, A., Gallo, D., & Cifuentes, R. (2011). ¿Cuáles son los avances de la genómica y la proteómica en el tamizaje y/o predicción de la preeclampsia? *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 62(1), 64-70.
- Vandenbossche, G., Maquet, J., Vroonen, P., Lambert, G., Nisolle, M., Kridelka, F., & Emonts, E. (2016). A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome including blindness caused by preeclampsia. *Facts, Views & Vision in Obgyn*, 8(3).
- Vaquez, N., & Nobecourt, A. (1897). De la pression artérielle dans l'éclampsie puerpérale. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris*, 119.
- Varon, J., & Marik, P. E. (2000). The diagnosis and management of hypertensive crises. *Chest*, 118(1), 214-227.
- Varon, J., & Marik, P. E. (2003). Clinical review: the management of hypertensive crises. *Critical care*, 7(5), 1-11.
- Varon, J., & Marik, P. E. (2008). Perioperative hypertension management. *Vascular health and risk management*, 4(3), 615.
- Vater, W. (1972). Zur Pharmakologie von 4-(2'-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsauredimethylester (Nifedipine[®] BAY a 1040). *Arzneim. Forsch, (DrugRes)*, 22, 1-14.
- Vázquez Rodríguez, J. G. (2009). Control de la tensión arterial media y su correlación con la función renal en pacientes con preeclampsia severa tratadas con tres agentes antihipertensivos orales. *Ginecología y Obstetricia de México*, 77(5).
- Vázquez-Flores, A. D., Domínguez-Borgua, A., Queza-Burgos, C., Cortés-Contreras, D. K., & Martín, J. F. (2013). Eclampsia y síndrome HELLP completo: el extremo de la complicación obstétrica. *Medicina Interna de México*, 29(4).
- Vázquez-Rodríguez, J. G., & Rico-Trejo, E. I. (2017). Complicaciones maternas en pacientes con preeclampsia e hiperuricemia tratadas en la unidad de cuidados intensivos. *Ginecología y Obstetricia de México*, 84(03), 143-149.
- Vélez-Cuervo, S. M., & Gutiérrez-Villegas, L. M. (2022). Conducta expectante en preeclampsia grave: revisión narrativa. *Ginecol Obstet Mex*, 90(2), 165-173.
- Véliz Mero, N. A., Peñaherrera Alcívar, M. V., Quiroz Figueroa, M. S., Mendoza Sornoza H. M., & Tonguino Rodríguez, M. D. (2019). Prevención frente la presencia de anemia en el embarazo. *RECIMUNDO: Revista Científica de la Investigación y el Conocimiento*, 3(1), 971-996.
- Verduzco Rodríguez, L., González Puebla, E., & López Ariza, B. (1998). Dímero-D en las diferentes etapas de la toxemia del embarazo: Estudio piloto. *Ginecol. Obstet. Méx*, 77-80.
- Verlohren, S., Brennecke, S. P., Galindo, A., Karumanchi, S. A., Mirkovic, L. B., Schlembach, D., ... & Rana, S. (2022). Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertension*, 27, 42-50.
- Viada Pupo, E., Gómez Robles, L., & Campaña Marrero, I. R. (2017). Estrés oxidativo. *Correo Científico Médico*, 21(1), 171-186.

- Vigil-De Gracia, P. (2015). Síndrome Hellp. *Ginecología y Obstetricia de México*, 83(01), 48-57.
- Vigil-De Gracia, P., Rojas-Suarez, J., Ramos, E., Reyes, O., Collantes, J., Quintero, A., ... & Chon, V. Y. (2015). Incidence of eclampsia with HELLP syndrome and associated mortality in Latin America. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 129(3), 219-222.
- Villafuerte, D. D., Pérez, M. E., & González, P. F. (2019). Posterior reversible encephalopathy syndrome. Case report and literature review. *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 9(4), 314-319.
- Villegas Loaiza, N. (2019). Hígado graso agudo en el embarazo. *Revista Medica Sinergia*, 4(04), 26-31.
- Visintin, C., Mugglestone, M. A., Almerie, M. Q., Nherera, L. M., James, D., & Walkinshaw, S. (2010). Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *Bmj*, 341.
- Viveros-Renteria, E., & Kably-Ambe, A. (1996). HELLP syndrome. Critical state. *Current concepts. Ginecologia y obstetricia de Mexico*, 64, 64-72.
- Von Dadelszen, P., Vidler, M., Tsigas, E., & Magee, L. A. (2021). Management of Preeclampsia in Low-and Middle-Income Countries: Lessons to Date, and Questions Arising, from the PRE-EMPT and Related Initiatives. *Maternal-Fetal Medicine*, 3(2), 136-150.
- Vyakaranam, S., Bhongir, A. V., Patlolla, D., & Chintapally, R. (2015). Study of serum uric acid and creatinine in hypertensive disorders of pregnancy. *International Journal of Medical Science and Public Health*, 4(10), 1424.
- Wagner Grau, P. (2018). Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 64(2), 175-184.
- Wallace, K., Harris, S., Addison, A., & Bean, C. (2018). HELLP syndrome: pathophysiology and current therapies. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 19(10), 816-826.
- Wang, J., & Yang, Z. (2021). Key Points to Early Action for Preventing and Monitoring the Syndrome of Preeclampsia. *Maternal-Fetal Medicine*, 3(2), 81-86.
- Wang, Y., & Zhao, S. (2010). Cell types of the placenta. *Vascular biology of the placenta. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology*, 2(1), 1-98.
- Watson, K., Broscious, R., Devabhakthuni, S., & Noel, Z. R. (2018). Focused Update on Pharmacologic Management of Hypertensive Emergencies. *Current Hypertension Reports*, 20(7).
- Wei, Y. M., Yang, H. X., Zhu, W. W., Liu, X. Y., Meng, W. Y., Wang, Y. Q., ... & Yu, L. J. (2016). Risk of adverse pregnancy outcomes stratified for pre-pregnancy body mass index. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(13), 2205-2209.
- Weinstein, L. (2005). It has been a great ride: The history of HELLP syndrome. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 193(3), 860-863.
- Weitzberga, E., Lundberga, J. O., Krmara, R. T., & Nasiellb, J. (2021). Red blood cells from patients with pre-eclampsia induce endothelial dysfunction. *Journal of Hypertension*, 38.
- Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021-3104.
- Williams, D. J., Vallance, P. J., Neild, G. H., Spencer, J. A., & Imms, F. J. (1997). Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 272(2), 748- 752.
- Wilson, R. H., & Marshall, B. M. (1992). Postpartum rupture of a subcapsular hematoma of the liver. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 71(5), 394-397.

- Wolf, M., Sandler, L., Jiménez-Kimble, R., Shah, A., Ecker, J. L., & Thadhani, R. (2002). Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension*, 40(6), 886-891.
- World Health Organization. (2019). The selection and use of essential medicines: report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330668/9789241210300-eng.pdf>
- Xiong, X., & Fraser, W. D. (2004). Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Pediatric and Perinatal Epidemiology*, 18(3), 186-191.
- Yadav, D. K., & Shah, A. K. (2017). HELLP Syndrome: A brief Review. *JBPR*, 6(2).
- Yu, Y., Sun, X., Wang, X., & Feng, X. (2021). The Association Between the Risk of Hypertensive Disorders of Pregnancy and Folic Acid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 24, 174-190.
- Zambrano, M. D., & Miller, E. C. (2019). Maternal stroke: an update. *Current atherosclerosis reports*, 21(9), 1-12.
- Zamudio, S. (2003). The placenta at high altitude. *High Altitude Medicine & Biology*, 4(2), 171-191.
- Zamudio, S., Palmer, S. K., Droma, T., Stamm, E., Coffin, C., & Moore, L. G. (1995). Effect of altitude on uterine artery blood flow during normal pregnancy. *Journal of Applied Physiology*, 79(1), 7-14.
- Zapata Díaz, B. M., & Ramírez Cabrera, J. O. (2020). Diagnóstico y manejo oportunos del síndrome HELLP. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 66(1), 57-65.
- Zeeman, G. G. (2009, June). Neurologic complications of pre-eclampsia. *Seminars in perinatology*, 33(3), 166-172.
- Zegarra Rueda, C. A. (2016). Relación entre la preeclampsia y la altitud: estudio de cohorte en gestantes de la costa y la sierra liberteña. (Tesis de pregrado). Universidad Privada Antenor Orrego.
- Zhang, X., Li, Q., Jiang, W., Xiong, X., Li, H., Zhao, J., & Qi, H. (2020). LAMA5 promotes human umbilical vein endothelial cells migration, proliferation, and angiogenesis and is decreased in preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(7), 1114-1124.
- Zhao, S., Gu, X., Groome, L. J., & Wang, Y. (2009). Decreased nephrin and GLEPP-1, but increased VEGF, Flt-1, and nitrotyrosine, expressions in kidney tissue sections from women with preeclampsia. *Reproductive Sciences*, 16(10), 970-979.
- Zhao, X., Frempong, S. T., & Duan, T. (2021). Uric acid levels in gestational hypertensive women predict preeclampsia and outcome of small-for-gestational-age infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34(17), 2825-2831.
- Zheng, L., Huang, J., Su, Y., Wang, F., Kong, H., & Xin, H. (2020). Overexpression of tissue factor pathway inhibitor 2 attenuates trophoblast proliferation and invasion in preeclampsia. *Human Cell*, 33(3), 512-520.
- Zimmerman, J. L. (Ed.). (2021). *Toxicology, An Issue of Critical Care Clinics*. Elsevier Health Sciences.
- Zoet, G. A., Benschop, L., Boersma, E., Budde, R. P., Fauser, B. C., Van Der Graaf, Y., ... & Wermer, M. J. (2018). Prevalence of subclinical coronary artery disease assessed by coronary computed tomography angiography in 45-to 55-year-old women with a history of preeclampsia. *Circulation*, 137(8), 877-879.
- Zumba Alban, J. J., Macías Navarrete, Y. D., & Tigua Choez, B. G. (2021). Hiperuricemia y perfil lipídico durante el embarazo como predictores de preeclampsia. *Revista Científica Higía De La Salud*, 4(1).

Zuspan, F. P. (1978). Problems encountered in the treatment of pregnancy-induced hypertension: A point of view. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 131(6), 591-597.

Голяновский, О. В., Мехедко, В. В., Губарь, И. А., Кульчицкий, Д. В., Старовер, А. В., & Коньков, Д. Г. (2018). ACOG committee opinion low-dose aspirin use during pregnancy. *Obstetrics. Gynecology*, 4(3).

Los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo son considerados como uno de los grandes síndromes multisistémicos que ocurren en este período, donde finalmente se ve afectada la circulación uteroplacentaria con graves consecuencias sistémicas, ubicándose dentro de las tres primeras causas de morbilidad materna y perinatal a nivel mundial según la OMS/OPS. Esta obra aborda aspectos importantes como; factores de riesgos, clasificación, algunas condiciones intrínsecas y extrínsecas vinculadas a esta patología, su etiopatogenia y fisiopatología, complicaciones maternas y perinatales; así como sus protocolos de atención, destacándose: el control de la hipertensión arterial, prevención de la convulsión ecláptica, vigilancia biológica y optimización de la extracción, con el propósito de estabilizar a la gestante en espera de la interrupción del embarazo como tratamiento definitivo que será dependiente de la edad gestacional y las condiciones clínicas materno fetales.



ISBN: 978-9942-7055-4-9



9 789942 705549

