UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUACIÓN

FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA

PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

POR:

JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ

PREVIO A CONFERIRSE EL TITULO DE MEDICO Y CIRUJANO EN EL GRADO DE LICENCIATURA

ASESOR:
DR. LEONEL JOSÉ ALFREDO ALMENGOR GUTIÉRREZ
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
Colegiado 20,245

REVISOR:
DR. MILGEN HERMINIO TUL VELÁSQUEZ
PEDIATRÍA
Colegiado 13,387

San Marcos, noviembre de 2,025

"Id y Enseñad a todos"

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

AUTORIDADES UNIVERSITARIAS

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO

DIRECTOR:	PhD. Edgar Ronaldo de León Cáceres
SECRETARIA CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
REPRESENTANTE DOCENTE:	Ing, Agr. Roy Walter Villacinda M.
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS

CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA

Coordinador Académico	**Ing. Agr. Rodolfo R. Carredano Romero**
Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible	**Ing. Agr. Jorge Robelio Juárez González**
Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación	**Lic. Ramiro Augusto Ponce de León**
Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura	**Licda. Virginia de Jesús Cifuentes R.**
Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura	**Lic. Byron Lionel Orozco García**
Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales	**Lic. Aramis Fredy González López**
Coordinadora Carrera de Médico y Cirujano.	**Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez**
Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.	**Lic. Selvin Aramis Sánchez Velásquez**
Coordinador Extensión Malacatán.	**Lic. Baynor Geovany Pérez Ramos**
Coordinadora Extensión Tejutla	**Licda. Karina Nineth Reyes Maldonado**
Coordinador Extensión Tacaná	**Lic. Julio Augusto González Roblero**

Coordinador Instituto de Investigaciones del CUSAM	**Ing. Rubén Francisco Ruíz Mazariegos**
Coordinadora de Área de Extensión	**Licda. Olga Amparo Urrutia Bartolón**
Coordinador Carrera de Ingeniería Civil	**Ing. Mario Rolando Luis López**
Coordinadora Carrera de Contaduría Pública y Auditoría	**Licda. Silvia Yanet Reyes Najarro**
Coordinador Carrera de Profesorado de Primaria Bilingüe Intercultural.	**Lic. Clemente Raúl Matías Gabriel**
Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.	**Lic. Sergio Enrique Cal Ordoñez**

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

Coordinadora de la Carrera	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
Coordinación área de Ciencias Básicas	Dr. Hans Gary Jui Baechli
Coordinación área de Ciencias Sociales	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
Coordinación área de Investigación	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
Coordinación área de Ciencias Clínicas	Dra. María Elena Solórzano de León

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO
MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidenta	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
Secretario	Ing. Agr. Milton Roderico Navarro Meza
Secretaria	Ing. Rosangela María Juárez Escobar
Secretario	MsC. Luis Fernando Velásquez Tiney
Vocales	Dr. Hans Gary Jui Baechli
	Dr. José Manuel Consuegra López
	Dr. José Roberto Sandoval Rosales
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
	Dr. Miguel Ángel Velásquez Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez
	Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor
	Dra. María Elena Solórzano de León
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco
	MsC. Genner Alexander Orozco González
	MsC. Juan José Aguilar Sánchez
	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado
	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
	Licda. Lucrecia Yolanda Del Cid Granados

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR:	PhD. Edgar Ronaldo de León Cáceres
COORDINADOR ACADÉMICO:	Ing. Agr. Rodolfo R. Carredano Romero
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO:	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
ASESOR	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
REVISOR	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 8 de agosto de 2,025

MSc. Dra. María Rebeca Bautista
Coordinadora
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera: Médico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoria del trabajo de graduación titulado "**FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNOSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA**", del estudiante: Jonathan Fernando Barrios Pérez con carné No. 201542211.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondientes para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor,

Dr. Leonel J. Alfred. Almengor G.
Méd. Ginecología y Obstetricia
COL. 20,245

F._____
Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
Asesor de trabajo de graduación
Colegiado No. 20,245
Ginecólogo y Obstetra

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 8 de septiembre de 2,025

MSc. Dra. María Rebeca Bautista
Coordinadora
Integrantes de la Comisión de Trabajos de Graduación
Carrera: Médico y Cirujano
Centro Universitario de San Marcos
San Marcos.

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la revisión del trabajo de graduación titulado "**FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNOSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA**", del estudiante: Jonathan Fernando Barrios Pérez con carné No. 201542211.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondientes para el trámite de examen general público.

Al agradecer su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dr. Milgen H. Tul Velásquez
Master en Pediatría
Col. 13,387

F._____

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
Revisor de trabajo de graduación
Colegiado 13,387
Pediatra

LA INFRASCRITA SECRETARIA DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 069-2025, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 69-2025

En la ciudad de San Marcos, siendo las dieciséis horas, del día jueves nueve de octubre del año dos mil veinticinco, reunidos en el Salón del Profesorado Bilingüe Intercultural del Módulo uno, del Centro Universitario de San Marcos, de la ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Dra. María Rebeca Orozco, PRESIDENTA e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe MsC. Ing. Luis Fernando Velásquez Tiney, SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Licda. Lucrecia Yolanda Del Cid Granados, Dra. María de los Ángeles Navarro y Dra. Lourdes Orozco; del estudiante JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince, cuarenta y dos mil, doscientos once (201542211), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dr. José Alfredo Almengor Gutierrez, que actúa como ASESOR y Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez que actúa como REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario **2** del SUSTENTANTE JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ, previo a autorizar Monografía Médica del trabajo de graduación, denominado: "FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA". SEGUNDO: APERTURA: La presidenta de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario **2** al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: El SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: "FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA" presenta la hoja de vida de su asesor y revisor y explica las razones de cómo elaboró el título de trabajo de graduación, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema, el vídeo de aproximación al problema, objetivos, metodología del trabajo, explica cada uno de los capítulos que contiene la monografía médica, conclusiones y recomendaciones. Además, cronograma, referencias bibliográficas y anexos. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. CUARTO: Luego de escuchar al SUSTENTANTE, LA PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio al SUSTENTANTE, La Dra. María de los Ángeles Navarro, felicita al SUSTENTANTE y le pregunta si hay otros estudios en nuestro país, sugiere mejorar uso de verbos y actualizaciones de tratamientos, la Dra. Lourdes Orozco, felicita por este tipo de investigaciones, hace recomendaciones sobre algunas especificaciones, la Licda. Del Cid sugiere revisar y corregir la ortografía. ASESOR felicita al SUSTENTANTE e indica la importancia de la investigación y menciona que se tomarán en cuenta las sugerencias y recomendaciones de la TERNA DE EVALUACIÓN que van escritos en los documentos; el REVISOR felicita al SUSTENTANTE, sugiere que se tome en cuenta las observaciones de la terna y reforzar la introducción, objetivos, conclusiones y resumen de la monografía. La PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna y COTRAG, entre otras correcciones realizadas en los ejemplares evaluados. QUINTO: La

PRESIDENTA de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 del SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Seminario 2 del Trabajo de Graduación. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN anotan las correcciones sugeridas en cada uno de los ejemplares de los informes finales y se les entregan al SUSTENTANTE para que proceda a hacer los cambios. SEXTO: Se informa al SUSTENTANTE, ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y SIETE (87) por lo tanto, se da por APROBADO EL SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la impresión de la certificación del acta de Seminario 2, deberá hacer los cambios en el Informe Final del Trabajo de Graduación los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por el ASESOR y REVISOR del Trabajo de Graduación, y comunicárselo inmediatamente a la COTRAG, para que se pueda entregar al SUSTENTANTE la certificación correspondiente. El ASESOR y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan al SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, la PRESIDENTA de la COTRAG indica que fue APROBADO EL SEMINARIO 2 de **JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ,** Titulado **"FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA"** Por lo cual, se le AUTORIZA la impresión del informe final del trabajo de graduación e iniciar los trámites para el examen público y proceso de graduación, luego de realizados y presentados los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(SF) Jonathan Fernando Barrios Pérez, Dra. María Rebeca Orozco, Dr. José Alfredo Almengor Gutierrez, Licda. Lucrecia Yolanda Del Cid Granados, Dra. María de los Ángeles Navarro, Dra. Lourdes Orozco, Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez, y MsC. Ing. Luis Fernando Velásquez Tiney.

A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS A LOS DIESICIES DÍAS DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICINCO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

MsC. Ing. Luis Fernando Velásquez Tiney
Secretario Comisión de Trabajos de Graduación

CC. archivo

USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos | CUSAM
COORDINACIÓN ACADÉMICA

Transc.COACUSAM-565-2025
14 de noviembre 2025

ESTUDIANTE: JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.11) del Acta No. 021-2025**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 05 de noviembre de 2025, que dice:

"**QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.11**) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-130-2025, de fecha 21 octubre de 2025, suscrita por la Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez, Coordinadora Carrera Médico Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ, Carné No. 201542211, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN** DE LA MONOGRAFIA MÉDICA FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinadora de Carrera Médico Cirujano, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN** DE LA MONOGRAFIA MÉDICA FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA, al estudiante: JONATHAN FERNANDO BARRIOS PÉREZ, Carné No. 201542211, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO."
Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

Ing. Agr. Rodolfo R. Cabrera Romero
Coordinador Académico

c.c. Archivo
RRCR/ifr

DEDICATORIA

A DIOS:

Fuente de la ciencia y el saber, quien en su benevolencia me permitió superar cada prueba y escalar cada peldaño, me acompaño en cada momento, fue consuelo y esperanza, a quien le imploro me permita ser un instrumento a través del cual muchas personas puedan encontrar alivio y bienestar.

A MIS PADRES:

A mi mami, Magda P. Maldonado mi protectora, mi inspiración, mi acompañante en este camino, gracias por ser una madre excepcional, por cada comida caliente, por cada bata lista, por cada mensaje preguntando como transcurría un turno, por siempre estar pendiente de mí y cuidarme, por estar dispuesta a escuchar, aconsejar y dar una abrazo que me revitalizaba, gracias por llenarme de valores fundamentales, del coraje para afrontar cada prueba, de la confianza en mi mismo para saber que puedo soñar, trabajar y alcanzar las metas que me proponga, por ser un apoyo incondicional desde el primer día y hasta hoy, me viste crecer soñando con ser médico y hoy te puedo decir que lo alcanzamos juntos. A mi papi Francisco Barrios agradezco por el esfuerzo infundido para darme los recursos necesarios para conseguir mis sueños, por ser mi ejemplo de lucha, perseverancia y amor al prójimo, gracias por brindarme oportunidades que tú mismo no tuviste, por siempre darme palabras de ánimo y creer en mí, por entender mis fallas y celebrar mis logros, por el cariño expresado en forma de ese primer estetoscopio que tuve en mis manos. Para ambos, no hay forma de expresar mi completa gratitud por todos estos años de apoyo lleno de oleadas de alegrías y sufrimientos, hoy soy lo que soy, gracias a ustedes, los amo infinitamente, son mi motor, mi abrigo y mi pilar, finalmente podemos decir que lo logramos.

A MI ABUELA:

Teresa Maldonado, aunque no tuve la suerte de compartir muchos años con usted, la huella imborrable de su existencia permanece en mí, enseñándome a leer mis primeras palabras sentó las bases del amor a la lectura y la curiosidad por el saber, aunque en vida nunca supo que su nieto menor quería ser médico, sé que estuvo conmigo durante todo este proceso y sabe lo mucho que la amo y extraño, para usted también es dedicado este logro, sé que está feliz por mi desde donde me ve.

A MIS SOBRINOS:

Natasha, Daniel, Samuel, Benjamín e Ian, gracias por alegrar mis días, por esa curiosidad de preguntar sobre lo que leía, el tratar de explicarles y recibir esa respuesta de, aunque es mucho tú puedes tío, siempre me impulsaba a dar lo mejor de mí, son los hijos que aún no tengo y el mejor regalo que mis hermanos me han dado, espero este logro deje en ustedes una semilla mostrándoles que las metas se cumplen, si se trabaja por ellas.

A MIS AMIGOS UNIVERSITARIOS:

Hoy colegas, Dra. Evelin Barrios, te conozco desde mucho antes, es curioso recordar como platicamos siendo unos adolescentes, sobre la inquietud de estudiar medicina, tuve el regalo de compartir mucho tiempo contigo, se el nivel de profesional y la calidad de persona que eres, gracias por ser mi compañía fiel durante este proceso, y nunca dejarnos atrás, terminamos esto como lo iniciamos, juntos. Dr. Ever Pérez, Dra. Estefany Fuentes, Dr. William Solís, agradezco a la vida el poder haberme rodeado de personas buenas, amistades reales que eran esa red de apoyo que nos permitía no rendirnos, hicieron este proceso más llevadero, más feliz, superamos cada etapa, cada rotación, cada turno, y llegamos hasta acá, espero poder seguir compartiendo con ustedes más tiempo, más experiencias tanto personales como profesionales, pues se la calidad de médicos que son.

A MIS AMIGOS DE SIEMPRE:

Paola Méndez, Roberto Fuentes, Scarlet López, gracias por todos estos años de compañía, por comprender cada ausencia, cada mensaje no respondido, nos hemos visto crecer, me escucharon hablar incansablemente sobre este día, y para mí es un honor y una alegría seguir teniéndolos conmigo aun cuando hemos tomado caminos por separado, que la vida nos permita seguir disfrutando juntos de muchas etapas más.

A MI ASESOR Y REVISOR:

Dr. Leonel Almengor y Dr. Milgen Tul, agradezco por su valioso conocimiento compartido, por su paciencia y dedicación para apoyarme en este proceso, es grato saber que existen profesionales de tan buena calidad que no celan su saber, sino lo comparten.

A MI CASA DE ESTUDIOS:

Universidad de San Carlos de Guatemala, tricentenaria y grande entre las del mundo, que me permitió recorrer este camino de formación profesional y convertir

este sueño en una realidad, que, aunque no fue fácil, hoy puedo decir orgullosamente sancarlista graduado.

INDICE DE CONTENIDO

Contenido **Numero de Página**

1. TÍTULO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA 1
2. RESUMEN 2
3. INTRODUCCION 4
4. NOMBRE DEL PROBLEMA 6
5. ÁRBOL DE PROBLEMAS 7
6. OBJETIVOS 8
   6.1 GENERAL 8
   6.2 ESPECÍFICOS 8
7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MEDICA 9
   7.1 CAMBIOS EN EL EMBARAZO 9
      7.1.1 CAMBIOS GENERALES EN CADA TRIMESTRE DEL EMBARAZO 9
      7.1.2. CAMBIOS ANATÓMICOS EN EL EMBARAZO 15
      7.1.3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO 21
      7.1.4 CAMBIOS HORMONALES EN EL EMBARAZO 30
   7.2. PLACENTACION 33
      7.2.1. ANATOMÍA PLACENTARIA 34
      7.2.2. HISTOLOGIA PLACENTARIA 37
      7.2.3. DESARROLLO PLACENTARIO 42
      7.2.4. MECANISMOS DE INTERCAMBIO 50
   7.3 PREECLAMPSIA 55
      7.3.1. EPIDEMIOLOGIA DE PREECLAMPSIA 56
      7.3.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS 57
      7.3.3. DIAGNOSTICO 58
      7.3.4 COMPLICACIONES 60
   7.4 DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA 66
      7.4.1 FACTORES DE RIESGO 66
      7.4.2 CONTROL PRENATAL 67

7.4.3. ULTRASONIDO DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS 68
7.4.4. FACTORES ANGIOGENICOS 74
7.5 FACTORES ANGIOGENICOS..... 76
7.5.1. PRODUCCION DE LOS FACTORES ANGIOGENICOS 76
7.5.2. UTILIDAD DIAGNOSTICA 83
7.5.3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE FACTORES ANGIOGENICOS 84
7.5.4. FACTORES ANGIOGENICOS EXISTENTES. 86
7.6 FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO 89
7.6.1. DEFINICION Y GENERALIDADES 89
7.6.2. ACCION EN EL PROCESO DE PLACENTACION 90
7.6.3 MEDICION Y NIVELES 92
7.6.4. VALORES DE REFERENCIA 93
7.6.5. PRONOSTICO PARA LA GESTA..... 94
7.7 FORMA SOLUBLE DE LA TIROSINA QUINASA 97
7.7.1. DEFINICION Y GENERALIADES 97
7.7.2 ACCION EN EL PROCESO DE PLACENTACION 98
7.7.3 MEDICION Y NIVELES 99
7.7.4. PRONOSTICO PARA LA GESTA..... 101
7.8 MANEJO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA 103
7.8.1. FARMACOS 103
7.8.2. PARTO E INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO 109
7.8.3. GESTIÓN DE FLUIDOS 111
7.8.4. MANEJO DE LA DIETA 111
7.8.5 EJERCICIO..... 112
7.9 ANALISIS CUALITATIVO DE LA MONOGRAFIA..... 114
8. CONCLUSIONES 121
9. RECOMENDACIONES..... 122
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 123
11. REVISION BIBLIOGRAFICA 124
12. ANEXOS..... 132

INDICE DE TABLAS

TABLA NUMERO DE PAGINA
1. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO DE PREECLAMPSIA……..……..59
2. SÍNTOMAS PRODRÓMICOS PREVIOS A CONVULSIONES……..……..62
3. FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA…….……...67
4. FRECUENCIA DE CONSULTAS PRENATALES……..……68
5. PARÁMETROS PATOLÓGICOS DE USG DE ARTERIAS UTERINAS…….72
6. VALORES DE REFERENCIA DE PIGF……...94
7. VALORES DE REFERENCIA DE SFIT-1……..……100
8. PRONÓSTICO DE SFIT-1 ELEVADO……..….101

INDICE DE FIGURAS

FIGURA NUMERO DE PAGINA
1. ANATOMÍA PLACENTARIA……..……..……35
2. VELLOSIDAD PLACENTARIA TERMINAL……..……..……..49
3. FACTORES ANGIOGÉNICOS EN IMPLANTACIÓN PLACENTARIA…….52
4. USG DE ARTERIAS UTERINAS CON NOTCH PRODASTOLICO.…….74
5. CURVA DE PIGF DURANTE EL EMBARAZO……..……..93
6. CURVA DE SFIT-1 DURANTE EL EMBARAZO…..……100
7. CARA FETAL Y MATERNA DE LA PLACENTA……132
8. ANORMALIDAD DE FACTORES ANGIOGÉNICOS EN PREECLAMPSIA.....133

1. TÍTULO DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA

FACTORES ANGIOGÉNICOS COMO DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA

2. RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo entre las principales causas de morbimortalidad en gestantes, tiene serias complicaciones maternofetales, convencionalmente se diagnostica a través de signos que suelen aparecer en un periodo donde la enfermedad se encuentra ya establecida por lo cual el principal reto medico actual es poder diagnosticarla tempranamente. Aunque no se conoce del todo la etiología, la que se reconoce actualmente como la teoría principal, es un fallo en la placentación, lo que causa una consiguiente hipoxia, e inicia la serie de cambios propios que dan origen al aumento de presión arterial.

Se han propuesto varios métodos de diagnóstico seguros y eficientes, que permitan la identificación de la patología previo a la aparición de signos, dentro de los esfuerzos actuales para este fin se menciona el USG de arterias uterinas y el control a través de marcadores séricos llamados factores angiogénicos, que han tomado un auge para el diagnóstico temprano de esta patología. Se destacan, el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFIt-1).

Debido a la intrínseca relación que manejan los niveles obtenidos de estos en suero materno y su acción en el proceso de remodelación vascular y placentación, por lo que se realiza la siguiente monografía de tipo descriptivo y compilativo, consultando 50 artículos en donde se demostró una alta sensibilidad del 85% al 95% para diagnóstico, confirmando la eficiencia de esta prueba por lo cual se presentan los beneficios y limitantes de su uso en el siguiente trabajo.

Palabras clave: preeclampsia, complicaciones, factores angiogénicos, factor de crecimiento placentario, tirosina cinasa.

SUMMARY

Preeclampsia is a hypertensive disorder of pregnancy that is among the leading causes of morbidity and mortality in pregnant women. It has serious maternal-fetal complications. It is conventionally diagnosed through signs that usually appear during a period when the disease is already established. Therefore, the main current medical challenge is its early diagnosis. Although the etiology is not fully understood, the currently recognized theory is a failure of placentation, which causes subsequent hypoxia and initiates the series of changes that lead to elevated blood pressure.

Several safe and efficient diagnostic methods have been proposed to identify the pathology before the appearance of signs. Current efforts to this end include ultrasound of uterine arteries and monitoring with serum markers called angiogenic factors, which have gained popularity for the early diagnosis of this condition. Placental growth factor (PLGF) and the soluble form of tyrosine kinase 1 (sFIt-1) are highlighted.

Due to the intrinsic relationship between the levels of these proteins obtained in maternal serum and their role in vascular remodeling and placentation, the following descriptive and compiled monograph was prepared, reviewing 50 articles that demonstrated a high sensitivity of 85% to 95% for diagnosis. This confirms the efficiency of this test. Therefore, the benefits and limitations of its use are presented in the following work.

Keywords: preeclampsia, complications, angiogenic factors, placental growth factor, tyrosine kinase.

3. INTRODUCCIÓN

El embarazo es el estado orgánico de la mujer que se supondrá posterior a la fecundación, y su proceso de implantación y crecimiento uterino, lo que provocara una serie de cambios anatómicos, fisiológicos, hormonales en la madre, pudiendo provocar también alteraciones que en algún momento puedan tornarse en patologías que afecten el mismo proceso del embarazo, es un campo de interés para la salud debido que solo en Guatemala las estadísticas muestran que se producen alrededor de un 21% de embarazos entre la población fértil durante un año, según datos de la OPS. La preeclampsia es una patología propia del embarazo, reconocida como un trastorno hipertensivo que se presenta en la gestante posterior a las 20 semanas, ocupa el segundo puesto dentro de las principales causas del alza de morbimortalidad en pacientes durante el embarazo y el periodo perinatal, manifestándose entre el 5% al 8% de todos los embarazos.

El diagnóstico temprano sigue siendo la piedra angular del manejo y tratamiento adecuado y preventivo, por ello es que en los controles prenatales la toma y registro de la presión arterial es parte crucial, sin embargo, es importante mencionar que el reto principal de este trastorno es el hecho de que su diagnóstico depende de signos y síntomas que se presentan cuando la patología está ya establecida, como son los picos hipertensivos y cambios en laboratorios, lo que puede representar complicaciones para el embarazo en curso, como lo son accidente cerebrovascular, eclampsia, síndrome de HELLP, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino.

Se han desarrollado nuevas formas de diagnóstico temprano como lo son el USG Doppler de arterias uterinas y la medición de marcadores angiogénicos en suero materno, los cuales se utilizan para evaluar la disfunción placentaria, se ha observado una mayor utilidad diagnostica con respecto a el factor de crecimiento placentario (FIGP) y el factor soluble de tirosina cinasa 1 (sFlt-1).

Ambos marcadores medibles en el primer trimestre del embarazo y que al presentarse una anormalidad en sus valores tiene una importante relevancia para predecir la aparición de preeclampsia en pacientes gestantes. Con esto se abre una ventana a una nueva posibilidad de un diagnóstico oportuno y temprano de preeclampsia y no hasta que aparezcan los síntomas propios de una enfermedad ya establecida, avanzada o con complicaciones, permitiendo mantener una vigilancia más cercana a estas pacientes e iniciar un manejo y tratamiento pertinente.

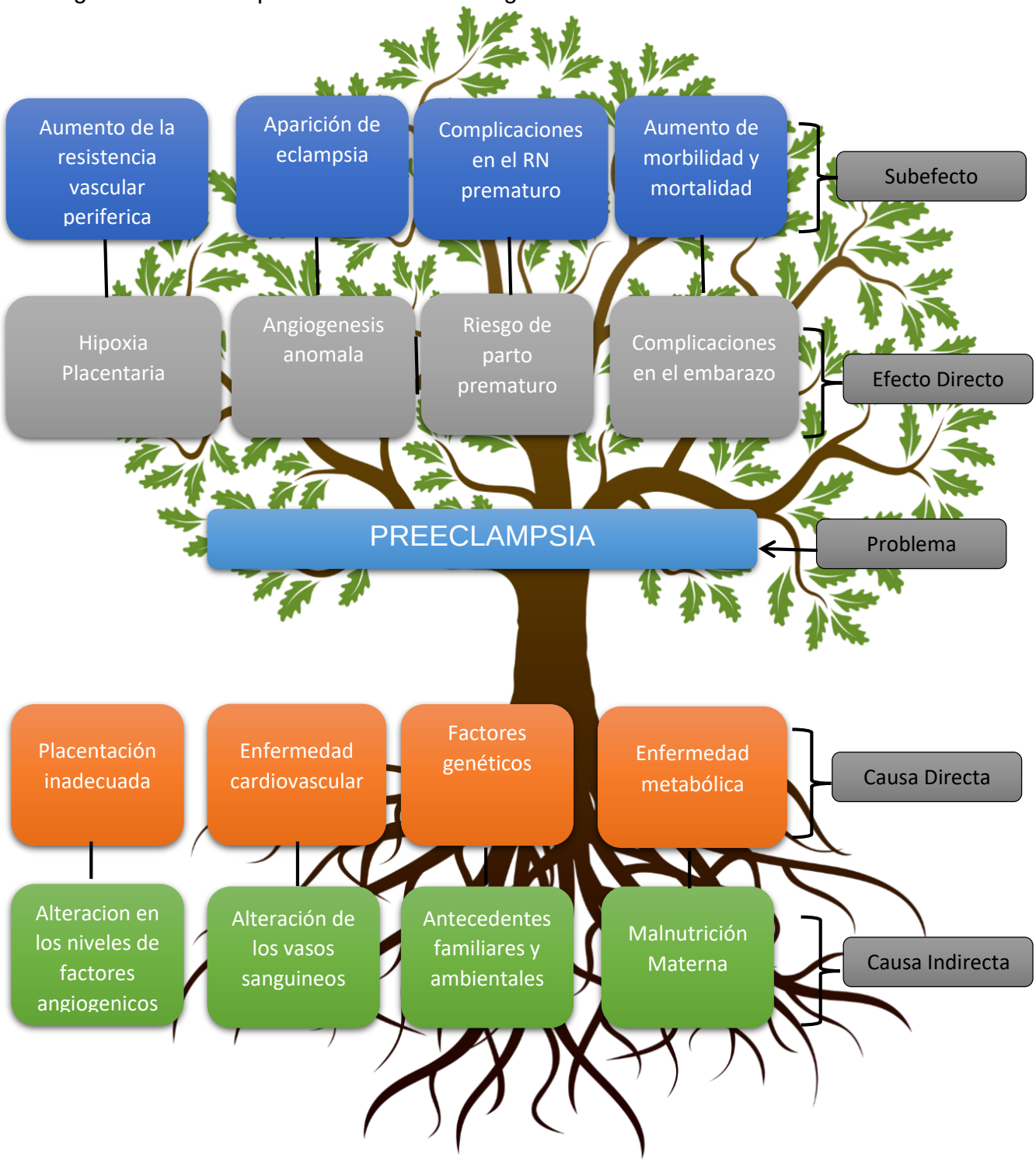
En la siguiente monografía se revisan una serie artículos acerca del uso de factores angiogénicos como un método de diagnóstico temprano para la preeclampsia, los cuales contienen reportes de pruebas realizadas en pacientes, con hallazgos e información actualizada dentro de los años 2,020 a 2,025, los cuales son la base para recomendar la implementación de estas pruebas, por lo que se presentan a continuación.

4. NOMBRE DEL PROBLEMA

Diagnóstico temprano de preeclampsia

5. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura 1. Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaboración Propia, 2024

6. OBJETIVOS

6.1 GENERAL

6.1.1 Describir la utilidad de los factores angiogénicos como diagnóstico temprano de preeclampsia.

6.2 ESPECÍFICOS

6.2.1 Analizar el momento de la fisiopatología de la preeclampsia en donde se puede identificar en suero materno la existencia y el nivel de estos marcadores.

6.2.2 Determinar la especificidad y sensibilidad de los factores angiogénicos para la predicción de preeclampsia.

6.2.3 Indicar el marcador angiogénico más utilizado para un diagnóstico temprano.

6.2.4 Identificar la relación del diagnóstico temprano y como contribuye al manejo adecuado de esta patología para evitar complicaciones.

7. CUERPO DE LA MONOGRAFIA MEDICA

7.1 CAMBIOS EN EL EMBARAZO

El embarazo es el proceso biológico y natural que se da en la madre, consiste en el desarrollo de un embrión, que eventualmente se convierte en un feto y así permite la finalidad del crecimiento de un bebe.(1) Este proceso se de a partir del momento en que sucede la unión de ambos gametos, que permite la fertilización del ovulo por un espermatozoide y su posterior implantación en el útero materno, donde dará lugar a una serie de cambios en la madre que propiciaran su crecimiento adecuado, estos cambios se pueden describir en tres trimestres.

La madre experimenta cambios estructurales y funcionales cuyo propósito es permitir el crecimiento y la maduración del embrión, que más tarde se convierte en un feto. En términos clásicos, un embarazo se divide en tres trimestres, cada uno con sus características distintivas. A lo largo de aproximadamente 40 semanas, contadas desde la última menstruación previa. Esta transformación global prepara a la madre para sostener, nutrir y resguardar al feto durante toda la gestación, hasta su nacimiento.

7.1.1 CAMBIOS GENERALES EN CADA TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Primer Trimestre del Embarazo, semanas 1 a 12:

El embarazo puede comprenderse con mayor claridad si se analiza por trimestres. El primer trimestre, que va de la semana 1 a la 12, es una etapa de profundos cambios tanto en la madre como en el desarrollo inicial del bebé. (1) Durante este periodo, se produce un notable incremento de estrógenos y progesterona, junto con un aumento del flujo vaginal, inicio del crecimiento uterino y mayor presión sobre la vejiga. Es también la fase en la que el embrión, previamente fecundado, se implanta en el útero y comienza la formación del corazón, los órganos internos principales y las extremidades. Al final de este trimestre, ya es posible detectar la frecuencia cardíaca fetal y percibir los primeros movimientos del feto.

Cambios en la madre (2):

- Hormonales:
    - Gonadotropina coriónica humana (HCG): producida tras la implantación, está relacionada con síntomas como náuseas y vómitos.
    - Estrógenos y progesterona: su incremento provoca fatiga, cambios emocionales y sensibilidad en las mamas.
- Físicos:
    - Náuseas y vómitos, vinculados a la alteración hormonal.
    - Fatiga intensa debido al esfuerzo del organismo por sostener el desarrollo embrionario.
    - Sensibilidad y congestión mamaria.
    - Micción frecuente por la presión del útero en crecimiento sobre la vejiga.
    - Cambios cutáneos, como aparición de manchas o variaciones en el tono de la piel.
- Emocionales:
    - Cambios de humor derivados de las fluctuaciones hormonales, con episodios de irritabilidad, ansiedad o tristeza.
    - Alteraciones del apetito, con aparición de antojos o rechazo hacia ciertos alimentos.
- Hemorragia leve: Puede ocurrir un sangrado leve durante la implantación del, aunque no suele suceder en todos los casos.
- Expansión uterina: El útero comienza a expandirse, lo que suele provocar leves dolores o molestias.

Desarrollo fetal (2):

- Semana 1-2: El óvulo es fertilizado, y el embrión comienza a dividirse en células.
- Semana 3-4: El embrión se implanta en la pared del útero.
- Semana 5-6:
    - Se perciben latidos.
    - Comienza la formación de los órganos vitales, como el cerebro, hígado y riñones.
    - Comienzan a desarrollarse los brazos y piernas.
- Semana 7-8:
    - Los órganos principales están funcionando.
    - Los dedos de las manos y los pies se separan individualmente.
    - El bebé puede formar un puño.
- Semana 9-12:
    - Técnicamente es considerado un feto.
    - Los órganos continúan desarrollándose.
    - Se forman las uñas, el vello del cuerpo (lanugo) y el cabello.
    - Los sentidos se activan: el oído puede percibir sonidos, y los ojos se forman bajo los parpados mientras continúan cerrados.

Hitos clave (1):

- Semana 6: El latido del corazón del bebé puede ser percibido por medio de un ultrasonido
- Semana 8: El bebé mide 3 cm aproximadamente.
- Semana 12: El feto mide alrededor de 5 a 6 cm, y sus órganos vitales están en funcionamiento.

Segundo Trimestre del Embarazo, semanas 13 a 28:

Este periodo suele considerarse el más llevadero para muchas gestantes, ya que los síntomas iniciales tienden a disminuir y el cuerpo se adapta mejor a los cambios hormonales y físicos. El crecimiento fetal se acelera y se desarrollan estructuras clave para su supervivencia y la continuidad de la gesta, además que el desarrollo multiorgánico continua su curso, y madurando, la actividad fetal se aumenta incluyendo movimientos.

Cambios en la madre (1):

- Aumento de volumen uterino: El útero se expande considerablemente, lo que puede causar un abultamiento en el área del abdomen.
- Aparición de estrías: Debido al estiramiento que sufre la piel, pueden aparecer estrías en el abdomen, mamas y diferentes partes del cuerpo.
- Contracciones de Braxton Hicks: La madre puede experimentar contracciones leves e intermitentes, que son ensayos que genera el útero para preparase para el trabajo de parto.
- Protección inmunológica: La madre comparte anticuerpos con el bebé, brindando protección contra algunas infecciones.

Desarrollo del bebé (1)(2):

- Crecimiento físico: El bebé crece considerablemente, desarrollando una capa de grasa que lo ayudará a regular su temperatura después de nacer.
- Desarrollo de los sentidos:
    - Visión: Los ojos se desarrollan y pueden detectar luz y oscuridad.
    - Audición: El bebé puede percibir sonidos externos, incluyendo voces.
    - Tacto: La piel del bebé es sensible, y responde a factores externos
- Sistema digestivo: El bebé practica deglutir, digerir y evacuar, preparándose para el exterior. El meconio, el primer residuo intestinal, se forma durante este período.

- Sistema respiratorio: Los pulmones maduran, aunque todavía no están preparados para el nacimiento.
- Sistema endocrino: El páncreas a producir insulina, un hito que forma un papel importante en el metabolismo.
- Desarrollo del corazón: El corazón del bebé está completamente formado y se encuentra funcional para las 24 semanas de gestaciòn.
- Crecimiento del cabello: Se desarrolla el lanugo, un vello fino por todo el cuerpo, y el cabello de la cabeza comienza a emerger.

Preparación para el nacimiento (1)(2):

- Posición del bebé: A medida que avanza el embarazo, el bebé puede dirigirse hacia una posición más adecuada para el momento del parto, normalmente con la cabeza hacia abajo o en cefálico.
- Maduración de órganos: Los órganos vitales del bebé, como el hígado y los riñones, continúan madurando y preparándose para funcionar de manera independiente.

Este período es fundamental para el desarrollo del bebé y para que el cuerpo de la madre se vaya adaptando al crecimiento del útero y al aumento de los esfuerzos físicos. Las mujeres suelen sentirse más desahogadas en esta etapa, ya que los síntomas iniciales del correspondientes al inicio del embarazo en el primer trimestre, como las náuseas, suelen desaparecer.

Tercer Trimestre del Embarazo, semanas 29 a 40:

El último trimestre está marcado por el rápido crecimiento y maduración final del feto, y se ve asociado a la preparación del cuerpo materno para el parto. Es una etapa que puede traer incomodidad física debido al tamaño del abdomen y al peso que suele incrementarse del bebé, a continuación, se detallan algunos de los cambios más relevantes:

Cambios en la madre (2):

- **Físicos**:
    - Aumento máximo del volumen abdominal: El útero se agranda significativamente
    - Mayor dificultad para dormir por incomodidad y movimientos fetales.
    - Incremento de la frecuencia urinaria por la presión del útero sobre la vejiga.
    - Posible acidez estomacal y estreñimiento debido a la compresión de órganos digestivos.
    - Dolor lumbar y fatiga por el peso del feto.
- **Emocionales:**
    - Preparación psicológica: Muchas mujeres sienten emoción y expectativa por el nacimiento.
    - Ansiedad o nerviosismo: Es muy común sentir inquietud por el parto, la maternidad o el cuidado del bebé.
- **Preparatorios para el parto**:
    - Aparición de contracciones de Braxton Hicks.
    - Aumento de la presión pélvica conforme el bebé desciende.
    - Ablandamiento del cuello uterino en las semanas previas al parto.
    - El líquido amniótico madura y se encuentra listo para el parto.

Desarrollo del bebé (2):

- Crecimiento físico:
    - El bebé continúa ganando peso y desarrollando grasa, lo que le ayudará a regular su temperatura al momento de nacer.
    - A las 37 semanas, el bebé está completamente formado y listo para nacer.

- Maduración de órganos:
    - Pulmones: Los pulmones del bebé se desarrollan completamente, y se produce surfactante, una sustancia que evita que los pulmones se desestabilicen después del nacimiento.
    - Huesos: El esqueleto del bebé, que estaba formado en su mayoria por cartílago, en esta etapa comienza a osificarse.
    - Posición para el parto: A partir de las 36 semanas, el bebé generalmente desciende a una posición cefálica hacia el canal vaginal alistándose para el parto.

Preparación para el nacimiento (1):

- Contracciones y parto:
    - Las contracciones de Braxton Hicks pueden intensificarse y presentarse con mayor frecuencia, llegando a confundirse con las del trabajo de parto real.
    - El cuello uterino madura, lo que significa que se vuelve más blando y se abre lentamente.
- Signos del parto:
    - Rotura de membranas ovulares: la bolsa que contiene líquido amniótico puede romperse antes o durante el parto.
    - Hemorragia ligera: la presencia de una secreción de color rosado o marrón puede indicar que el cuello uterino está comenzando a dilatarse.

7.1.2. CAMBIOS ANATÓMICOS EN EL EMBARAZO

Aparato reproductor

Una pequeña cantidad de abultamiento abdominal puede ocurrir, por ejemplo, cuando el útero crece a partir de la semana doce. (2) Durante el embarazo, este órgano continúa creciendo también, hasta que en la semana veinte crece tanto como para estar al nivel del ombligo y, alrededor de la semana treinta y seis, se puede llegar aproximadamente al borde inferior de la parrilla costal.

Se puede observar la salida de flujo vaginal el cual suele ser claro o blanquecino y puede ser mucho más durante el embarazo (3) Por otro lado, se pueden encontrar nuevos colores u olores, o tendencia a ir acompañado de picazón vaginal, pueden significar que hay una inflamación y se debe consultar a un médico. Las infecciones más típicas durante ese período son la candidiasis vaginal, resultado de hongos similares a la levadura.

Mamas

Debido a los inicios de cambio hormonal, especialmente durante los primeros períodos, los senos suelen agrandarse un poco porque el estrógeno se aumenta y los está preparando para la producción de leche. (2) El número real de glándulas productoras de leche en el seno aumenta y se acondicionan para este fin. Es posible que los senos se vuelvan sensibles al tacto. Por lo que las gestantes necesitaran mayor soporte a nivel mamario.

En las últimas semanas de embarazo, los senos pueden excretar un líquido delgado, amarillento o blanquecino llamado calostro. Lo mismo ocurre en los primeros días después del parto, cuando las glándulas mamarias aún no están produciendo leche. El calostro, rico en minerales y anticuerpos, es el primer alimento del recién nacido. La presencia de cualquier secreción sanguinolenta del pezón no es un estado natural y debe ser reportada a un médico.

Corazón y flujo sanguíneo

Durante el embarazo, el corazón de la mujer necesita incrementar su trabajo ya que, a medida que el feto se desarrolla y crece, tiene que bombear un volumen cada vez mayor de sangre de regreso al útero en crecimiento. (3) Al final de la gestación, ese órgano recibe aproximadamente una sexta parte de todo el flujo sanguíneo de la madre. Durante este período, el gasto cardíaco aumenta alrededor del 50%. Como resultado, el corazón tiene que trabajar más y generalmente aumentará aún más su carga de trabajo para acomodar lo que el cuerpo necesita durante este estado.

La frecuencia cardíaca basal crece progresivamente durante el embarazo, aumentando de un promedio de 70 latidos por minuto en adultos no embarazados a casi 90 latidos por minuto en mujeres embarazadas. Bajo condiciones de ejercicio vigoroso, se evidencia una respuesta aumentada no solo en la frecuencia cardíaca, sino también en el gasto cardíaco.

Para la semana 30, su gasto cardíaco tiende a disminuir ligeramente; sin embargo, poco después del parto volverá a aumentar aparentemente una última vez con un salto adicional de alrededor del 30%. (3) Después del parto, el gasto cardíaco caerá rápidamente durante la fase inmediata posparto y luego volverá gradualmente a los niveles previos al embarazo en aproximadamente seis semanas.

Debido al incremento de la carga de trabajo cardíaco durante la gestación, pueden manifestarse soplos funcionales y ciertas alteraciones en el ritmo cardíaco. Estos cambios suelen considerarse fisiológicos en el embarazo; sin embargo, es recomendable mantener una vigilancia clínica para determinar si se requiere la realización de estudios complementarios que descarten patología cardiovascular. Cabe señalar que algunos ruidos cardíacos anormales o arritmias específicas pueden tener relevancia clínica y precisar tratamiento especializado.

Generalmente en la presión arterial se observa una tendencia a la disminución durante el segundo trimestre, aunque retoma sus valores previos durante el tercer trimestre. (2) El volumen sanguíneo total se incrementa cerca de un 50% durante el embarazo, predominando el aumento de plasma sobre el de los glóbulos rojos. Por lo que a pesar de la cantidad aumentada de glóbulos rojos, los análisis hematológicos suelen evidenciar una anemia fisiológica leve que se considera normal en este periodo. Por diferentes motivos, el número de glóbulos blancos o leucocitos, que son las células que combaten las infecciones, aumentan levemente durante la gestación y tiene un aspecto más notorio durante el parto y los primeros días del puerperio.

El crecimiento uterino genera presión sobre las venas en la zona de la pelvis y puede ralentizar el retorno sanguíneo desde las extremidades inferiores y la zona pélvica al corazón. (3) Como resultado, como consecuencia es habitual el edema en pies y los tobillos. Pueden desarrollarse varices en las piernas e incluso en la vulva y llegar a causar molestias. Adoptar la posición de decúbito lateral Izquierdo produce un alivio por la presión que el útero aumentado de tamaño ejerce sobre la vena principal que aporta el flujo sanguíneo hacia las piernas. Por lo tanto, el flujo sanguíneo mejora.

Vías urinarias

Durante el embarazo, los riñones, al igual que el corazón, incrementan su función debido a la necesidad de filtrar un volumen sanguíneo considerablemente mayor. (3) La tasa de filtración renal alcanza su nivel máximo entre las semanas 16 y 24 de gestación, permaneciendo elevada hasta las etapas próximas al parto. No obstante, en los últimos meses, el crecimiento progresivo del útero puede ejercer presión que derive en una ligera reducción del flujo sanguíneo renal.

En condiciones normales, la función renal aumenta mientras se mantiene una postura supina y disminuye cuando uno se pone de pie. Durante el embarazo, este cambio se intensifica, resultando en que más mujeres embarazadas de lo habitual se despiertan para encontrar sus vejigas clamando por liberación durante la noche. En el tercer trimestre del embarazo, el cambio postural supino reduce la compresión sobre la vena cava inferior por un útero en crecimiento. Esto provoca un mejor retorno venoso y una mejora en la circulación al mismo tiempo que los riñones están más activos.

Aparato respiratorio

El volumen de sangre aumenta durante el embarazo y el revestimiento del tracto respiratorio tiene mucho flujo sanguíneo, lo que hace que se hinche un poco; esto también los hace más estrechos. (3) En consecuencia, las mujeres a menudo sienten congestión nasal y, por supuesto, todas tienen las trompas de Eustaquio obstruidas también. Tales cambios pueden causar transformaciones sutiles en el tono y el timbre de su voz.

Tubo digestivo

Las náuseas y los vómitos, especialmente por la mañana, son típicos en el primer trimestre del embarazo, aunque pueden continuar afectando a algunas mujeres incluso durante su segundo o tercer trimestre. (2) Estos síntomas provienen de los altos niveles de estrógenos y gonadotropina coriónica humana (hCG), hormonas necesarias para mantener el embarazo. El malestar puede aliviarse mediante cambios en la dieta o los hábitos alimenticios. Se utilizan medicamentos antieméticos cuando es necesario, siempre que esos medicamentos se seleccionen cuidadosamente para ser seguros durante las primeras semanas del embarazo.

Cuando las náuseas y los vómitos implacables duran lo suficiente como para que se desarrollen deshidratación, pérdida de peso u otros problemas físicos, se llama hiperémesis gravídica. Las mujeres con esta condición pueden necesitar medicamentos e incluso una estancia en el hospital para recibir medicamentos administrados por vía oral o por infusión intravenosa.

Cuando hay náuseas severas, la producción de saliva a menudo aumenta. Desde el punto de vista de su patogénesis, este fenómeno común después de días de vómitos no debería fácilmente despertar ninguna posible sospecha de tensión en los músculos de la garganta y dificultad para tragar alimentos o bebidas hasta que desaparezca la sensibilidad.

Pero cuando los alimentos permanecen en el estómago más tiempo, debido a la acción de la progesterona y porque el sistema digestivo se ralentiza a medida que el útero en crecimiento se expande hacia arriba desde su posición original baja en la cavidad pélvica, la acidez estomacal es común. A estos problemas se suma el hecho de que el esfínter esofágico inferior se relaja y el contenido gástrico puede, de hecho, refluir hacia el esófago.

Además, existen varios remedios para aliviar la acidez estomacal:

- Ingerir menos cantidad en cada comida.
- Permanecer en una posición recta durante unas horas después cada comida,
- Evitar en medida de lo posible la cafeína.
- Tomar antiácidos.

La epigastralgia durante la noche puede aliviarse con algunas recomendaciones:

- Ingerir alimentos con varias horas de diferencia antes de acostarse.
- Elevar la cabecera de la cama o utilizar almohadas que mantengan elevada la cabeza,

A medida que avanza el embarazo, el peso del útero grávido presiona tanto el recto como la sección inferior de los intestinos, causando, al menos en parte porque no hay espacio para el movimiento, incomodidad. (2) Este problema a menudo se intensifica más debido a los altos niveles de progesterona, que ralentizan las contracciones musculares de aquellos responsables de mover los alimentos, también ralentizan naturalmente las contracciones en los intestinos grandes y pequeños capaces de liberar heces duras de sus lugares en los intestinos; por lo tanto, es probable que se deposite material de desecho en áreas más bajas.

Las hemorroides son una queja común de las mujeres gestantes, puede desarrollarse como resultado del útero en un curso agrandado; si el bulto duele, entonces los anestésicos o cremas específicas para hemorroides son apropiados. Tales bálsamos generalmente contienen ingredientes que ayudan a reducir la inflamación y a encoger los vasos sanguíneos, lo que los hace menos dolorosos para frotar sobre la piel alrededor de las hemorroides. En algunas mujeres en periodo de gestación aparece pica, un antojo inexplicable por consumir alimentos poco comunes o sustancias no comestibles. Los cálculos biliares son también un hallazgo frecuente durante este periodo.

Piel

El cloasma son manchas marrones que aparecen en la parte más amplia de la cara, las mejillas y el pecho. (3) A veces, acompañadas por esta pigmentación, acompaña una mezcla de especias que contiene cúrcuma u otra sustancia amarilla con pigmentos negros utilizados para colorear platos de comida por miedo a que se estropeen. La línea nigra también puede desarrollarse en el abdomen, ya que las hormonas de la placenta influyen en los melanocitos. En el abdomen pueden formarse estrías en diferentes tonos debido al rápido crecimiento del útero y al aumento de los niveles hormonales. Además, pueden aparecer pequeños vasos rojos en la piel, llamados telangiectasias o arañas vasculares, y capilares dilatados, especialmente en las piernas.

Articulaciones y músculos

A medida que avanza el embarazo, las articulaciones y los ligamentos que sostienen la pelvis se vuelven más laxos y flexibles. (3) Esta adaptación es necesaria para proporcionar suficiente espacio para que el útero crezca adecuadamente y, al mismo tiempo, preparar el cuerpo de la mujer para el parto. Este cambio resulta en sensaciones de incomodidad o dolor de espalda y lumbalgia que pueden variar en intensidad, ya que la columna vertebral adopta una mayor curvatura para hacer frente al aumento de peso del útero.

7.1.3. CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

Los cambios fisiológicos asociados con el embarazo derivan, en parte, de los requerimientos metabólicos para el útero, la placenta y el feto, pero también son contribuidos por un aumento en las hormonas del embarazo, particularmente la progesterona y los estrógenos. (2) Desde la mitad del embarazo, los cambios son principalmente influenciados por la presión mecánica del útero en crecimiento. A continuación, se presenta la influencia principal de la gesta en los diferentes sistemas del cuerpo.

- **Cambios Endocrinos**

Los cambios endocrinos durante el embarazo afectan de manera notable la función de órganos clave como el páncreas, así como de glándulas como la hipófisis, la tiroides y las suprarrenales. (4) En el primer trimestre, el páncreas suele experimentar hiperplasia de los islotes pancreáticos, lo que incrementa la producción de insulina y la captación de glucosa por los tejidos, provocando una disminución de la glicemia en ayunas. Durante el segundo y tercer trimestre, la hormona lactógeno placentario genera un aumento de la resistencia periférica a la insulina.

En mujeres sanas, la resistencia a la insulina que se presenta durante el embarazo se compensa con un aumento en la producción de esta hormona. Sin embargo, alrededor del 10% de las gestantes no pueden lograr esta adaptación, lo que provoca la aparición de diabetes mellitus gestacional. Durante el embarazo, una mujer puede desarrollar pancreatitis (4) los síntomas comúnmente incluyen dolor sordo en el epigastrio o hipocondrio derecho, náuseas y anorexia; a veces se confunde erróneamente con otras enfermedades como colecistitis. Algunas mujeres embarazadas también muestran triglicéridos elevados, lo que es propenso a causar pancreatitis e influye en la gravedad de la condición de la enfermedad.

Otra glándula que se ve afectada durante el embarazo es la hipófisis, cuyo volumen aumenta y presenta un incremento en las células lactótropas responsables de la producción de prolactina. (2) Este crecimiento hipofisario es la base del síndrome de Sheehan, que se manifiesta como hipopituitarismo postparto causado por necrosis de la hipófisis debido a hipoperfusión secundaria a un shock hipovolémico tras hemorragia intensa durante el parto. Los síntomas incluyen agalactia, fatiga, amenorrea e hipotensión, reflejando el compromiso de múltiples ejes hipofisarios.

Cuando una mujer está embarazada, las células de la glándula pituitaria cambian de modo que la glándula está en un estado de hiperactividad durante toda la gestación. (4) Esto conlleva muchas oportunidades de lesiones obstétricas durante el parto, especialmente en comparación con el aumento significativo en su vascularización.

Otra glándula afectada es la tiroides, y sus cambios son la segunda causa más común de complicaciones endocrinológicas en el embarazo solamente después de la diabetes. (4) En mujeres sanas, aunque la proteína de unión a la hormona tiroidea se eleva, la T4 permanece libre y normal; la T3 también aumenta tanto en general como cuando se administra como terapia suplementaria durante parte del embarazo. Durante el embarazo, la glándula tiroides incrementa su producción hormonal entre un 40 y un 100% para satisfacer tanto las demandas maternas como las fetales. (2) Esto implica la necesidad de aumentar en aproximadamente un 50% el aporte de yodo y provoca hiperplasia glandular junto con un mayor flujo sanguíneo hacia la tiroides.

El desarrollo del cerebro fetal depende de la hormona tiroidea materna, especialmente de la tiroxina, incluyendo ese período formativo cuando el feto todavía está abundantemente impregnado de sangre materna antes de que su propia glándula tiroides comience a funcionar. (4) Esta glándula comienza a absorber yodo y a producir sus propias hormonas tiroideas alrededor de la semana 12 de gestación, con un equilibrio controlado por la TSH a partir de las 20 semanas en adelante. En este momento crucial, la contribución materna es vitalmente necesaria para asegurar un desarrollo neurológico adecuado.

La tiroxina materna sigue siendo relevante a lo largo del embarazo, ya que representa aproximadamente el 30 % de la tiroxina presente en el suero fetal al término de la gestación. (2) Es fundamental considerar los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, tanto en las hormonas que regulan la función tiroidea como en su paso a través de la placenta, así como el efecto de los medicamentos utilizados para tratar trastornos tiroideos. La β-HCG comparte la subunidad α con la LH, FSH y TSH, lo que le confiere actividad tirotrópica. Por ello, niveles elevados de HCG estimulan la glándula tiroidea materna, aumentando la concentración de tiroxina libre, que a su vez ejerce una retroalimentación negativa sobre la secreción de TSH y TRH. La HCG alcanza su pico durante las primeras 12 semanas de gestación, provocando que la actividad tirotrópica disminuya más del 80 % en etapas tempranas.

Durante el embarazo, las glándulas suprarrenales experimentan modificaciones importantes, ya que la placenta produce ACTH, la cual estimula la síntesis de cortisol. (4) Además, los estrógenos inducen un incremento de la proteína transportadora de esteroides, lo que permite que los niveles de cortisol libre permanezcan dentro de rangos normales a pesar de la mayor producción.

- **Cambios Cardiovasculares**

Durante el embarazo ocurren importantes transformaciones en el organismo, especialmente en el sistema cardiovascular, donde destaca el notable aumento del volumen de sangre. (4) El embarazo implica un proceso dinámico que genera múltiples ajustes fisiológicos destinados a cubrir las mayores necesidades metabólicas tanto de la madre como del feto. (61) Estos cambios permiten mantener una adecuada circulación uteroplacentaria, esencial para el crecimiento y desarrollo del bebé. El incremento del volumen sanguíneo inicia aproximadamente en la sexta semana de gestación y alcanza entre 4,700 y 5,200 mililitros alrededor de la semana 32.

Juntamente con el aumento del volumen plasmático, el organismo realiza una redistribución del flujo sanguíneo, dirigiendo cerca del 25 % del gasto cardíaco hacia el útero y la placenta. Además, durante el embarazo se observa un incremento considerable del riego sanguíneo hacia la piel, los riñones y las glándulas mamarias.

El embarazo provoca una vasodilatación generalizada en todo el sistema circulatorio y en los riñones maternos. (61) Este proceso comienza pronto alrededor de las cinco semanas de gestación, incluso antes de que la placenta y la circulación uteroplacentaria estén completamente formadas. Durante el primer trimestre se observa una marcada reducción de la resistencia vascular periférica, la cual alcanza su nivel más bajo a mediados del segundo trimestre, manteniéndose luego estable o con un ligero aumento en las etapas posteriores del embarazo.

Durante el embarazo, el gasto cardíaco se eleva progresivamente, con un incremento más notable al inicio del primer trimestre que se mantiene a lo largo del segundo. (61) Después de este período, existen discrepancias entre los estudios sobre si el gasto cardíaco continúa aumentando, se reduce o permanece estable. Hacia la semana 24 de gestación, este aumento puede alcanzar hasta un 45 % en embarazos normales con un solo feto.

En el embarazo, es común observar una reducción en los valores de presión arterial, tanto en la presión sistólica (PAS) como en la diastólica (PAD), la presión arterial media y la presión sistólica central. La disminución suele ser más marcada en la PAD y en la presión media que en la PAS. Estos valores alcanzan su punto más bajo durante el segundo trimestre, con una caída de aproximadamente 5 a 10 mm Hg respecto al nivel inicial. Sin embargo, gran parte de esta reducción ocurre de manera temprana, entre las 6 y 8 semanas de gestación, en comparación con los valores previos al embarazo.

Durante un embarazo normal, la frecuencia cardíaca tiende a incrementarse. A diferencia de otros parámetros que alcanzan su mayor variación en el segundo trimestre, la frecuencia cardíaca se eleva de forma gradual a lo largo de toda la gestación, aumentando entre 10 y 20 latidos por minuto y alcanzando su punto máximo en el tercer trimestre. En términos generales, este incremento representa un aumento del 20 % al 25 % en comparación con los valores previos al embarazo.

En un embarazo normal, el sistema renina-angiotensina-aldosterona se activa de manera considerable. Su actividad se incrementa desde las primeras etapas de la gestación, que inicia entre las semanas 6 y 8 y continúa de forma progresiva hasta aproximadamente las semanas 28 a 30. (61) A medida que se eleva la producción de estrógenos, también se incrementa la síntesis de angiotensinógeno, el sustrato de la renina. Esta activación contribuye a mantener la presión arterial y favorece la retención de sodio y agua, compensando la vasodilatación sistémica y renal materna, lo que genera un sistema cardiovascular parcialmente subllenado.

El aumento del volumen plasmático durante el embarazo se debe principalmente a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual promueve la reabsorción de sodio en los riñones. (3) En el sistema cardiovascular, se evidencia un incremento del gasto cardíaco, resultado de un mayor flujo sanguíneo, un aumento en la frecuencia cardíaca y un incremento en el volumen de eyección. Al mismo tiempo, la resistencia vascular periférica y la presión arterial suelen disminuir, alcanzando valores aproximados entre 80/50 mmHg y 100/60 mmHg.

Durante el embarazo, los niveles de estrógeno y progesterona aumentan de forma notable, y este incremento se asocia estrechamente con la vasodilatación. (61) Además, la relaxina, una hormona peptídica secretada por el cuerpo lúteo, también circula en el organismo durante la gestación. Esta hormona puede detectarse desde la fase lútea del ciclo ovulatorio y, tras la concepción, sus niveles séricos alcanzan un pico al final del primer trimestre, para luego estabilizarse en valores intermedios. Se ha comprobado que la relaxina ejerce un efecto vasodilatador dependiente del endotelio, influyendo especialmente en los pequeños vasos de resistencia arterial.

Todos estos cambios circulatorios así mismo favorecen la aparición de edema en las extremidades inferiores, ya que se presenta una dificultad venosa ante el aumento del flujo sanguíneo, la mayor retención de líquidos, de permeabilidad vascular y la disminución de la presión osmótica plasmática. Además, pueden aparecer várices en las piernas, la vulva y el recto, así como hemorroides. Hay diversas causas de esta dolencia, entre las cuales destacan el aumento de la presión venosa en vasos pélvicos y femorales por compresión del útero grávido.

- **Cambios Respiratorios**

En cuanto a los cambios sistema respiratorio, los principales son el aumento del consumo de oxígeno hasta 20% y el incremento de la frecuencia respiratoria por efecto de la progesterona. (4) Se observa aumento de la respiración costal por cambios en la mecánica respiratoria supuestos al crecimiento uterino y desplazamiento de las vísceras abdominales hacia la parte superior del abdomen.

Como consecuencia de un aumento en la frecuencia respiratoria junto con niveles más bajos de dióxido de carbono en su sangre, esto se atribuye en gran medida a la progesterona, incluso cuando ambas narrativas son verdaderas. (3) Además, hay una disminución significativa en el factor de transferencia durante el período de gestación temprana. Esto podría estar relacionado con un menor hematocrito. Sin embargo, este efecto se compensa con el aumento del gasto cardíaco, lo que asegura una oxigenación suficiente durante el embarazo.

Durante la gestación, puede aumentar el riesgo de presentar episodios de crisis asmática, así como de colapso parcial o total de los pulmones. (2) También es más probable que se produzcan inflamación e hinchazón en las vías bronquiales principales, las cuales transportan el aire hacia los pulmones, lo que puede agravar condiciones como la bronquitis y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

- **Cambios Renales**

El sistema renal también experimenta diversas modificaciones. Entre los cambios más frecuentes se encuentran el aumento del flujo sanguíneo renal y el crecimiento del tamaño de los riñones. (4) Además, la progesterona provoca una dilatación de las vías urinarias, lo que contribuye a la adaptación del sistema excretor ante las demandas fisiológicas de la gestación.

Se suele dar la hipotonía del músculo liso uretral ya que el plexo venoso ovárico del ligamento suspensorio del ovario crece, por lo que cuando se empuja contra el borde óseo de la pelvis, bloquea el uréter. Ahora se ha descrito que la rotación dextro del útero grávido podría explicar por qué el uréter derecho, en general, está más dilatado que el izquierdo. Todos estos mecanismos se combinan para resultar en el estado grávido del tracto urinario, con su estasis urinaria.

El aumento del flujo plasmático renal durante el embarazo provoca un incremento de la filtración glomerular, alcanzando un aclaramiento de creatinina superior a 120 mL/min. Como consecuencia de esta mayor filtración, muchas gestantes pueden presentar glucosuria sin ser diabéticas y proteinuria, considerándose normal hasta 300 mg en 24 horas. (4) Aunque el volumen total de orina no se altera, es común que la mujer embarazada experimente necesidad frecuente de orinar, probablemente debido a la compresión vesical. Diferenciar este síntoma fisiológico de una infección del tracto urinario (ITU) no siempre es sencillo; por ello, ante la menor duda, se recomienda realizar un urocultivo.

El riesgo de infecciones urinarias aumenta durante la gestación debido a varios factores fisiológicos que favorecen la proliferación de microorganismos, (4) como la presencia de glucosa en la orina, la estasis urinaria por dilatación de las vías, un pH más alcalino por mayor secreción de bicarbonato y la disminución de la IgA secretora de la mucosa vesical.

- **Cambios Digestivos**

El sistema digestivo presenta múltiples cambios que se manifiestan con diversos síntomas clínicos. (5) Los niveles elevados de progesterona provocan una disminución de la motilidad del estómago, el intestino delgado y el intestino grueso, lo que frecuentemente conduce a distensión abdominal y estreñimiento. Además, la gestación reduce el tono del esfínter esofágico inferior, favoreciendo la aparición de reflujo gastroesofágico. El síntoma más común es la pirosis.

En algunas gestantes, se observa una disminución en la función secretora de la vesícula biliar, lo que incrementa el riesgo de desarrollar litiasis sintomática. (2) La hormona colecistoquinina, que regula la contractilidad de la vesícula, parece verse inhibida por la progesterona. Esta disminución en la capacidad contráctil provoca estasis biliar, la cual, explica la relación entre la formación de cálculos de colesterol y la paridad. El incremento de los niveles de colesterol durante el embarazo se considera un cambio fisiológico normal.

- **Cambios Hematológicos**

El sistema hematológico también se ve significativamente afectado durante el embarazo. El volumen sanguíneo materno aumenta hasta un 60 % a lo largo de la gestación, comenzando este incremento de manera temprana y alcanzando su punto máximo entre las semanas 26 y 28. (4) Esta hipervolemia es esencial para satisfacer las necesidades de oxígeno del organismo y para sostener el aumento del flujo sanguíneo hacia el útero, que presenta un sistema vascular hipertrofiado y de baja resistencia. A nivel celular, se observa una disminución en el recuento de plaquetas, mientras que la masa de eritrocitos y leucocitos aumenta aproximadamente un 30 %, adaptándose a las demandas fisiológicas del embarazo.

El aumento del volumen plasmático en mayor proporción que la masa eritrocitaria genera un estado conocido como anemia fisiológica. Los valores mínimos normales de hematocrito varían según el trimestre: 33 % en el primer trimestre con hemoglobina 11 mg/dL, 30 % en el segundo trimestre con hemoglobina 10 mg/dL y 33 % en el tercer trimestre (hemoglobina 11 mg/dL). (5) Además, se producen cambios en los niveles de los factores de coagulación: los factores VII, VIII, IX, X y I aumentan; los factores II, V y XII permanecen estables; y los factores XI y XIII disminuyen. Por otro lado, los sistemas anticoagulantes plasmáticos, como la antitrombina III, la proteína C y la proteína S, presentan niveles reducidos.

Estos cambios explican el estado de hipercoagulabilidad característico del embarazo, lo que incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica. Mientras que en la población general la incidencia de tromboembolismo es de 1 por cada 10,000 personas, en mujeres embarazadas se eleva a 1 por cada 1,000, siendo el puerperio el periodo de mayor riesgo.

- **Cambios en el Metabolismo**

En el metabolismo materno se dan modificaciones importantes durante el embarazo. Al inicio de la gestación, se observa principalmente un estado anabólico en la madre, caracterizado por aumento en las reservas de grasa y una leve mejora en la sensibilidad a la insulina. (4) Durante esta etapa temprana, la mayoría de los nutrientes se almacenan para satisfacer las demandas metabólicas tanto de la madre como del feto y la placenta en las etapas tardías del embarazo y durante la lactancia.

La hipoglucemia relativa provoca lipólisis, permitiendo que la madre utilice preferentemente ácidos grasos como fuente de energía, reservando glucosa y aminoácidos para el crecimiento y desarrollo del feto. (4) Se da una necesidad en incremento de consumo de proteínas, ya que los aminoácidos resultantes de su degradación son transportados a través de la placenta hacia el feto. Por esta razón, el catabolismo proteico materno disminuye de manera progresiva, mientras que las reservas de lípidos se convierten en la fuente principal de energía para la madre. También se observa un aumento de los niveles séricos de colesterol y triglicéridos, especialmente durante el segundo trimestre, mientras que en el tercer trimestre predomina la utilización de las reservas lipídicas acumuladas previamente.

7.1.4 CAMBIOS HORMONALES EN EL EMBARAZO

El cuerpo de una mujer embarazada está expuesto a una serie de cambios físicos y otros menos visibles que suponen una gran transformación temporal. (2) En estos se mencionan los cambios hormonales del embarazo, necesarios para transformar el cuerpo y que pueda dar paso al desarrollo del bebé, parirlo y alimentarlo en sus primeros meses de vida. Las hormonas presentes durante el embarazo son las principales responsables de regular todos los cambios que ocurren a lo largo de la gestación y durante el parto. (5) Algunas de estas hormonas ya están activas antes de la concepción y participan en la fecundación, mientras que otras incrementan sus niveles durante el embarazo, provocando diversas modificaciones tanto físicas como emocionales en la mujer.

- **Progesterona**

Tras la fecundación, los niveles de esta hormona aumentan en el organismo. Su función principal es fortalecer los tejidos y preparar el endometrio para la implantación del óvulo fecundado. (5) A partir de la semana 10 y hasta el final del embarazo, sus concentraciones continúan elevándose. Además, contribuye a relajar el útero, favoreciendo las contracciones durante el parto, y participa en los cambios que ocurren en las glándulas mamarias, preparando a la mujer para la producción de leche materna.

- **HCG (gonadotropina coriónica humana)**

Esta hormona es la principal responsable del mantenimiento del embarazo, por lo que solo se encuentra en mujeres gestantes. (5) Está presente en la sangre y la orina, lo que permite su detección mediante las pruebas de embarazo. Es producida por la placenta, y sus niveles aumentan tras la implantación del embrión durante las primeras semanas de gestación, para luego disminuir progresivamente a partir de la séptima u octava semana hasta alcanzar concentraciones muy bajas. Entre sus funciones se incluyen la supresión de la menstruación y la posible aparición de síntomas como náuseas y vómitos.

- **Estrógenos**

Estas hormonas están presentes antes del embarazo, pero sus niveles se incrementan significativamente durante la gestación. (5) Se producen en los ovarios y tienen un papel clave en el crecimiento y desarrollo del útero. También son responsables del aumento del tamaño de las mamas, preparándolas para la producción de leche, y facilitan el intercambio de sustancias entre la circulación materna y la fetal. Además, pueden generar cambios en el cabello y la piel. Su acción se extiende a lo largo del embarazo, el parto y el periodo de lactancia.

- **Hormona Luteinizante**

Cuando el folículo ovárico contiene un óvulo maduro, la hormona luteinizante (LH) provoca su ruptura y posterior liberación hacia las trompas de Falopio. (5) Este proceso, conocido como ovulación, permite que el óvulo esté disponible para ser fecundado por el espermatozoide, facilitando así la concepción. Al ser la causante de que se desencadene la ovulación puede al mismo tiempo provocar el aumento de los niveles de estrógeno y progesterona.

- **Lactógeno placentario**

Esta hormona comienza a producirse y a estar presente a partir de la décima semana de embarazo. (5) Su función principal es estimular y regular el crecimiento del feto, asegurando el correcto desarrollo de la gestación y proporcionando la energía necesaria para este proceso. Además, desempeña un papel fundamental en la preparación para la lactancia, ya que promueve los cambios en las glándulas mamarias que permiten la producción de leche materna.

- **Prolactina**

Es una hormona polipeptídica secretada principalmente por la hipófisis anterior la adenohipófisis y desempeña un papel esencial durante el embarazo. Sus principales funciones en este período son los de la preparación de las glándulas mamarias para la lactancia (5) ya que estimula la proliferación y diferenciación de los acinos mamarios. Favorece el desarrollo del epitelio glandular y la síntesis de componentes de la leche (caseína, lactoalbúmina y lactosa). Tiene función en la regulación de la secreción láctea, aunque los niveles de prolactina aumentan de manera progresiva, la secreción efectiva de leche está inhibida por las altas concentraciones de estrógenos y progesterona.

Después del parto, cuando los niveles de estas hormonas disminuyen bruscamente, la prolactina inicia la lactogénesis o producción activa de leche. Así también tiene efectos inmunomoduladores y metabólicos Participa en la regulación de la respuesta inmune materna, favoreciendo la tolerancia hacia el feto. Influye en el metabolismo de grasas e hidratos de carbono, apoyando las demandas energéticas de la gestación y la futura lactancia.

- **Oxitocina**

Esta hormona es responsable de iniciar las contracciones uterinas que marcan el comienzo del parto. (5) Popularmente se le conoce como la hormona del amor, ya que contribuye a generar sentimientos de ternura y afecto hacia el bebé. Además, el conjunto de cambios hormonales que se produce durante la gestación puede provocar diversas modificaciones emocionales y físicas en la madre, incluyendo alteraciones del ánimo, fatiga, aumento de la temperatura corporal y, en algunos casos, vómitos intensos e incontrolables.

7.2. PLACENTACION

En los mamíferos, el crecimiento y la supervivencia del feto dependen por completo de la placenta, que está formada por tejidos tanto maternos como fetales. (6) La porción fetal está constituida por el corion, que según el tipo de placentación se encuentra asociado al saco vitelino o al alantoides. La porción materna está representada por la capa más superficial del endometrio uterino. La placenta actúa como una verdadera interfaz entre la circulación materna y la fetal, permitiendo el intercambio de gases y nutrientes entre ambos sistemas. Además, tiene la capacidad de secretar hormonas y de formar una barrera inmunológica que protege al feto, favoreciendo su supervivencia dentro del útero.

- **Función de intercambio.**

La placenta cumple un papel fundamental en el intercambio fisiológico entre la madre y el feto, siendo su función principal la transferencia de gases, seguida de la absorción de nutrientes y la eliminación de productos de desecho. (10) En este órgano se lleva a cabo una intensa actividad de transporte y síntesis: desde la madre hacia el feto se transfieren sustancias esenciales como oxígeno, agua, glucosa, lactato, aminoácidos, ácidos grasos libres, vitaminas, electrolitos, hormonas, anticuerpos, ciertos medicamentos e incluso algunos patógenos, como el virus del VIH. En sentido inverso, del feto hacia la madre, se eliminan productos metabólicos finales, incluyendo urea y dióxido de carbono.

7.2.1. ANATOMÍA PLACENTARIA

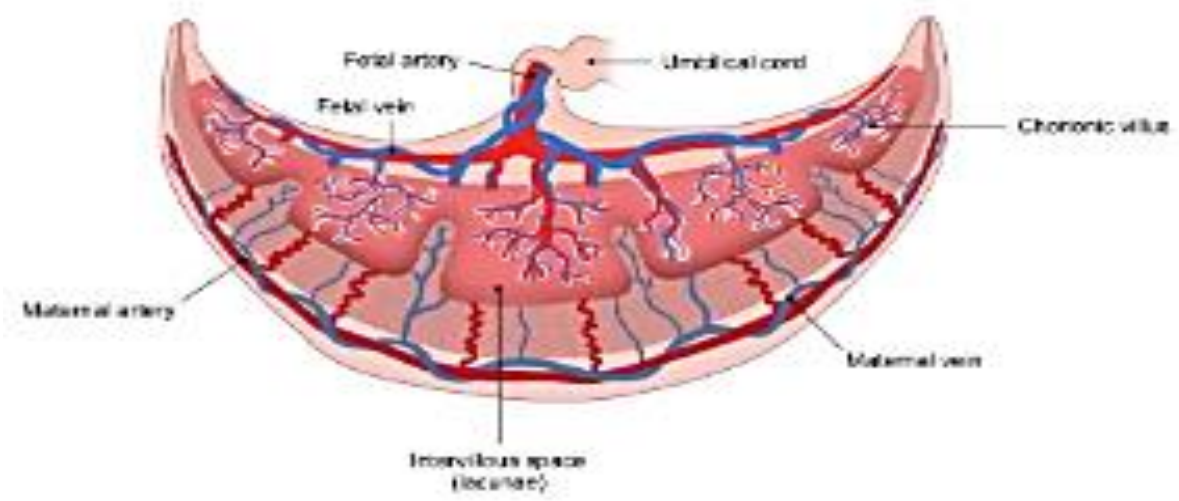
La placenta está constituida por componentes fetales, que incluyen mesénquima, epitelio del corion y endotelio capilar, y componentes maternos, como tejido conectivo, mucosa uterina y endotelio capilar. (7) Generalmente, presenta una forma circular o discoide. Hacia el final de la gestación, alcanza un diámetro aproximado de 22 cm, un espesor central de 2,5 cm y un peso cercano a los 470 gramos. El grosor de la placenta suele ser proporcional a la edad gestacional. Su localización típica es a lo largo de la pared anterior o posterior del útero, aunque durante el embarazo puede expandirse hacia la pared lateral.

De acuerdo con su posición, pueden reconocerse cuatro principales tipos de placenta:

- Anterior: la placenta se encuentra adosada a la pared anterior del útero.
- Posterior: la placenta está ubicada con relación a la pared posterior del útero.
- Fúndica: se ubica en relación con la pared superior del útero, llamada fundus o fondo uterino.
- Placenta previa: se ve directamente relacionada al OCI.

La placenta presenta dos superficies bien diferenciadas: la cara materna, también llamada placa basal, que está en contacto directo con el endometrio uterino, y la cara fetal o placa coriónica, cubierta por el amnios y a través de la cual emergen los vasos sanguíneos que confluyen en el cordón umbilical.

Figura 1. Anatomía placentaria



Kapila V, Chaudhry K. StatPearls. 2022

- **Cara fetal de la placenta**

Provenientes del amnios, la membrana brillante que cubre la superficie de cualquier vellosidad coriónica se llama así en honor a esta función y su apariencia. Estos amnios secretan líquido amniótico que sostiene al feto mientras crece, participando también en los intercambios materiales. Adherida a la parte inferior se encuentra una capa más sustancial llamada corion, denominada así por su relación con la mucosa uterina.

Experimentos rigurosos han demostrado que contiene vasos que se conectan directamente con los del cordón umbilical. Las vellosidades coriónicas, que son proyecciones dentro del útero como pequeños mechones de diminutas flores, crecen a partir de este tejido. (7) Dan origen a los principales vasos sanguíneos provenientes del feto.

Los capilares coriónicos que contienen se extienden hacia el espacio intervelloso para hacer contacto con la sangre materna, lo que pone en contacto directo con la sangre fetal. De esta manera, aumenta la superficie de contacto, de modo que el oxígeno puede ser absorbido eficientemente tanto para la madre como para el niño, o bien su intercambio mutuo de nutrientes se lleva a cabo activamente.

Es importante destacar que la placenta y sus membranas asociadas (amnios y corion) desempeñan un papel esencial en el desarrollo y la evolución del embarazo. Cualquier alteración en estas estructuras puede generar diversas complicaciones, como se explica en la sección de correlaciones clínicas.

El cordón umbilical, que constituye el vínculo directo entre la placenta y el feto, suele insertarse de manera ligeramente excéntrica en la placa coriónica. En su interior se encuentran una vena umbilical, encargada de transportar oxígeno y nutrientes desde la placenta hacia el feto, y dos arterias umbilicales, que llevan los productos de desecho del feto de regreso a la placenta para su eliminación.

- **Cara materna de la placenta**

La cara materna de la placenta, conocida como placa basal, se forma de manera artificial al desprenderse la placenta de la pared uterina durante el parto. (7) Está compuesta por la decidua, es decir, el endometrio modificado que reviste el útero y se adapta específicamente para el embarazo. Este tejido le otorga a la superficie un aspecto de color rojo oscuro, similar al de la sangre, ya que en él se encuentran incrustadas las venas y arterias endometriales maternas. En esta cara también se observan pequeñas elevaciones denominadas lóbulos o cotiledones placentarios, en número de 10 a 40 aproximadamente, separados entre sí por surcos. Estos surcos corresponden a los septos placentarios. Cada cotiledón se relaciona con la posición de los árboles coriónicos que emergen de la placa coriónica.

Funciones de la placenta

La placenta desempeña un papel importante durante el embarazo. Suministra al feto nutrientes, además de eliminar materiales de desecho y dióxido de carbono. (10) También es responsable de construir una barrera que separa la circulación de la madre y el niño, llamada barrera placentaria. Esta separación permite el intercambio de materiales por diversos medios; entre estos se encuentra la difusión simple, que lleva iones como cloro, sodio y potasio de la madre al bebé, y viceversa para el lactato; estos procesos no requieren ningún gasto de energía.

Al mismo tiempo, la placenta también protege al feto de infecciones y otros ataques a la salud materna, mientras promueve el desarrollo del sistema inmunológico fetal. Además, el órgano actúa como una glándula endocrina al secretar hormonas como gonadotropina coriónica humana, entre otras que funcionan durante el embarazo y proporcionan energía tanto a la madre como al bebé. También ayuda con el crecimiento fetal y contribuye al líquido amniótico para fines de parto.

7.2.2. HISTOLOGIA PLACENTARIA

- **Placa coriónica o superficie fetal**

Esta recubierto por una capa de amnios y corion, a acumulación de fibrina bajo la placa coriónica es un hallazgo frecuente al final del embarazo, donde se observa en forma de placas de tonalidad blanco-amarillenta. (8) Las vellosidades del tallo primario sobresalen perpendicularmente hacia abajo desde la placa coriónica. A nivel microscópico, la placa coriónica y las vellosidades del tallo (primarias y secundarias) están formadas por tejido conectivo denso colagenizado, el cual rodea arterias y venas de paredes gruesas.

- **Placa basal o superficie materna**

Se encuentra constituido por fibrina, células del trofoblasto extravelloso, decidua basal y vasos sanguíneos maternos. (8) Las arterias espirales del endometrio sufren una transformación fisiológica que incluye la dilatación de su luz, la invasión del

trofoblasto extravelloso en el endotelio y el reemplazo del tejido muscular y elástico de la pared arterial por material fibrinoide, como resultado, las arterias espirales maternas cambian de ser vasos de alta resistencia y baja capacitancia a vasos de baja resistencia y alta capacitancia. Las venas maternas suelen situarse de manera paralela a la placa basal y, por lo general, son menos evidentes.

El borde de la placa basal presenta pliegues gruesos que forman hendiduras llamadas tabiques placentarios, los cuales se proyectan hacia el parénquima y, en algunos casos, pueden llegar hasta la superficie fetal. Lugar donde las vellosidades de anclaje se insertan en el endometrio materno. En esta zona se localizan trofoblastos intermedios con capacidad invasiva.

- **Membranas**

Está formado por el amnios, la capa intermedia o esponjosa (zona reticular que representa restos de la cavidad celómica), el corion foliar y el corion frondoso. Las diferentes capas de la membrana están adheridas entre sí, aunque pueden separarse con relativa facilidad.

- **Amnios**

Es la capa más interna de la cavidad amniótica, situada junto al feto. (9) Es delgada y avascular, formada por células epiteliales que van de cúbicas a columnares bajas, apoyadas sobre una membrana basal fina, bajo la cual se encuentra una delgada capa de tejido conectivo laxo con células mesenquimales de forma fusiforme o estrellada. Este puede presentar metaplasia escamosa (placas de epitelio escamoso estratificado queratinizado), mayormente cerca de la unión con el cordón umbilical.

Aparecen como pequeños nódulos grises de 3 a 4 mm de diámetro y deben diferenciarse del amnios nodoso. La metaplasia escamosa constituye una variante normal, presente en casi la mitad de las placentas a término, mientras que el amnios nodoso es una condición patológica que se relaciona estrechamente con oligohidramnios prolongado.

- **Capa intermedia o esponjosa**

Es un espacio potencial situado entre el amnios y el corion, que se forma debido a la fusión incompleta del mesodermo amniótico y coriónico durante las primeras etapas del embarazo. Esta capa está constituida por haces de fibras de colágeno dispuestas de manera laxa, con algunos fibroblastos dispersos y un sistema de hendiduras comunicantes, lo que permite que las membranas se deslicen unas sobre otras.

- **Corion**

Membrana de tejido conectivo que alberga los vasos sanguíneos fetales, situada por dentro del amnios y por fuera de las vellosidades. (8)

- Corion membranoso: se forma cuando el espacio intervelloso colapsa durante el desarrollo. Está compuesto por trofoblasto extravelloso mononuclear, que en ocasiones presenta vacuolas, y por vellosidades coriónicas atróficas dispersas.
- Corion decidual o corion frondoso: se encuentra en la placenta misma y, al desarrollarse, se fusiona con la decidua parietal, lo que provoca la obliteración de la cavidad uterina.

- **Cordón umbilical**

Las dos arterias umbilicales presentan paredes musculares algo más gruesas, organizadas en doble capa y carecen de una capa elástica. La única vena umbilical posee una pared muscular más delgada, que incluye una capa elástica ubicada por debajo del endotelio. (8) La gelatina de Wharton, que se encuentra entre los vasos del cordón, está formada por sustancia fundamental laxa, una red fina de microfibrillas y células nucleadas dispersas, principalmente macrófagos, miofibroblastos y mastocitos.

El cordón umbilical está envuelto por una única capa de amnios, la cual se continúa con la superficie de la placenta y con la piel del feto. En alrededor del 1% de los casos, solo se presenta una arteria umbilical y los vasos se dividen y se extienden sobre la superficie fetal, formando lo que se conoce como el árbol velloso.

- **Vellosidades Placentarias**

Está formado por capilares, macrófagos fetales (células de Hofbauer) y fibroblastos perivasculares sin presencia de colágeno; el trofoblasto que lo rodea consta de dos capas: una externa de sinciciotrofoblasto y otra interna de citotrofoblasto. (9) Es el lugar donde se lleva a cabo el intercambio de gases, así como diversas actividades metabólicas y funciones endocrinas. recibe sangre tanto de la circulación fetal como de la materna, proporcionando un doble aporte sanguíneo.

Los árboles vellosos se componen de unas 40 vellosidades del tallo primario principales, cada una con un diámetro de entre 0,2 y 1,5 mm, que se proyectan perpendicularmente hacia abajo desde la placa coriónica. Estas vellosidades contienen arterias, venas, estroma fibroso y capilares. Las vellosidades primarias se dividen en 4 a 8 vellosidades del tallo secundario, las cuales se disponen de manera paralela a la placa coriónica. Las vellosidades del tallo secundario se ramifican en vellosidades del tallo terciario, las cuales constituyen los lobulillos placentarios y se insertan en la placa basal. Los tipos de vellosidades cambian a lo largo del embarazo: al inicio predominan las vellosidades intermedias inmaduras, mientras que las vellosidades intermedias maduras se ramifican en vellosidades terminales, que constituyen la principal zona de intercambio de la placenta durante el tercer trimestre.

- **Células citotrofoblasto**

Se encuentra en las primeras etapas de la gestación; se diferencia en trofoblasto velloso o extravelloso y genera sinciciotrofoblastos al fusionarse en la superficie de las vellosidades. (8) En las primeras etapas del embarazo, esta capa está casi intacta; sin embargo, a medida que avanza la gestación, se vuelve discontinua y apenas se percibe en la placenta a término.

Células de forma cuboidal, poliédrica u ovoide, con bordes bien definidos y núcleos grandes de tinción ligera, que presentan cromatina finamente distribuida. El citoplasma generalmente es transparente o ligeramente granular y presenta un tinte algo basófilo.
En algunos casos, pueden observarse figuras mitóticas.

- **Células extravellosas (células X) o células del trofoblasto intermedio**

En estudios antiguos, el trofoblasto extravelloso se denominaba trofoblasto intermedio debido a que su morfología parecía situarse entre la del citotrofoblasto y la del sinciciotrofoblasto. (8) Penetrar en la decidua y el miometrio del área placentaria, invadiendo y reemplazando las arterias espirales de la placa basal para asegurar la circulación materno-fetal y mantener la permeabilidad de los vasos. Formar la capa trofoblástica, secretan proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH) y se encuentra en la placa basal, los septos y la lámina corial.

En la placa basal, se observan células fusiformes y poliédricas de gran tamaño, con núcleos citoplasmáticos abundantes, anfófilos y vacuolados, a veces grandes e hipercromáticos; pueden asemejarse a la decidua circundante. En el miometrio, las células presentan forma más fusiforme y se parecen a las células musculares lisas cercanas; además, pueden fusionarse formando células multinucleadas.

- **Islas de trofoblasto intraplacentario**

Constituyen la capa interna del manto trofoblástico velloso y tienen un papel fundamental en preservar la integridad estructural de las vellosidades. (8)(9) Actúan como fuente de donde se originan el sitio de implantación y las células del trofoblasto intermedio de tipo coriónico, con citoplasma abundante de coloración pálida a clara, bordes celulares bien delimitados y un único núcleo. A menudo, estas islas incluyen restos de vellosidades acompañados de fibrina perivellosa.

- **Células sinciciotrofoblasto**

Es una capa única y continua, que recubre las superficies de todos los árboles vellosos y vellosidades coriónicas, (8) así como ciertas áreas de las superficies internas de las placas coriónicas y basales y sintetizan y secretan hCG, hPL, son células gigantes multinucleadas con citoplasma abundante, homogéneo o finamente granular, ligeramente basófilo, frecuentemente con múltiples vacuolas intracitoplasmáticas y núcleos pequeños, densos y picnóticos con cromatina moderadamente compacta.

- **Células de Hofbauer**

Macrófagos fetales ubicados en el estroma velloso con 10 - 35 µm de diámetro están presentes a partir de los 18 días postconcepción y durante toda la gestación. (8) Se reconocen cuatro subtipos, determinados por las variaciones en la expresión de los receptores del complemento, del complejo mayor de histocompatibilidad MHC tipo II, de lectinas y de los correceptores CD14 y CD68 para lipopolisacáridos. Células de forma redonda u ovoide, con núcleos excéntricos y citoplasma granular, que contiene numerosas vacuolas con material floculante y ocasionales cuerpos osmiófilos. Su principal función es proteger inmunológicamente al feto y evitar la transmisión vertical de patógenos.

7.2.3. DESARROLLO PLACENTARIO

Desarrollo morfológico de la placenta humana

La placentación en los humanos es hemocoriónica y se compone de vellosidades coriónicas. Su formación se puede clasificar en tres etapas: prelacunar, lacunar y vellosa. (9)

- **Estadio prelacunar**

Seis días después de la fertilización, el blastocisto, que consiste en la masa celular interna y está rodeado por una capa de células conocido como el trofectodermo, se adhiere al epitelio uterino. Esa es la etapa de aposición. Más tarde, la capa celular interna, con células llamadas citotrofoblastos, y una capa celular externa, el sincitiotrofoblasto, se diferencian del trofectodermo. En esta etapa, este sincitio, debido a su intensa actividad proteolítica, es altamente invasivo. Perfora el epitelio uterino y penetra en el endometrio a través del cual avanza, incrustando el blastocisto; esto es la implantación.

- **Estadio lacunar**

Alrededor del octavo día después de la fecundación, se forman vacuolas en la masa sincitial que originan lagunas entre las trabéculas sincitiales. Estas lagunas se llenan de un líquido nutritivo denominado embriotrofo, compuesto por sangre materna proveniente de capilares uterinos dañados y por secreciones de las glándulas endometriales erosionadas. Este líquido llega al botón embrionario mediante difusión, proceso conocido como nutrición histotrofa.

- **Estadio velloso**

A partir del día 12, las lagunas sincitiales se conectan entre sí formando redes lacunares que gradualmente constituyen el esbozo de los espacios intervellosos. (10) Cuando estas lagunas entran en contacto con los capilares uterinos erosionados, se llenan de sangre y dan lugar a los lagos sanguíneos maternos, estableciendo así la circulación fetomaterna primitiva. Paralelamente, los citotrofoblastos, que hasta entonces se encontraban en una capa interna, invaden las trabéculas de sincitio formando las vellosidades coriónicas primarias. Posteriormente, estas columnas de citotrofoblastos son infiltradas por mesodermo extraembrionario, que formará el eje mesenquimatoso de las vellosidades secundarias.

El mesénquima empuja a los citotrofoblastos hacia la base de la vellosidad, dando lugar a los CTEV. Posteriormente, la formación de capilares fetales a partir del mesodermo extraembrionario (red corioalantoidea) en el eje mesenquimatoso marca el desarrollo de las vellosidades terciarias alrededor del día 21 postfecundación. Al mismo tiempo, la red vascular fetal de la alantoides alcanza la placa coriónica y se conecta con los vasos de los troncos vellositarios. En el cordón umbilical, una vena y dos arterias establecen la conexión entre la placenta y el feto.

La vellosidad coriónica alcanza su estructura definitiva alrededor de la tercera semana después de la fecundación y constituye la unidad estructural y funcional de la placenta humana. (9) A partir de este momento, el crecimiento placentario se produce principalmente por la multiplicación de las vellosidades, lo que da origen a los árboles vellosos. La cara fetal se conoce como placa coriónica, mientras que la materna se denomina placa basal.

Entre estas dos placas, las vellosidades coriónicas flotan en la cámara intervellosa, a través de la cual circula la sangre materna. Además, el árbol velloso incluye vellosidades de anclaje, localizadas en la placa basal y fijadas al endometrio. Al final del embarazo, la placenta mide de 3 a 4 cm de grosor in vivo y, tras el parto, se presenta como un disco de aproximadamente 20 cm de diámetro, 2-3 cm de grosor y con un peso cercano a los 500 g.

- **Diferenciación trofoblástica**

La célula trofoblástica constituye la célula fundamental de la placenta. (10) Se especializa en dos linajes principales: los trofoblastos vellosos, encargados de los intercambios entre la madre y el feto y de las funciones endocrinas placentarias, y los CTEV invasivos, que son esenciales para la implantación del embrión y la remodelación de los vasos uterinos. La diferenciación del citotrofoblasto se puede resumir en el siguiente esquema.

- **Trofoblasto velloso**

La vellosidad coriónica constituye la unidad estructural y funcional de la placenta humana. (9)(10) Estas vellosidades se dividen en dos tipos: flotantes y de anclaje. Las vellosidades flotantes permanecen suspendidas en la cámara intervellosa, mientras que las de anclaje se fijan al endometrio materno. Cada vellosidad coriónica está formada por un eje mesenquimatoso que contiene vasos fetales, células inmunitarias como los macrófagos (células de Hofbauer) y miofibroblastos. Este eje está recubierto por una monocapa de citotrofoblastos vellosos y por un sincitiotrofoblasto multinucleado.

El sincitiotrofoblasto se forma y se mantiene mediante la fusión progresiva de las células trofoblásticas subyacentes con el sincitio existente, al mismo tiempo que se eliminan los detritos sincitiales polinucleados apoptóticos a través de la circulación materna, conocidos como nudos sincitiales. (9) La renovación continua del sincitiotrofoblasto a partir del citotrofoblasto velloso se mantiene durante toda la gestación. Algunos estudios clasifican estos detritos circulantes según su tamaño: fragmentos subcelulares (10-60 nm), exosomas (70-120 nm), micropartículas (0,1-1 µm), cuerpos apoptóticos (300 nm-3 µm) y fragmentos sincitiales multinucleados (20-100 µm).

Las partículas más grandes pueden conservar actividad transcripcional, mientras que las más pequeñas, especialmente los exosomas, predominan en gestaciones normales y cumplen funciones de inmunorregulación. La liberación de partículas mayores podría estar relacionada con un desequilibrio oxidativo en el sincitiotrofoblasto.

El sincitiotrofoblasto mantiene contacto directo con la sangre materna desde finales del primer trimestre, lo que define la placentación hemocoriónica. Su membrana apical parece ser sensible a las fuerzas de cizallamiento producidas por el flujo sanguíneo materno. Constituye la primera capa de la barrera placentaria que separa la circulación materna y la circulación fetal. Se encarga de las funciones metabólicas, secretoras, endocrinas, de intercambio y de hemostasia. El sincitiotrofoblasto no expresa los antígenos leucocíticos humanos (HLA) clásicos (A, B y C).

El conocimiento sobre cómo el citotrofoblasto velloso se transforma en sincitiotrofoblasto ha progresado gracias a la posibilidad de aislar, purificar y mantener estas células en cultivo. (9) La formación del sincitiotrofoblasto humano involucra varios complejos macromoleculares fusógenos, como sincitinas, conexina 43, ZO-1, cadherina 11, caspasa 8 y CD98, además de cambios en la membrana, como la externalización de fosfatidilserinas, y probablemente alteraciones en el citoesqueleto.

Las sincitinas 1 y 2 son glucoproteínas de membrana originadas a partir de retrovirus endógenos integrados en el genoma de los vertebrados a lo largo de la evolución, y son esenciales para la fusión celular necesaria en la formación del sincitiotrofoblasto. Cada una interactúa con un receptor específico: la sincitina 1 se une al receptor de retrovirus tipo D, RDR/ASCT-2, un transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio, y la sincitina 2 con una proteína transmembrana denominada MFSD2.

La fusión de los citotrofoblastos puede ser regulada in vitro por diversos factores solubles provenientes de la placenta o de la decidua, (9) entre ellos factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor estimulante de colonias (CSF), así como citocinas como el factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) y el factor inhibidor de la leucemia (LIF). Otros moduladores incluyen el estradiol y la presión parcial de oxígeno.

La unión de los citotrofoblastos vellosos, que modifica su estructura, también provoca cambios en su función. (9) El sincitiotrofoblasto se transforma en la principal unidad endocrina de la placenta, liberando múltiples hormonas peptídicas y esteroideas. Este tejido también regula el intercambio de sustancias. Al estar directamente en contacto con la sangre materna, presenta funciones similares a las del endotelio vascular, expresando moléculas que participan en la regulación de la coagulación y la hemostasia, como el óxido nítrico, la trombomodulina y la anexina V.

- **Trofoblasto extravelloso**

Durante el primer trimestre, la placenta humana se distingue por una invasión profunda pero cuidadosamente controlada del endometrio por los CTEV. (10) Este proceso ocurre principalmente en las primeras semanas del embarazo. A lo largo de la diferenciación de los CTEV, se produce la expresión secuencial de diversas moléculas que facilitan la interacción con el entorno uterino y con componentes celulares clave, incluyendo células deciduales, células del sistema inmune y las arterias espirales del útero.

Los CTEV localizados en la base de la vellosidad de anclaje forman columnas de células polarizadas, agrupadas y apoyadas sobre una lámina basal. En esta etapa, estas células se encuentran en proliferación; posteriormente, abandonan el ciclo celular y se transforman en citotrofoblastos invasivos en la porción distal de la columna.

Estas células presentan un número de cromosomas superior al normal (hiperdiploides) y muestran un alto grado de invasividad. (10) Se extienden por el endometrio y el miometrio superficial. Esta invasión, denominada intersticial, culmina en profundidad con la aparición de células gigantes multinucleadas, probablemente formadas mediante fusión celular y endorreplicación. Además, los trofoblastos invasivos penetran de manera específica en las arterias espirales del útero, donde crean tapones de células trofoblásticas que bloquean la luz de estas arterias.

De esta manera, los componentes celulares de la sangre materna, especialmente los glóbulos rojos, no se encuentran en la cámara intervellosa durante las primeras ocho semanas de gestación. Esto genera un entorno placentario con bajo contenido de oxígeno, con una presión parcial de O_2 intraplacentaria de aproximadamente 20 mmHg a las 8 semanas de amenorrea (SA).

Por lo tanto, durante estas primeras semanas, la placenta humana no presenta características hemocoriónicas. Los tapones trofoblásticos desaparecen de manera progresiva a partir de las 10 SA, permitiendo que la sangre materna arterial rica en oxígeno ingrese gradualmente a la cámara intervellosa, alcanzando una pO_2 de 55 mmHg a las 12 SA. Durante este período también ocurre una remodelación profunda de la vascularización uteroplacentaria. La penetración de las arterias por los trofoblastos extravellosos provoca la pérdida completa de la capa de músculo liso y del endotelio materno, que son reemplazados por trofoblastos que adoptan posteriormente un comportamiento endovascular.

Como consecuencia, la pared arterial permanece dilatada y pierde su capacidad de responder a señales vasoactivas, lo que asegura un flujo sanguíneo adecuado hacia la cámara intervellosa. (10) Actualmente, se debate el origen del citotrofoblasto extravelloso endovascular. Se piensa que podría derivar de los CTEV invasivos intersticiales que penetran la pared arterial por proceso de extravasación, o bien de los tapones trofoblásticos que obstruyen las arterias espirales durante el primer trimestre..

Los trofoblastos extravellosos endovasculares están en contacto directo con la sangre materna y podrían ejercer funciones endocrinas al liberar distintos factores hacia la circulación materna. (9)(10) Un ejemplo de esto es la hCG hiperglucosilada, una forma específica de la gonadotropina coriónica humana producida principalmente por los CTEV endovasculares, que se encuentra en la sangre materna durante el primer trimestre del embarazo. Además, estos CTEV endovasculares pueden ingresar a la circulación sistémica, constituyendo una fuente de células trofoblásticas en la sangre materna.

Es importante destacar que el trofoblasto invasivo, ya sea intersticial, endovascular o perivascular, mantiene contacto directo con las células inmunocompetentes maternas, especialmente las presentes en la decidua. (9) Este trofoblasto expresa moléculas HLA específicas, principalmente HLA-G, que no son reconocidas por el sistema inmunitario materno. Además, mediante la liberación de diversas citocinas, desempeña un papel clave en la prevención del rechazo de la unidad fetoplacentaria por parte de la madre.

- **Eje mesenquimatoso**

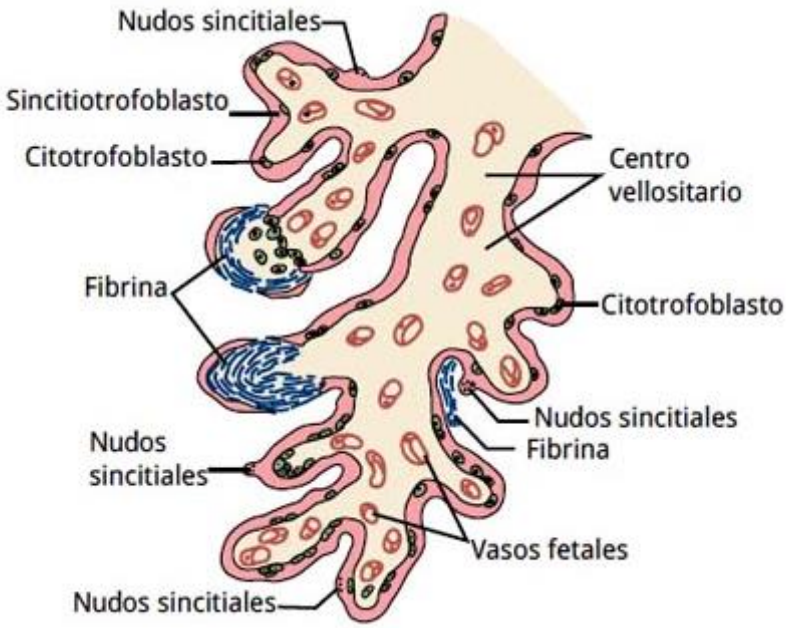
Los fibroblastos del mesénquima no cumplen únicamente funciones estructurales. (9) Se ha evidenciado que existe comunicación paracrina entre los fibroblastos de la vellosidad y los trofoblastos vellosos, especialmente durante la diferenciación de estos últimos. Alteraciones en la secreción de activina A por parte de los fibroblastos podrían contribuir a los defectos de fusión trofoblástica observados en placentas de fetos con trisomía 21.

.

Numerosos fibroblastos ubicados en el mesénquima de los troncos vellositarios con diámetro superior a 300 µm presentan marcaje inmunológico de vimentina, desmina, α-sm actina, γ-sm actina y miosina de músculo liso (VDAGM), además de expresar dipeptidilpeptidasa IV, características propias de los miofibroblastos. Estos miofibroblastos se disponen tanto a lo largo del eje de la vellosidad como de manera circular alrededor de los vasos fetales.

Actualmente se ha demostrado que las propiedades contráctiles de estas células influyen sobre la vellosidad coriónica y que pueden ser moduladas in vitro a través de la vía del óxido nítrico. Sin embargo, la función fisiológica de estas contracciones y relajaciones en los troncos vellositarios de gran calibre aún permanece desconocida y sujeta a hipótesis.

Figura 2. Vellosidad Terminal



Scifres CM, Nelson DM. human placental development, 2020

7.2.4. MECANISMOS DE INTERCAMBIO

Remodelación de las arterias uterinas

La remodelación de los vasos uterinos constituye un proceso fisiológico fundamental para el correcto desarrollo y crecimiento fetal. (11) Según los estudios recientes, los cambios en la vascularización del útero durante el embarazo pueden resumirse esquemáticamente en tres etapas:

- Remodelación de los vasos del miometrio que ocurre de manera independiente de la invasión trofoblástica;
- Remodelación de los vasos estimulada por factores solubles liberados por el trofoblasto extravelloso intersticial.
- Remodelación provocada por la interacción directa entre el trofoblasto extravelloso y los elementos de la pared arterial.

Remodelación vascular independiente de la invasión trofoblástica

Algunas de las alteraciones que experimentan las arterias espirales durante el embarazo ocurren de manera completamente independiente de la acción del trofoblasto. Los cambios iniciales en las arterias uteroplacentarias incluyen una desorganización general de la estructura arterial, vacuolización del endotelio, desorganización de las células musculares lisas y dilatación de la luz vascular.

Estas transformaciones estructurales comienzan muy temprano, desde la quinta semana de gestación, antes de que se inicie la invasión trofoblástica, y se observan tanto en la zona de implantación como en áreas de la decidua no afectadas por la placenta. (27) Además, cambios similares se registran incluso en implantaciones extrauterinas. Se considera que estos fenómenos podrían estar mediados por la activación del sistema renina-angiotensina en la decidua o por factores hormonales circulantes de origen materno.

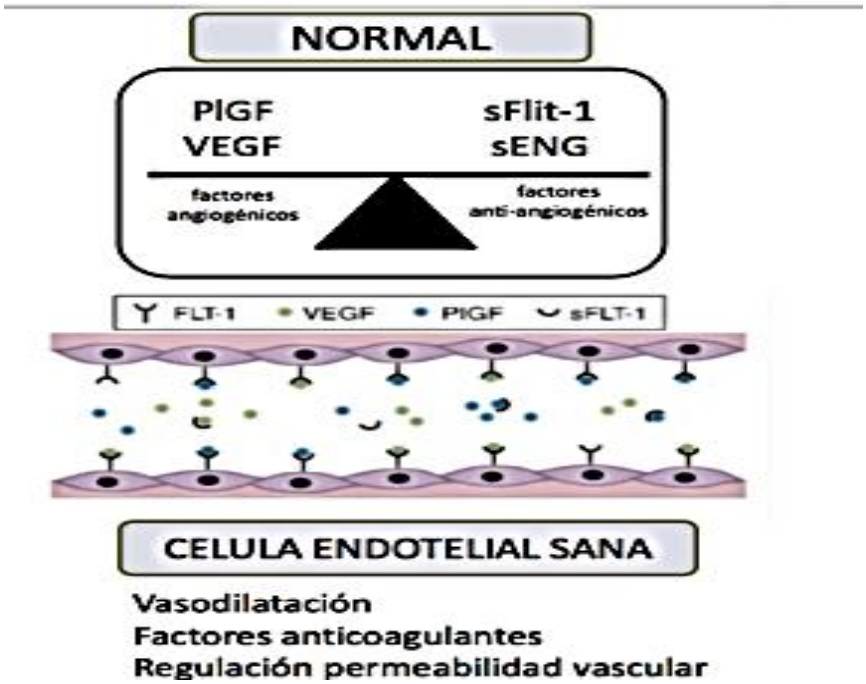
La remodelación de los vasos inducida por factores solubles liberados por el trofoblasto extravelloso intersticial comienza antes de que los trofoblastos penetren en las arterias, ya que la dilatación arterial se inicia en la madre de manera previa a la invasión. (11) Este proceso implica un adelgazamiento de la capa media de la arteria y la formación de depósitos fibrinoides en su pared. Algunos estudios sugieren que las células cercanas a las arterias uterinas sintetizan y liberan vasodilatadores, como óxido nítrico (NO) y monóxido de carbono (CO). Además, los CTEV producen factores angiogénicos que contribuyen a la remodelación vascular, siendo el más conocido el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A).

El VEGF-A es producido tanto por las células trofoblásticas de la vellosidad como por los CTEV a lo largo de todo su proceso de diferenciación en el útero. Este factor juega un papel clave en la angiogénesis uteroplacentaria, actuando de manera paracrina cuando es secretado por el trofoblasto extravelloso y de manera endocrina cuando proviene de los trofoblastos de la vellosidad. (11) Además, las células trofoblásticas liberan factor de crecimiento placentario (PlGF) y VEGF-C, que promueven la supervivencia de las células endoteliales y la remodelación vascular. Por el contrario, no producen angiopoyetina-1 ni Tie-1 ni Tie-2. La angiogenina constituye otro factor angiogénico secretado por el trofoblasto extravelloso.

Recientemente, se ha comprobado que la hCG, sintetizada por los citotrofoblastos de vellosidad y extravellosos, también posee propiedades angiogénicas similares al VEGF, y que su receptor (receptor de hormona luteinizante/receptor de coriogonadotropina) se encuentra en la superficie de las células endoteliales de los vasos uterinos. En conjunto, estos hallazgos indican que los factores trofoblásticos contribuyen directamente a la angiogénesis uterina y a la remodelación de los vasos uterinos, incluso de manera independiente a la invasión de la pared vascular por las células trofoblásticas.

Remodelación inducida por una interacción directa entre el trofoblasto extravelloso y los componentes de la pared arterial La remodelación vascular mediada por trofoblastos de origen endovascular o intersticial implica una interacción directa entre los CTEV y los elementos de la pared arterial, incluidas las células musculares lisas y el endotelio, como se ha evidenciado en numerosos estudios histológicos.(11) Esta interacción provoca la destrucción de la capa de músculo liso de los vasos, que es reemplazada por una sustancia acelular eosinófila.

Figura 3. Factores angiogénicos que intermedian la placentación.



JM, Implantación Placentaria. 2021.

La fracción del gasto cardíaco materno destinada al útero y a la cámara intervellosa aumenta de manera progresiva, llegando al 20-25% hacia el final del embarazo. (11) El crecimiento fetal depende directamente del suministro sanguíneo materno a la cámara intervellosa. Al inicio de la gestación, la perfusión placentaria es limitada, pero dado que el volumen embrionario es seis veces menor que el de la placenta, es suficiente para sostener el desarrollo del embrión. Se estima que el flujo uterino alcanza aproximadamente 50 ml/min hacia las 10 semanas de amenorrea (SA).

A medida que avanza el embarazo, las necesidades nutricionales del feto se incrementan, y el rendimiento funcional de la placenta también mejora. Hacia el final de la gestación, la relación entre el volumen fetal y el placentario se mantiene en 6:1, y el flujo uteroplacentario alcanza entre 500 y 700 ml/min.

Este incremento notable del flujo uteroplacentario se relaciona parcialmente con el aumento del gasto cardíaco materno, pero depende principalmente de la remodelación de las paredes de las arterias uteroplacentarias. (27) Según la ley de Hagen-Poiseuille, el flujo de un líquido en un conducto es proporcional al radio del conducto elevado a la cuarta potencia. Por lo tanto, cualquier cambio en el calibre de las arterias uterinas y miometriales tiene un impacto significativo en la perfusión de la cámara intervellosa.

Red anastomótica miometrial subplacentaria

Diversos estudios recientes, utilizando moldes de corrosión vascular, han mostrado que la remodelación de los vasos del miometrio incluye la formación de una red anastomótica arteriovenosa especialmente densa en el lecho placentario. (11) Los análisis gasométricos han evidenciado que la presión parcial de oxígeno es mayor en las venas uterinas que en la cámara intervellosa, lo que indica que esta red anastomótica es funcional y permite que una parte del flujo sanguíneo evite pasar por la placenta.

Por lo tanto, la circulación materna dentro de la placenta no es terminal, sino que está conectada en paralelo con la red vascular miometrial. Se considera que la red vascular subplacentaria podría desempeñar un papel amortiguador frente a los picos de presión materna, protegiendo así la hemodinámica intraplacentaria y evitando daños o desprendimientos del tejido placentario.

Regulación y acoplamiento de las circulaciones placentarias

Debido a que la placenta, las porciones terminales de las arterias espirales y las arterias umbilicales carecen de inervación, los flujos sanguíneos placentarios dependen principalmente de la diferencia de presión entre el sistema arterial y venoso. (11) El flujo umbilical está determinado por el gasto cardíaco fetal y varía de manera proporcional a este; dado que el volumen de eyección ventricular fetal es prácticamente constante, la frecuencia cardíaca fetal constituye el factor principal que regula el flujo total umbilical. De manera similar, en la perfusión materna no existe un mecanismo de autorregulación, por lo que el flujo uterino aumenta linealmente con la presión arterial sistémica materna.

El oxígeno y el dióxido de carbono atraviesan fácilmente las membranas placentarias. Gracias a la extensa superficie de intercambio y al delgado espesor del sincitiotrofoblasto, la difusión de estos gases depende esencialmente de los flujos sanguíneos, según la primera ley de Fick. El flujo neto de gases se rige por el gradiente de concentración a ambos lados de la barrera placentaria, el cual a su vez está determinado por los flujos sanguíneos uterinos y umbilicales.

La eficacia de los intercambios de gases en la placenta está condicionada, de manera similar a los flujos totales uteroplacentarios y umbilicales, por su acoplamiento local, a nivel del cotiledón e incluso de la vellosidad. (11) Al igual que ocurre con la regulación y optimización de los intercambios gaseosos en el pulmón (relación entre ventilación y perfusión), parece que mecanismos análogos están presentes en la placenta. Los flujos fetales regionales tienden a redirigirse hacia los cotiledones que reciben mejor perfusión a partir de los flujos maternos.

Diversas observaciones experimentales respaldan estas hipótesis fisiológicas, especialmente la evidencia de un fenómeno de vasoconstricción hipóxica en la circulación placentaria. Este fenómeno ha sido evidenciado hasta ahora solo en el pulmón y la placenta, mientras que otros vasos tienden a responder con vasodilatación en condiciones de hipoxia. La vasoconstricción de los vasos fetales en la placenta, en

áreas con baja perfusión y escasa oxigenación, es un fenómeno que todavía no ha sido bien descrito y cuyo mecanismo sigue siendo en gran parte un área de investigación pendiente. Estos mecanismos podrían estar relacionados con el incremento de los índices de pulsatilidad en las arterias umbilicales en casos de crecimiento intrauterino retardado (CIR) de origen vascular.

7.3 PREECLAMPSIA

La preeclampsia es un desorden hipertensivo que se presenta durante el embarazo y se caracteriza por la combinación de proteinuria y presión arterial elevada. Este trastorno está asociado con una considerable morbimortalidad tanto en las madres como en los fetos. (12) Existen diversos factores de riesgo que pueden incrementar la posibilidad de desarrollar esta afección. Por lo tanto, es crucial realizar una evaluación clínica exhaustiva para cada paciente y aplicar las estrategias preventivas derivadas de investigaciones anteriores. Esto tiene como objetivo disminuir la frecuencia de la preeclampsia, así como reducir sus efectos negativos y mejorar los resultados perinatales.

La preeclampsia se caracteriza por tener valores de presión arterial superiores a 140/90, acompañados de proteinuria en mujeres embarazadas con una edad gestacional de más de 20 semanas. (13)(14) Dado que es una de las condiciones que genera mayor morbilidad y mortalidad tanto materna como perinatal, es crucial llevar a cabo un seguimiento adecuado en los controles prenatales. Esto permite identificar factores de riesgo, así como signos y síntomas que pueden señalar un posible diagnóstico, y establecer criterios de gravedad para prevenir complicaciones severas como el síndrome de HELLP o la eclampsia, entre otros.

7.3.1. EPIDEMIOLOGIA DE PREECLAMPSIA

Datos y cifras (15):

- A nivel mundial, la tasa de preeclampsia por embarazo se sitúa entre el 2 % y el 8 %.
- Cada año se registran alrededor de 46,000 muertes maternas y 500,000 muertes fetales o neonatales debido a este trastorno.
- La preeclampsia y la eclampsia provocan, aproximadamente, el 10 % de las muertes maternas en Asia y en África, y el 25% en América Latina.
- El sulfato de magnesio reduce en más de la mitad el riesgo de eclampsia. A pesar de estar disponible, su uso sigue siendo limitado en muchos entornos de bajos recursos.
- La preeclampsia incrementa significativamente la morbimortalidad materna y perinatal.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolla pautas orientadas a mejorar la salud materna durante el embarazo, incluyendo medidas para la prevención y el tratamiento de la preeclampsia y la eclampsia. (16) Para ello, revisa de manera constante la evidencia científica disponible con el objetivo de actualizar sus recomendaciones y optimizar la atención prenatal. El propósito de estas directrices es disminuir la morbimortalidad materna y perinatal a través de la implementación de prácticas clínicas fundamentadas en la evidencia científica.

A continuación, se presentan las principales recomendaciones emitidas por la OMS:

- Suplementación con calcio durante el embarazo en las zonas donde la ingesta de este mineral es baja
- Administración de dosis bajas de ácido acetilsalicílico a las embarazadas con alto riesgo de preeclampsia
- Uso de sulfato de magnesio para prevenir la eclampsia.

- Capacitación de los proveedores de atención de salud en la detección y el tratamiento tempranos de la preeclampsia
- Refuerzo de los sistemas de salud para garantizar una atención oportuna y eficaz a las mujeres embarazadas.

Las hemorragias posparto, las infecciones y los trastornos hipertensivos constituyen las principales causas de mortalidad materna, siendo estos últimos responsables de entre el 12% y el 25% de los casos. (16) Dentro de ellos, los trastornos hipertensivos del embarazo, y en especial la preeclampsia, representan una de las principales causas de morbimortalidad tanto materna como perinatal.

7.3.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La preeclampsia se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial acompañada de proteinuria o de otros indicadores de daño renal u orgánico. (17)(18) En muchos casos, la enfermedad puede cursar sin síntomas evidentes. Generalmente, los primeros indicios se identifican en los controles prenatales rutinarios realizados por el personal de salud. Además de la presión arterial alta, algunos de los signos y síntomas de la preeclampsia pueden ser los siguientes:

- Presencia aumentada de proteinuria u otras indicaciones de problemas renales
- Presencia de trombocitopenia.
- Aumento valores de enzimas hepáticas, indicando problemas hepáticos.
- Cefalea intensa.
- Cambios en la visión, que pueden incluir visión borrosa o sensibilidad a la luz
- Disnea, debido a la presencia de líquido en los pulmones, en casos de derrame pleural
- Epigastralgia marcada, especialmente bajo el reborde costal derecho.
- Náuseas o vómitos.

El incremento de peso y la presencia de edema principalmente a nivel de miembros inferiores pueden llegar a ser manifestaciones habituales en un embarazo normal, por lo cual se debe correlacionar. No obstante, la aparición brusca de hinchazón o edema particularmente en la cara y las mano o un aumento acelerado de peso pueden constituir indicios de preeclampsia.

7.3.3. DIAGNOSTICO

Hipertensión arterial

La medición de la presión arterial se expresa con dos valores (20) el primero corresponde a la presión sistólica, que refleja la fuerza ejercida cuando el corazón se contrae; el segundo indica la presión diastólica, registrada cuando el corazón se relaja. Durante el embarazo, se considera hipertensión arterial cuando la presión sistólica alcanza o supera los 140 mm Hg, o cuando la presión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg. Existen diversos factores que pueden influir en estas cifras. Por ello, si en una consulta se detecta un valor elevado, el profesional de salud suele repetir la medición unas cuatro horas más tarde para confirmar el diagnóstico.

Pruebas adicionales

Si se encuentra una medición de presión arterial alta, existen pruebas adicionales para detectar la presencia de otros signos de preeclampsia (21)(22):

- **Análisis de sangre**. El análisis de una muestra de sangre en el laboratorio permite evaluar el correcto funcionamiento del hígado y los riñones. Además, estas pruebas sirven para medir el nivel de plaquetas, células fundamentales en el proceso de coagulación sanguínea.

- **Análisis de orina**. El profesional de salud puede solicitar una recolección de orina durante 24 horas o una muestra única, con el fin de evaluar el funcionamiento renal.

- **Ecografía fetal**. Es posible que el profesional de salud principal sugiera un control estrecho del crecimiento fetal, generalmente mediante ecografías. Estas imágenes permiten calcular el peso del bebé y evaluar la cantidad de líquido amniótico presente en el útero.

- **Prueba en reposo o perfil biofísico** La prueba en reposo consiste en un procedimiento sencillo para observar la respuesta de la frecuencia cardíaca del feto ante sus movimientos. Por otro lado, el perfil biofísico utiliza la ecografía para evaluar varios parámetros del bebé, incluyendo su respiración, el tono muscular, los movimientos y el volumen de líquido amniótico presente en el útero.

Dentro de los criterios para dar el diagnóstico de preeclampsia de encuentran (20):

Tabla 1. Criterios diagnósticos de preeclampsia

Embarazo mayor a las 20 semanas de gestación.
Presión arterial mayor a 140/90 mmHg en al menos dos tomas distintas con 6 horas de diferencia.
Proteinuria mayor o igual a 300 mg/dl en 24 horas.

Elaboración Propia, 2025

Entre los criterios que indican severidad se incluyen una presión arterial superior a 160/110 mmHg en al menos dos mediciones separadas por un intervalo mínimo de cuatro horas, (22) acompañada de dos o más de los siguientes hallazgos: proteinuria mayor de 5 g en orina de 24 horas, creatinina sérica superior a 1.2 mg/dl, dolor intenso y persistente en la región epigástrica o en el hipocondrio derecho, oliguria menor de 500 ml en 24 horas, trombocitopenia con valores por debajo de 100,000 plaquetas, alteraciones en las pruebas de función hepática que dupliquen los valores normales, o síntomas neurológicos y visuales como fosfenos, tinnitus, cefalea intensa o la presencia de edema pulmonar.

El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) ha modificado estos criterios, eliminando la proteinuria como requisito diagnóstico para la preeclampsia con signos de gravedad. Asimismo, se excluyeron la proteinuria superior a 5 g en 24 horas, la restricción del crecimiento intrauterino y la oliguria como características de gravedad. La evidencia reciente indica que el uso de la cefalea como único criterio diagnóstico no resulta confiable ni específico. (21) Por ello, se recomienda realizar una evaluación clínica más completa cuando no se presenten otros signos o síntomas compatibles con preeclampsia grave. Sin embargo, una cefalea de aparición reciente, resistente al paracetamol y sin otra causa aparente, se considera altamente sugestiva de preeclampsia con signos de severidad.

7.3.4 COMPLICACIONES

COMPLICACIONES MATERNAS

- **Evento Cerebrovascular**

Los trastornos hipertensivos durante el embarazo se consideran factores de riesgo para la ocurrencia de accidentes cerebrovasculares, tanto isquémicos como hemorrágicos, en este período. (24) Análisis han demostrado que las mujeres con trastornos hipertensivos tenían una probabilidad 5.2 veces mayor de experimentar un accidente cerebrovascular, al tener picos hipertensivos no controlados, en comparación con aquellas sin dichas condiciones.

El mecanismo subyacente a la disfunción y daño cerebral en casos de preeclampsia permanece poco claro. Se ha sugerido que podría existir una alteración en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, aunque los hallazgos son contradictorios. Algunos estudios utilizando ecografía Doppler transcraneal han indicado vasodilatación y una reducción en la resistencia vascular cerebral en mujeres con preeclampsia, mientras que otros no han encontrado cambios significativos en estos parámetros. También se ha argumentado que el aumento patológico de la presión de perfusión cerebral podría ser el verdadero mecanismo patogénico detrás de la preeclampsia/eclampsia.

Aunque persiste cierta incertidumbre sobre los mecanismos específicos, se reconoce generalmente que la disfunción endotelial y la alteración de la barrera hematoencefálica desempeñan roles cruciales en la disfunción cerebral asociada a estas condiciones durante el embarazo. (24) La mayoría de los estudios sobre esta disfunción han utilizado modelos experimentales; sin embargo, un estudio realizado con 28 pacientes diagnosticadas con preeclampsia y/o eclampsia y síntomas neurológicos (sin hemólisis ni elevación de enzimas hepáticas) reveló hallazgos anormales por MRI en 20 pacientes (71%).

Las anomalías observadas fueron consistentes e incluyeron edema subcortical, casi siempre afectando los lóbulos occipitales. Aquellos pacientes con resultados anormales presentaron niveles significativamente más altos de lactato deshidrogenasa y una mayor frecuencia de morfología anormal en glóbulos rojos respecto a aquellos con exploraciones normales por MRI. Los investigadores sugirieron que estos hallazgos podrían indicar hemólisis microangiopática y disfunción endotelial.

- **Eclampsia**

La incidencia de eclampsia varía considerablemente según la región geográfica y el acceso a atención prenatal adecuada. (25) En países desarrollados donde hay mejor acceso a cuidados prenatales, su incidencia es baja, estimándose entre 1 a 2 casos por cada 10,000 nacimientos; mientras que en naciones en desarrollo puede llegar hasta afectar a 1 de cada 100 embarazos.

Este evento suele presentarse predominantemente durante el tercer trimestre del embarazo, aunque también puede ocurrir durante el parto o al inicio del posparto, típicamente dentro de las primeras 48 horas tras el nacimiento. Los factores predisponentes incluyen embarazos adolescentes, mujeres mayores de 35 años, primigestas, preeclampsia en embarazos previos, antecedentes familiares de preeclampsia, obesidad y condiciones médicas preexistentes como diabetes o enfermedad renal crónica.

Causas y Patogenia

Si bien no se comprende completamente su causa exacta, se cree que su aparición resulta del entrelazamiento de factores genéticos, inmunológicos y vasculares asociados con disfunción endotelial sistémica, vasoconstricción e hipoperfusión orgánica vital incluyendo al cerebro. (25)(11) Entre los mecanismos relevantes destacan:

- **Placenta isquémica**: Una placentación defectuosa puede dar lugar a un exceso en la liberación de factores antiangiogénicos y proinflamatorios dañinos para el endotelio vascular.
- **Disfunción cerebral**: La hipoperfusión junto con alteraciones en la autorregulación pueden causar edema cerebral e incluso convulsiones.
- **Activación inflamatoria**: La liberación continua de mediadores inflamatorios amplifica la respuesta endotelial aumentando así la permeabilidad vascular lo cual contribuye al edema.

Manifestaciones Clínicas

La eclampsia se manifiesta principalmente mediante convulsiones tónico-clónicas generalizadas que pueden aparecer súbitamente en mujeres previamente diagnosticadas o sospechosas de tener preeclampsia (25) previa a las convulsiones mismas; estas suelen durar entre uno y dos minutos seguidos por un estado confuso o somnoliento posterior al episodio convulsivo.

Tabla 2. Síntomas prodrómicos previos a las convulsiones en eclampsia:

Cefaleas severas persistentes.
Alteraciones visuales tales como visión borrosa o fotofobia.
Dolor epigástrico o dolor localizado en el cuadrante superior derecho del abdomen sugiriendo posible compromiso hepático.
Náuseas o vómitos.

Elaboración propia, 2025

Adicionalmente, las mujeres afectadas pueden presentar otros signos clínicos indicativos relacionados con una severa preeclampsia como hipertensión arterial significativa (≥160/110 mmHg), proteinuria importante y edema generalizado; el diagnóstico definitivo se establece mediante identificación clara de convulsiones dentro del contexto ya mencionado.

- **Síndrome de Hellp**

Este síndrome afecta aproximadamente entre un 0.1% hasta un 0.9% de los embarazos antes de las 37 semanas gestacionales; alrededor del 80% ocurre antes del término mencionado mientras que un diez por ciento sucede antes incluso a las veintisiete semanas. El riesgo recurrente para futuros embarazos oscila entre un rango del 19% al 27%. (26) Además, entre un 15 % y 20% de los casos no presentan proteinuria ni incrementos evidentes en presión arterial alta lo cual lleva a algunos expertos a cuestionar su consideración como complicación severa asociada a preeclampsia. Aproximadamente uno entre cinco embarazos afectados por preeclamsia grave padece este síndrome y un 50% en los casos de eclampsia. Estudios indican secuelas post-Síndrome HELLP relacionadas durante el puerperio.

Diferentes procesos fisiopatológicos se desencadenan durante su presentación resultando así una afectación multisistémica caracterizada principalmente por daño endotelial, compromisos neurológicos además hemodinámicos. Las complicaciones derivadas son provocadas inicialmente debido insuficiencia celular citotrofoblástica causando estrechamiento fibrosis dentro arterias espirales disminuyendo flujo placentario fetal generando hipoxia ; esto hace aumentar varios factores tales cuales VEGF , factor placentario , endotelia , tromboxano A , angiotensina II disminuyendo vasodilatadores lo cual finalmente reduce flujo placentario ; todas estas alteraciones generan resistencia vascular aumentada junto agregación plaquetaria incrementada activando cascada coagulación .

El diagnóstico clásico descansa sobre tríada compuesta por incremento enzimas hepáticas trombocitopenia comparativa anemia microangiopática además sospechas clínicas basadas sintomatología presentada paciente (10)(26) a nivel de laboratorios habitualmente observamos elevaciones transaminasas superando límite superior dos veces DHL mayor 600U/L, plaquetas inferiores a 100000/mm y criterios hemolíticos tales como bilirrubina total superior a 1mg/dl, anemia severa, frotis con esquistocitos equinocitos .

La DHL constituye marcador comúnmente empleado diagnosticar hemólisis considerado gold standard; alrededor del 90% de pacientes inicialmente asintomáticos luego comienzan a manifestar síntomas inespecíficos siendo que el 50% presentan edemas generalizados aumento peso desproporcionado, estudios imagenológicos como TAC solo indicados ante sospecha hematoma hepático cuando presenten dolor epigástrico intenso hipocondrio derecho hipotensión ascitis.

PEDIÁTRICAS

- **Restricción del Crecimiento Intrauterino**

Se define Restricción Crecimiento Fetal (RCF) como condición donde feto no logra expresar potencialidad genética crecimiento; el consenso incluye fetos cuyo percentil crecimiento sea inferior a 10, siendo clasificados según fisiopatología son clasificados en diferentes grados de severidad. (28)

La fisiopatología RCF secundario insuficiencia placentaria involucra anomalías placentarias determinantes, déficit de transporte de oxígeno, nutrientes iniciando una serie de condiciones adaptativas fetales muchas veces complejas incluyendo cambios metabólicos, endocrinos, hematológicos, cardiovasculares, comportamiento fetal. Entre eventos hemodinámicos podemos observar vasodilatador cerebral buscando privilegiar sangre altamente oxigenada en región encefálica; paralelamente causa un deterioro fetal progresivo produce variaciones en las arterias umbilicales (28)(29) llevándolas desde la normalidad hasta resistencia creciente culminando eventualmente en flujo diastólico en cero finalmente flujo diastólico reverso.

Un aumento en postcarga del ventrículo derecho sumado a una disfuncionalidad ventricular llevan a un notable incremento de la precarga expresándose clínicamente con alteraciones de flujos venosos cardiacos, puede existir alteraciones precordiales como en el ductus venoso y vena umbilical, afectaciones mencionadas marcan como sello diagnóstico la disfunción cardiaca en etapas avanzadas de deterioro fetal.

- **Parto Prematuro**

La Organización Mundial Salud (OMS) define parto prematuro o pretérmino como aquel ocurrido antes de la semana 37 de edad gestacional (30) considerándolo un problema obstétrico con prevalencia dado que uno entre diez nacidos vivos mundialmente es prematuro, los factores riesgo asociados a este tipo de nacimiento pueden ser personales, sociales pasando por aspectos socioeconómico, culturales hasta biológicos, pero algunos de ellos prevenibles. Los partos prematuros generan diversas complicaciones en los sistemas cardiopulmonar, neurológico, gastrointestinal, visual, auditivo y conductual del recién nacido, lo que representa un desafío médico y afecta a la familia, la sociedad y la economía de todos los países.

En el caso de la preeclampsia, el síndrome fetal se manifiesta cuando la enfermedad se presenta al final del segundo trimestre o al inicio del tercero; esto puede incluir restricción en el desarrollo intrauterino, oligohidramnios o anomalías en el flujo sanguíneo entre la madre y el feto. La severidad de esta condición está influenciada principalmente por factores específicos relacionados con la madre y su embarazo.

Los factores de riesgo clásicos asociados con la preeclampsia incluyen edad materna extrema, madres adolescentes o mayores de 38 años, ser primigesta, embarazos múltiples, obesidad, hipertensión arterial crónica, diabetes preexistente y menos comúnmente afecciones como enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. (29)(30)(31) Sin embargo, no todas las mujeres con estos riesgos desarrollarán el trastorno ni todas las que padecen preeclampsia presentan un factor de riesgo significativo.

Los signos de deterioro materno son la principal causa para interrumpir el embarazo y llevar a cabo cesáreas debido a partos distócicos. Cuando los embarazos alcanzan un término más avanzado y los recién nacidos pesan más de 2500 gramos, los resultados perinatales tienden a ser favorables. Además, las enfermedades concomitantes en la madre y su edad, ya sea joven o avanzada, juegan un papel importante.

El manejo médico resulta ineficaz debido a la aparición tardía de la enfermedad; además, su etiología compleja e impredecible hace necesaria una vigilancia efectiva sobre la preeclampsia junto con recomendaciones para implementarlas en cualquier grupo poblacional.

7.4 DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA

7.4.1 FACTORES DE RIESGO

El primer paso que nos permitirá un diagnóstico temprano de la preeclampsia es la vigilancia cercana en aquellas pacientes que cuentan con factores que las predispongan a la aparición de esta patología (21)(32)(33), estos llamados factores de riesgo incluyen historia y antecedentes obstétricos como factores individuales, los cuales son la base para una vigilancia preparto más cercana.

Se dice que los factores de riesgo de preeclampsia contienen una colección de características evaluables en la gestante, que van desde factores sociales, socioeconómicos, individuales, como la edad, la raza, situación de riesgo social, hasta antecedentes patológicos tanto personales como familiares, en el siguiente apartado se mencionan los principales.

Tabla 3. Factores de riesgo de la aparición de preeclampsia

Historia previa de preeclampsia
Antecedentes familiares de preeclampsia en madre o hermanas
Síndrome antifosfolipídico.
Intervalo intergenésico superior a 10 años.
Historia de enfermedad renal o proteinuria
Embarazo múltiple.
Antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial, trombofilia o enfermedades del colágeno.
Primigestas o multiparas
Enfermedad trofoblástica durante el embarazo.
Obesidad.
Infecciones durante el embarazo
Mujeres menores de 20 años o mayores de 35 años

Elaboración Propia, 2025

7.4.2 CONTROL PRENATAL

Atención Prenatal Personalizada Y Reenfocada

La atención prenatal comprende los cuidados que recibe una mujer durante su embarazo para identificar tempranamente complicaciones y signos peligrosos mediante autocuidado y participación familiar; (13)(34) esto busca lograr un parto en condiciones óptimas tanto para la madre como para el feto. El enfoque actual establece que todos los embarazos implican riesgos; por ende, se deben detectar señales adversas o complicaciones oportunamente para estabilizar a las pacientes y referirlas adecuadamente hacia niveles más especializados.

Se recomienda que cada partera realice al menos dos consultas institucionales durante el embarazo: una al inicio y otra en la semana 37 de gestación. Para niveles II y III se sugieren cuatro atenciones prenatales para aquellas madres sin patologías que justifiquen visitas más frecuentes al servicio correspondiente.

TABLA 4. FRECUENCIA DE CONSULTAS PRENATALES.

CONTROL PRENATAL	
Primera Consulta	12 Semanas EG
Segunda Consulta	26 Semanas EG
Tercera Consulta	32 Semanas EG
Cuarta Consulta	36 – 38 Semanas EG

Elaboración Propia, 2025.

Se debe llevar a cabo un examen físico obstétrico siguiendo una serie de pasos (35):

- Explicar a la mujer el procedimiento que se está realizando.
- Durante el primer trimestre, medir y registrar el perímetro braquial.
- En el segundo y tercer trimestres, calcular IMC.
- Tomar y documentar la presión arterial numéricamente.
- Evaluar la frecuencia cardiaca materna y fetal.
- Buscar signos de anemia.
- Medir y anotar la altura uterina a partir del tercer mes de gestación.
- Determinar la posición fetal después de las 36 semanas y escuchar los latidos fetales en embarazos mayores de 20 semanas.

7.4.3. ULTRASONIDO DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS

Entre los métodos más destacados para realizar tamizajes se encuentra el ultrasonido Doppler de las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre. La arteria uterina es uno de los vasos más analizados en estudios Doppler relacionados con la preeclampsia, (36) ya que refleja la salud vascular materna a través del índice de pulsatilidad, índice de resistencia y la presencia de un notch diastólico temprano.

Actualmente, el ultrasonido Doppler de la arteria uterina representa una herramienta valiosa para prever enfermedades hipertensivas durante el embarazo, especialmente preeclampsia, así como otras complicaciones como retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento placentario y muerte fetal intraútero.

El ultrasonido Doppler es fundamental en el manejo de embarazos considerados de alto riesgo. (37)(38) Aunque no es posible evaluar directamente la invasión del trofoblasto en humanos, esta técnica permite una evaluación no invasiva del flujo sanguíneo uteroplacentario mediante comparación entre las ondas sistólica y diastólica. Recientemente, se ha discutido si el análisis espectral Doppler de la arteria uterina podría ser usado como un método para prever preeclampsia antes que aparezcan los síntomas clínicos.

Estudios anteriores han mostrado resultados prometedores respecto al uso del Doppler en la arteria uterina para anticipar eventos adversos graves en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Existe evidencia que sugiere que la invasión trofoblástica es máxima durante el primer trimestre; por ello, fallos relativos en este proceso hacen válida la evaluación Doppler desde esa etapa del embarazo. Esta prueba complementaria a las ecografías regulares no genera costos adicionales significativos y facilita identificar pacientes que requerirán mayor vigilancia durante su gestación.

Generalmente, tras las 9 semanas inicia un proceso donde ocurre una diferenciación del trofoblasto que provoca efectos vasodilatadores; (36)(37) esto incluye cambios en la capa muscular e incrementos en prostaciclinas y óxido nítrico, resultando en un aumento considerable del flujo sanguíneo. En práctica clínica, se utiliza el Doppler para evaluar este flujo midiendo los movimientos eritrocitarios; dado que se manifiesta dos veces: primero desde un transductor estacionario emitiendo sonido frecuencial hacia glóbulos rojos móviles; luego cuando estos retornan frecuencias al receptor estacionario.

Este retorno es captado por dispositivos ultrasónicos que generan ondas ultrasónicas mediante impulsos eléctricos, representando así velocidades celulares en forma espectral o codificada con colores audibles. El doppler pulsado puede ser presentado bajo diversas formas; una opción es usar código colorimétrico que indica velocidad media del flujo sanguíneo según escala cromática: típicamente rojo indica acercamiento al transductor mientras azul señala alejamiento.

Cuanto más intenso sea el color observado, mayor será también su velocidad; (37) basado en estos hallazgos es pertinente investigar modelos predictivos para preeclampsia utilizando doppler arterial uterino durante el segundo trimestre para identificar flujos anormales asociados con adaptaciones inadecuadas. Este estudio puede llevarse a cabo por vía vaginal o abdominal dependiendo del tiempo gestacional si supera las 12 semanas.

Ambas vías son viables dado que conforme avanza el embarazo, aparece dentro cavidad abdominal; según esta elección se localizará adecuadamente la arteria uterina usando dopler colorimétrico junto con escalas precisas y ángulo adecuado para obtener mediciones correctas; dicho análisis puede ser cuantitativo (índice de pulsatilidad) o cualitativo (notch). (37)(38)

En general se prioriza solamente mediciones cuantitativas debido a su mejor rendimiento clínico; esto resulta entonces en cálculos derivados del índice pulsatilidad evaluados conforme curvas normales por edad gestacional. (36) A pesar de que este índice suele estar significativamente elevado entre quienes desarrollarán preeclampsia temprana o severa sugiriendo alta resistencia vascular periférica e insuficiencia placentaria, se considera valioso combinarlo con parámetros adicionales como características demográficas maternas e historia clínica previa junto otros marcadores bioquímicos para aumentar su eficacia predictiva respecto a detección precoz de preeclampsia.

Se ha sugerido que las mujeres embarazadas con trastornos hipertensivos experimentan alteraciones en los vasos sanguíneos, lo que conlleva cambios hemodinámicos en el sistema nervioso y modificaciones fisiológicas en la circulación cerebral. La velocimetría Doppler es una técnica empleada para evaluar la arteria oftálmica, permitiendo el análisis del índice de pulsatilidad e índice de resistencia.

La ecografía Doppler es un método no invasivo utilizado en este contexto para examinar la circulación y las variaciones en la resistencia al flujo sanguíneo del útero placentario. (36)(37) El flujo puede evaluarse a través del índice de pulsatilidad (IP) o el índice de resistencia (IR). Durante un embarazo normal, se observa una disminución en la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas a medida que avanza la gestación, debido a la invasión de las arterias espirales por los trofoblastos.

El ultrasonido Doppler es particularmente útil para medir el flujo en las arterias uterinas durante el segundo trimestre del embarazo; un patrón anormal se caracteriza por un alto índice de resistencia o por la presencia de un notch diastólico temprano, ya sea unilateral o bilateral. Aquellos embarazos que presentan factores de riesgo junto con hallazgos anormales en los índices de resistencia tienen seis veces más probabilidades de desarrollar preeclampsia.

No obstante, la capacidad predictiva del Doppler uterino para anticipar preeclampsia varía entre 20 y 60%, con un valor predictivo positivo que oscila entre 6 y 40%. Actualmente, no se considera esencial como parte del cribado rutinario para todas las pacientes embarazadas con el fin de detectar preeclampsia; sin embargo, puede resultar útil especialmente para aquellas con antecedentes que sugieren un alto riesgo, siempre que exista una intervención preventiva efectiva.

Se define como resultado Doppler patológico cualquier paciente que presente persistentemente durante todas las evaluaciones al menos uno de los siguientes parámetros (38):

Tabla 5. Parámetros de USG de arterias uterinas patológico.

Índice de pulsatilidad medio (IPm) > 95 percentil.
Índice de resistencia (IR) > 95 percentil.
Presencia bilateral de notch o muesca.

Elaboración Propia, 2025

El índice de pulsatilidad (IP) en la arteria uterina es un indicador utilizado en ecografías Doppler para evaluar la resistencia vascular durante el embarazo. Un IP elevado puede señalar una mayor resistencia en la circulación uterina, asociándose potencialmente a complicaciones como preeclampsia o retraso del crecimiento intrauterino.

- **Índice de Pulsatilidad (IP)**

El IP se calcula mediante las ondas del flujo sanguíneo en la arteria uterina, determinando la diferencia entre el flujo sistólico máximo y el flujo diastólico mínimo dividido por la velocidad media durante todo el ciclo cardíaco. (37)(38) Un valor elevado indica una mayor resistencia al flujo sanguíneo. Los valores normales del IP varían según la edad gestacional; sin embargo, generalmente un IP superior al percentil 95 sugiere un incremento en el riesgo de complicaciones.

En particular, se considera que niveles altos durante los primeros dos trimestres pueden ser indicativos potenciales de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) durante el tercer trimestre. Se aconseja utilizar tablas específicas basadas en valores normales por edad gestacional ya que normalmente el IP disminuye conforme avanza el embarazo debido a cambios fisiológicos relacionados con placentación.

- **Índice de Resistencia (IR)**

Este índice refleja aspectos ecográficos Doppler sobre el flujo sanguíneo dentro de las arterias uterinas durante el embarazo. (38) La arteria uterina es crucial para aportar nutrientes y oxígeno al feto; así, cuando hay un aumento en su resistencia se incrementa también el riesgo tanto para restricción del crecimiento intrauterino como para preeclampsia.

La adaptación gradual de esta arteria es fundamental para satisfacer las crecientes exigencias nutricionales requeridas por el feto. A medida que este crece, disminuye progresivamente su resistencia arterial favoreciendo así una mayor circulación sanguínea; este proceso implica modificaciones endoteliales donde células específicas alteran gradualmente su estructura.

Dependiendo del momento gestacional, cambia también el índice resistente promedio comparando cada medición individual contra datos poblacionales estándar. Las pacientes cuya relación muestra mayor IR poseen más probabilidad hacia complicaciones relacionadas con restricción fetal y preeclampsia. Un IR elevado indica generalmente:

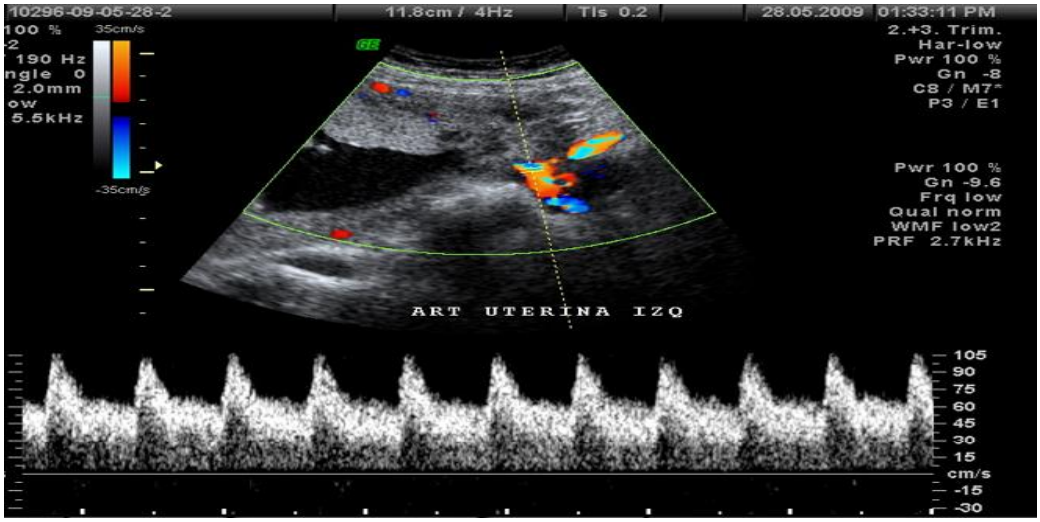
- Mayor dificultad al paso del flujo sanguíneo.
- Posibles problemas con placentación adecuada indicando fallos potenciales en desarrollo placentario adecuado y suministro suficiente hacia el feto.

Notch Diastólico

Conocido también como muesca protodiastólica, representa una señal observada mediante ultrasonido Doppler que puede señalar problemas circulatorios hacia el útero durante gestación. (39) Este fenómeno aparece como interrupciones tardías dentro del patrón diastólico arterial y podría estar relacionado a eventuales complicaciones como preeclampsia.

En condiciones normales durante los embarazos sanos, se espera observar flujos continuos sin alteraciones significativas; sin embargo, algunas veces pueden surgir estas muescas bien identificables entre semanas 20 a 24 usando ultrasonidos Doppler demandando seguimiento adicional ante posibles riesgos asociados a complicaciones mayores posteriores.

Figura 4. USG de arterias uterinas con notch



Fabian Serrano Buendía, Ultrasonografía Médica, 2020

7.4.4. FACTORES ANGIOGENICOS

Se han sugerido una variedad de etologías probables de la preeclampsia, sin embargo, la teoría de mayor relevancia hasta el momento involucra un estado antiangiogénico el cual es supuesto a una remodelación inadecuada de las arterias espirales, con hipoxia, defectos en el proceso de placentación, isquemia placentaria, (40)(41) estrés oxidativo, autoanticuerpos contra el receptor de angiotensina II tipo I, activación de plaquetas y trombina, inflamación intravascular y disfunción endotelial. Tras la aparición de esto ocurre una primera etapa de invasión trofoblástica superficial con inadecuada remodelación de las arterias espirales, y una segunda etapa en la que la disfunción endotelial y el desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos llevan a las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Para que un embarazo se alcance exitosamente se requiere del equilibrio entre factores (40)(42) angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el Factor de crecimiento placentario (PlGF), y factores antiangiogénicos como el Factor soluble del receptor para VEGF o de tirosina quinasa 1 (sFtl-1) y endoglina soluble (sEng). El desequilibrio entre esto genera un estado antiangiogénico que lleva a la preeclampsia, lo que implica que se podría predecir la enfermedad con biomarcadores que demuestren tal desbalance previamente.

Existe evidencia que comprueba que la pérdida de actividad del Factor de crecimiento placentario (PlGF) junto a concentraciones elevadas del Factor soluble de la tirosina cinasa 1 (sFtl-1) son la base de la enfermedad. (40)(41) La hipoxia y la producción de VEGF estimulan la liberación del Factor soluble de tirosina cinasa 1 (sFlt-1) por las células epiteliales que interviene en la acción angiogénica del Factor de crecimiento placentario (PlGF) y de VEGF al unirse directamente a ellos y evitar que interactúen con sus receptores, así inactiva la angiogénesis y lleva al desarrollo de la disfunción endotelial característica de la preeclampsia.

Tras el análisis de múltiples artículos se puede concluir que es posible que este trastorno se deba a una mala perfusión placentaria resultado de remodelación anormal de las arterias espirales maternas (43) que provoca aumento en los niveles del Factor soluble del receptor de tiroina cinasa 1 (sFtl-1) y disminución de los niveles del factor de crecimiento placentario (PlGF) libre. Esto causa vasoconstricción y daño endotelial que conducen a la manifestación clínica de la preeclampsia. Cabe resaltar que esta es una vía fisiopatológica común para el desarrollo de restricción del crecimiento fetal.

En esta sección se abarca superficialmente la acción que tienen los factores angiogénicos en el proceso de desarrollo placentario y su función tanto proangiogenica y antiangiogenica, y como su análisis y medición es posible durante el primer trimestre de gestación sin embargo su función se describirá más a fondo en los siguientes capítulos.

7.5 FACTORES ANGIOGENICOS

La angiogénesis es el crecimiento de vasos sanguíneos a partir de la vasculatura existente. (43)(44) Ocurre a lo largo de la vida, tanto en la salud como en la enfermedad, comenzando en el útero y continuando hasta la vejez. Ningún tejido metabólicamente activo del cuerpo se encuentra a más de unos pocos cientos de micrómetros de un capilar sanguíneo, que se forma mediante el proceso de angiogénesis. Los capilares son necesarios en todos los tejidos para el intercambio por difusión de nutrientes y metabolitos.

Los cambios en la actividad metabólica provocan cambios proporcionales en la angiogénesis y, por consiguiente, en la capilaridad. (45)(46) El oxígeno desempeña un papel fundamental en esta regulación. Los factores hemodinámicos son cruciales para la supervivencia de las redes vasculares y para las adaptaciones estructurales de las paredes vasculares. Los factores angiogénicos son moléculas, principalmente proteínas, que estimulan o regulan el proceso de angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya existentes. Este proceso es esencial durante el desarrollo embrionario y en la generación de tejidos.

7.5.1. PRODUCCION DE LOS FACTORES ANGIOGENICOS

Durante el desarrollo fetal, la placenta humana experimenta altos niveles de angiogénesis y vasculogénesis. Además, la placenta en desarrollo experimenta un proceso de mimetismo vascular, denominado pseudovasculogénesis, a medida que los citotrofoblastos pasan de un fenotipo epitelial a uno endotelial. (45) La iniciación, la maduración y el mantenimiento de la vasculatura placentaria son cruciales. Su ausencia puede conducir a resultados obstétricos adversos, como la preeclampsia o la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU).

La placenta es un órgano extraordinario, ya que permite el desarrollo fetal en un entorno materno protector. Desempeña una impresionante variedad de funciones, desde anclar el concepto y evitar su rechazo por el sistema inmunitario materno hasta proporcionar un intercambio crucial de gases, nutrientes y productos de desecho. (46) La placenta es un órgano altamente vascularizado, que contiene vasos sanguíneos maternos y fetales. La formación, maduración y mantenimiento de la vasculatura placentaria son de vital importancia. Durante el desarrollo embrionario, el blastocisto se separa en una capa celular externa polarizada denominada trofectodermo, que da lugar a los trofoblastos extraembrionarios (las células epiteliales especializadas de la placenta) y a la masa celular interna no polarizada que forma el embrión propiamente dicho.

La implantación del blastocisto implica una interacción compleja entre los trofoblastos y las células maternas, que implica la invasión de los trofoblastos a través de la pared uterina para finalmente formar la placenta. Los trofoblastos invasores dan lugar a las vellosidades placentarias, la unidad estructural de la placenta. Además, la invasión del trofoblasto crea terminaciones abiertas en los vasos maternos que conducen a la liberación de sangre materna en el espacio intervelloso. Las vellosidades placentarias contienen una capa interna de citotrofoblastos mononucleares y una capa externa de citoplasma multinucleado continúo denominado sinciciotrofoblastos.

Es en los espacios que rodean estas estructuras que la sangre materna baña las vellosidades fetales. (45) Alrededor del día 13, se pueden encontrar los primeros brotes de trofoblasto que sobresalen hacia el espacio intervelloso formando las primeras vellosidades primarias. Poco después, el mesodermo extraembrionario penetra en las vellosidades primarias transformándolas en vellosidades secundarias. Los primeros capilares fetales se pueden observar dentro de este mesénquima que conduce a la formación de vellosidades terciarias.

El crecimiento y la diferenciación continuos del trofoblasto conducen a la ramificación de las vellosidades y a la conformación del laberinto placentario, donde se produce el intercambio de oxígeno y nutrientes entre el feto y la madre. Las ramificaciones de los árboles vellosos pueden subdividirse en segmentos según su calibre, características del estroma, estructura vascular y apariencia durante el embarazo, vellosidades intermedias inmaduras, pedunculadas, intermedias maduras y terminales.

Aún sabemos muy poco sobre los detalles del programa genético necesario para modelar la vasculatura en desarrollo en la placenta. Se han propuesto varios candidatos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las angiopoyetinas, el factor de crecimiento placentario (PlGF), el factor de crecimiento básico de fibroblastos y el factor de crecimiento transformante β, entre otros. Entre estos, el VEGF y sus dos receptores, Flt-1 y Flk-1/KDR, han demostrado ser reguladores cruciales del crecimiento fisiológico y patológico de los vasos sanguíneos y, junto con la familia de las angiopoyetinas, han sido los más estudiados durante el desarrollo placentario.

Los miembros de la familia VEGF incluyen VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF.(46) Hay tres receptores de la familia VEGF, conocidos como Flt-1, KDR y Flt-4, así como una forma soluble de Flt-1 (sFlt-1, también denominada sVEGFR1), que se genera por procesamiento alternativo de ARNm y carece del dominio transmembrana y del dominio citoplasmático VEGF-A, B y PLGF se unen a Flt-1, VEGF-A se une a KDR y VEGF-C y D se unen a Flt-4.

PlGF y VEGF también se unen a sFlt-1, lo que los secuestra para que no actúen sobre sus receptores de membrana cognados. VEGF se expresa en gran medida en la placenta humana temprana. Según estudios inmunohistoquímicos y de hibridación in situ, el trofoblasto velloso y las células de Hofbauer son la principal fuente de esta citocina. Su receptor cognado KDR está presente en las células endoteliales o células mesenquimales a partir de las cuales se diferencian las células endoteliales.

Además, se ha demostrado que las células del trofoblasto del primer trimestre y las células de Hofbauer secretan VEGF in vitro. Se detectó Flt-1 en los lúmenes vasculares primitivos y en los cordones celulares angiogénicos. Esto sugiere que los pasos iniciales necesarios para construir la red vascular primaria están mediados por la familia VEGF de forma paracrina. Estudios inmunohistoquímicos sobre los patrones de expresión de VEGF, PlGF y sus receptores en la placenta, así como los niveles séricos maternos durante el embarazo, sugieren un papel importante en la angiogénesis vellosa. La expresión de VEGF y KDR disminuye a medida que avanza el embarazo aumenta moderadamente pero menos que el peso placentario.

Por el contrario, la expresión de Flt-1 y PlGF aumenta hacia el término. (45)(46) Los niveles séricos maternos de VEGF libre disminuyen a medida que avanza el embarazo y los niveles de sFlt-1 aumentan a las 33-36 semanas. Las concentraciones de PlGF aumentan durante el embarazo, aumentando notablemente a las 28-32 semanas. Una expresión decreciente de VEGF y KDR, pero una expresión creciente de PLGF, se han correlacionado con un cambio de angiogénesis ramificada a no ramificada en el desarrollo de la angioarquitectura vellosa placentaria. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de que el equilibrio entre VEGF, PlGF y sus receptores determina en cierta medida la geometría del lecho vascular velloso.

VEGF es un inductor importante conocido de la angiogénesis ramificada. PlGF se expresa en la placenta normal. Se ha demostrado que el PlGF es proangiogénico, pero también inhibe la angiogénesis ramificada en algunos casos. Además, puede regular otras actividades, como las de las células asesinas naturales deciduales sFlt-1 se une al VEGF y al PlGF, por lo que puede inhibir su actividad. Además, sFlt-1 participa en la guía local de los brotes de vasos sanguíneos nacientes y, por lo tanto, podría regular directamente la formación de vasos placentarios.

La maduración de los tubos endoteliales primitivos en vasos sanguíneos maduros requiere el reclutamiento de células mesenquimales circundantes y su diferenciación en células musculares lisas vasculares y pericitos. Este proceso está mediado en gran medida por las angiopoyetinas y sus receptores Tie-2, PDGF y TGF-β. En tejidos placentarios humanos, se ha detectado la expresión de Ang-1, Ang-2, Tie-1 y Tie-2 tanto a nivel de proteína como de ARNm.

El ARNm de Ang-1 aumenta con la gestación, mientras que Ang-2 disminuye. Ang-1 y Ang-2 se han localizado principalmente en el trofoblasto, mientras que se observó inmunorreactividad moderada a débil en las células endoteliales. (46) Se ha demostrado que Tie-1 y Tie-2 se expresan en el trofoblasto y las células endoteliales Las células de Hofbauer expresan Ang-2, Tie-1 y Tie-2. En la placenta temprana, Ang-1 mostró inmunorreactividad en las células endoteliales de los vasos dentro de las vellosidades intermedias inmaduras y ninguna inmunorreactividad en los cordones de células angiogénicas de las vellosidades mesenquimales.

A términos se localizaron Ang-1 en los tejidos perivasculares circundantes de las vellosidades madre. En humanos se informaron una expresión creciente de Tie-2 en el endotelio paralelo a la maduración vascular. Esto es consistente con el papel de Ang-1/Tie-2 como agente estabilizador y de maduración vascular.

Además, los altos niveles de Ang-2 en etapas tempranas podrían prevenir la estabilización de los vasos recién formados, permitiendo así que los vasos placentarios permanezcan en un estado plástico para que puedan responder a la señal de brotación de VEGF, promoviendo así la angiogénesis ramificada. (45) Los informes sobre la localización de las angiopoyetinas y sus receptores en el momento de la vasculogénesis y las etapas iniciales de la angiogénesis (es decir, en los cordones de células angiogénicas), plantean la posibilidad de que este sistema de señalización también pueda regular los pasos iniciales de la formación de vasos en la placenta.

La localización de los receptores de las familias VEGF y angiopoyetina en el trofoblasto sugiere que, además de la regulación del desarrollo vascular, también pueden regular la función del trofoblasto. Tie-1 y Tie-2 se expresan en el trofoblasto velloso, y se ha demostrado que Ang-2 mejora la síntesis de ADN del trofoblasto y la liberación de NO, mientras que Ang-1 actúa como un potente factor quimiotáctico del trofoblasto. La expresión del ARNm de Ang-1 por las células deciduales sugiere que pueden actuar como un quimioatrayente para promover la migración del citotrofoblasto extravelloso.

Además, la alta expresión de Ang-2 en la gestación temprana la convierte en un posible factor contribuyente para la inducción de la transformación vascular materna, ya que desestabiliza la vasculatura. (44) De hecho, Ang-2 se ha localizado en las células del trofoblasto, mientras que Tie-2 se expresa en el endotelio materno, lo que indica un mecanismo paracrino para la remodelación vascular.

Las células deciduales también expresan VEGF mientras que los citotrofoblastos invasores expresan tanto VEGF como Flt-1. Las fases iniciales de la diferenciación extravellosa del citotrofoblasto tienen lugar dentro de columnas de células del trofoblasto que se forman en la parte superior de las vellosidades ancladas a la decidua materna. Se demostró que Flt-1, KDR, Tie-1 y Tie-2 se expresan en estas columnas y presentan un patrón de expresión diferencial a lo largo de la columna.

En condiciones in vitro, el VEGF-A induce la invasión del citotrofoblasto, un efecto que se bloquea mediante la adición de sFlt-1. (46) Otros sistemas de señalización implicados en la maduración vascular son el PDGF y su receptor (PDGFR-β) y la superfamilia TGF-β. El PDGF tiene funciones esenciales en la estabilización de los vasos sanguíneos nacientes mediante el reclutamiento de progenitores mesenquimales positivos para PDGFR-β. En conjunto, estos resultados sugieren que el PDGF y su receptor también pueden ser importantes en la maduración vascular placentaria.

Los modelos knockout de miembros de la familia TGF-β muestran un desarrollo vascular anormal y muchos son letales en el embrión. Si bien se han descrito anomalías en la vasculatura placentaria los mecanismos de regulación del desarrollo vascular placentario humano por parte de los miembros de la familia TGF-β aún no se han dilucidado.

Curiosamente, se ha demostrado que los factores de crecimiento y las hormonas específicos del embarazo, como la gonadotropina coriónica humana y la alfa-fetoproteína, y el factor de crecimiento similar a la insulina II (IGF-II), son proangiogénicos y, por lo tanto, también pueden desempeñar un papel en el desarrollo vascular placentario.

En resumen, los factores angiogénicos son importantes no solo para el desarrollo vascular placentario, sino también para otros aspectos de la placentación, como la regulación del crecimiento y la diferenciación del trofoblasto. Cabe destacar que la formación de vasos sanguíneos puede regular el desarrollo placentario y viceversa a través de diversos sistemas de señalización. En este sentido, estudios en ratones indican que existe una interacción compleja entre el trofoblasto y el desarrollo de su vasculatura fetal asociada.

La caracterización de las proteínas antiangiogénicas en la placenta, en contraste con las proteínas proangiogénicas, parece haber recibido mucha menos atención. Una proteína antiangiogénica importante producida por la placenta que recientemente se ha estudiado ampliamente es sFlt-1, un inhibidor endógeno de VEGF que, junto con la endoglina soluble (sEng), un inhibidor endógeno de TGF-β, ha demostrado desempeñar un papel importante en la patogénesis de la preeclampsia.

La placenta humana es, por lo tanto, una rica fuente de sustancias angiogénicas y estas pueden desempeñar un papel importante no solo en la regulación de la formación de los vasos placentarios, sino también, cuando se liberan a la circulación, desempeñan un papel en la adaptación vascular materna al embarazo. (45)(46)

7.5.2. UTILIDAD DIAGNOSTICA

Las recientes actualizaciones y el reconocimiento de los factores angiogénicos han marcado un avance significativo en la comprensión de la fisiopatología de la preeclampsia (PE). (43)(47) Se ha evidenciado que las mujeres con PE presentan una mayor expresión placentaria de la isoforma soluble tirosina cinasa 1 (sFlt-1) y una disminución en los niveles del factor de crecimiento placentario (PlGF) así como del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Adicionalmente, se ha observado que las concentraciones sanguíneas periféricas de sFlt-1 están elevadas mientras que las correspondientes a PlGF son más bajas entre estas pacientes. Esta alteración muestra una correlación tipo dosis-respuesta con respecto a la gravedad clínica: cuanto mayores son las desregulaciones tanto en expresión placentaria como en concentraciones circulantes, más severa es la presentación clínica.

El VEGF, PlGF y sFlt-1 actúan como factores angiogénicos y antiangiogénicos esenciales para procesos fisiológicos y patológicos relacionados con el desarrollo vascular. La interacción entre VEGF, PlGF altamente homólogos estructuralmente e sus respectivos receptores guía señales transmembranales relacionadas con angiogénesis. Sin embargo, durante el embarazo se produce una variante soluble alternativa del receptor VEGFR-1 (sVEGFR-1 o sFlt-1), que alunirse a los VEGFs circulación inhibe su señalización mediada por receptores celulares membranales; esto resulta en efectos antiangiogénicos significativos cuando hay elevadas concentraciones sistémicas.

7.5.3. SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE FACTORES ANGIOGENICOS

Los factores angiogénicos representan puntos de corte diagnósticos para la preeclampsia, la capacidad de los factores angiogénicos y antiangiogénicos, más notablemente la proporción sFlt-1 a PlGF, para ayudar en la predicción y diagnóstico de PE se ha demostrado en adelante en múltiples estudios clínicos. (48) Se pudo demostrar que la proporción de sFlt-1 y PlGF es útil para predecir y diagnosticar PE. Durante la última década, se evaluaron diferentes ensayos automatizados para sFlt-1 y PlGF y se determinaron los puntos de corte clínicos. Se demostro que la proporción sFlt-1 a PlGF en el punto de corte de 85 puede detectar PE a <34 0/7 semanas de gestación con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97%.

Se evaluó un punto de corte de dos fases para diagnosticar PE, con un punto de corte inferior de 33 para toda la fase gestacional después de 20 semanas y un punto de corte superior de 85 para <34 semanas y 110 para ≥34 semanas. (43)(48) Este punto de corte de dos fases resulta en una sensibilidad de hasta el 88% y una especificidad de hasta el 99,5%. En los últimos años, la relación sFlt-1 a PlGF se ha establecido en la rutina obstétrica en Alemania y Europa. En hospitales y clínicas ambulatorias, la relación sFlt-1 a PlGF es un parámetro de rutina diaria y los resultados están disponibles dentro de las 24 horas. El uso de los factores angiogénicos y antiangiogénicos se fomenta en la guía de las sociedades de obstetricia y ginecología de habla alemana para predecir y diagnosticar la enfermedad en mujeres con alto riesgo.

Representan también puntos de corte predictivos para la preeclampsia, se ha evaluado si la relación sFlt-1 a PlGF puede confirmar o descartar la PE en mujeres con sospecha de PE entre las 24.7 y las 36.7 semanas de gestación. (48) Cuando se estudia en pacientes que presentaban hipertensión de nueva aparición o proteinuria de nueva aparición o uno o más signos y síntomas indicativos de PE, o un Doppler patológico de la arteria uterina con índice de resistencia de las arterias uterinas <percentil 95 o muesca uterina bilateral.

El criterio principal de valoración fue demostrar que las proporciones bajas de sFlt-1 y PlGF predicen la ausencia de PE, eclampsia o hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y un síndrome de bajo recuento plaquetario (HELLP) dentro de 1 semana de la visita basal y que las proporciones altas de sFlt-1 y PlGF predicen el diagnóstico de PE, eclampsia o síndrome HELLP dentro de las 4 semanas de la visita basal. Los objetivos secundarios incluyeron el uso de la proporción sFlt-1 a PlGF para predecir resultados adversos maternos y fetales relacionados con PE; la correlación de la dinámica de la proporción con el diagnóstico y la gravedad de PE, eclampsia o síndrome HELLP; y la correlación de la proporción sFlt-1 a PlGF con el parto prematuro y el tiempo hasta el parto.

En estudios que se han diseñado para derivar y validar un modelo de predicción basado en el punto de corte para cada afirmación de predicción (descarte de 1 semana o regla de 4 semanas) en un enfoque de 2 pasos. Se ha derivado un valor de corte, el valor de corte obtenido ha sido de 38. Una relación sFlt-1/PlGF ≤38 tuvo un valor predictivo negativo (VPN) del 99,3 % (intervalo de confianza (IC) del 95 %, 97,9-99,9) para descartar la EP en mujeres con signos y síntomas de la enfermedad. Hasta 4 semanas después de la prueba, el alto VPN de este valor de corte prevaleció, con un 97,9 %, 95,7 % y 94,3 % a las 2, 3 y 4 semanas, respectivamente.

El VPP de una relación sFlt-1 a PlGF >38 para descartar EP en las siguientes 4 semanas fue del 36,7 % (IC del 95 %, 28,4-45,7), lo que corresponde a una sensibilidad del 66,2 % (IC del 95 %, 54,0-77,0) y una especificidad del 83,1 % (IC del 95 %, 79,4-86,3). Por lo tanto, estos estudios han demostrado que la relación sFlt-1 a PlGF puede descartar la enfermedad durante 1 semana en mujeres que presentan un alto riesgo con un VPN alto. Una relación sFlt-1 a PlGF de 38 o más es indicativa del desarrollo de EP en las siguientes 4 semanas, con un VPP del 36,7 %.

7.5.4. FACTORES ANGIOGENICOS EXISTENTES.

- **Proteína plasmática A asociada al embarazo.**

Esta es producida por el trofoblasto y secretada al suero materno donde circula como un complejo heterotetramérico, junto con las dos subunidades de la proforma de la proteína básica secretada principalmente por el eosinófilo. (49) Desempeña un papel en el control autocrino y paracrino de la invasión trofoblástica hasta la decidua. Algunos estudios han demostrado, en pacientes que posteriormente desarrollan PE, una disminución de las concentraciones de proteína plasmática A asociada al embarazo en principio del segundo trimestre y en comparación con las gestantes que no la desarrollaron.

Sin embargo, en el tercer trimestre su concentración es mayor en gestantes con PE respecto a las que no presentan dicha patología. Esta determinación tiene una sensibilidad bastante baja y una tasa de falsos positivos elevada debido a que las concentraciones de proteína plasmática A asociada al embarazo son irregulares, ya que también se han encontrado estos cambios en diferentes patologías durante el embarazo.

- **Forma soluble de la tirosina cinasa 1 (sFlt-1).**

Es el receptor del factor de crecimiento vascular y factor de crecimiento placentario (PIGF) y al unirse a ellos impide su funcionamiento adecuado que culmina con disfunción endotelial. (48)(49) El efecto de la sFlt-1 ya ha sido observado en estadios preclínicos de pacientes con PE, en los que existe un aumento de las concentraciones de sFlt-1 y disminución de las concentraciones libres de factor de crecimiento endotelial vascular y PIGF3. La sFlt-1 se eleva a las 4 o 5 semanas antes del inicio de los síntomas; se ha correlacionado con la PE por la presencia de disfunción endotelial que causa hipoxia placentaria.

- **Endoglina soluble.**

Es un correceptor de los factores de crecimiento transformantes beta) y se expresa en forma importante en las membranas de las células endoteliales y el sincitiotrofoblasto. (49) Es un marcador antiangiogénico como sFlt-1. Las concentraciones de endoglina soluble están elevadas en los sueros de las mujeres preeclámpticas y se ha correlacionado con la severidad de la enfermedad en las semanas 17-20.

- **Proteína placentaria 13.**

Dímero de 32 KDa expresado por el sincitiotrofoblasto y unido a las proteínas de la matriz extracelular entre el endometrio y la placenta. (47)(49) Se sospecha que está involucrada en la implantación placentaria, remodelación de la vasculatura materna y en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria. Se han demostrado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán coagulación intravascular y PE, comparadas con las de los controles. El primer trimestre de gestación se considera el momento óptimo para la determinación de proteína placentaria 13, debido a que se le ha otorgado en este periodo la mayor capacidad predictiva.

- **Inhibina A.**

Glucoproteína dimérica, parte de la familia de los factores de crecimiento transformantes beta y sintetizada por múltiples tejidos, aunque durante el embarazo su principal fuente de producción es la placenta. (49) En el embarazo normal, las concentraciones de esta hormona se elevan en el tercer trimestre mientras que las concentraciones alcanzan 10 veces más su valor en mujeres preeclámpticas en comparación con los controles. Los estudios que han utilizado inhibina A durante el primer trimestre han mostrado un bajo valor predictivo.

- **La interleucina-6 (IL-6) y La interleucina-16 (IL-16).**

IL-6 es una citocina proinflamatoria, que consta de 184 aminoácidos producidos por varios tipos de células linfoides y no linfoides. (49) La IL-6 desempeña un papel central en la hematopoyesis, el mecanismo de defensa del huésped, las reacciones de fase aguda y la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria. La síntesis de IL-6 está regulada en parte por prooxidantes y antioxidantes. La IL-16 es una citocina anteriormente llamada factor quimiotáctico de linfocito porque podría atraer a las células T activadas. Puede ser sintetizada tanto por células inmunes como no inmunes, células epiteliales, mastocitos, células dendríticas, monocitos, problastos, células B y células CD8+.

La IL-16 puede iniciar y amplificar una respuesta inflamatoria liberando moléculas de señales celulares que se unen a su receptor CD4 en células T CD4+. Se ha visto correlación de ambas interleucinas con la PE, ya que son unas citocinas con acción potente sobre el endotelio vascular que induce alteración estructural y funcional en estas pacientes susceptibles, incluyendo daño oxidativo, llevando a alteraciones en la integridad y tono vascular.

- **ICAM Y VCAM**.

Son moléculas de adhesión endoteliales que pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles en suero pueden reflejar su expresión en la superficie endotelial como una manifestación directa de los cambios vasculares. La respuesta inflamatoria aguda es un importante componente en la patogenia del daño miocárdico durante el síndrome coronario agudo y la disfunción endotelial está especial mente relacionada con el reclutamiento de los leucocitos durante la formación de una lesión aterosclerótica vas cular.

- **Factor de Crecimiento Placentario PlGF.**

Pertenece a la familia de factor de crecimiento vascular. (49)(54) Entre sus funciones se destaca que promueve la viabilidad de las células endoteliales, produce un efecto quimiotáctico sobre los monocitos e interviene en procesos de angiogénesis. Se estudió inicialmente en tejido placentario y más tarde en corazón y en pulmón. Sus concentraciones en gestantes con PE son estadísticamente menores respecto a gestantes que no desarrollan dicha patología.

7.6 FACTOR DE CRECIMIENTO PLACENTARIO

7.6.1. DEFINICION Y GENERALIDADES

El factor de crecimiento placentario (PlGF, por sus siglas en inglés: *Placental Growth Factor*) es una proteína proangiogénica que pertenece a la familia del VEGF (vascular endothelial growth factor). (49) Es producido principalmente por el trofoblasto (las células de la placenta) y cumple un papel crucial en el desarrollo de los vasos sanguíneos placentarios y la adaptación del sistema vascular materno durante el embarazo.

El factor de crecimiento placentario (PlGF) es una glicoproteína dimérica que forma parte de la familia del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Es estructural y funcionalmente similar al VEGF-A, pero tiene funciones específicas en el contexto del embarazo y la angiogénesis placentaria.

Estructura del PlGF:

- El PlGF es un homodímero (dos subunidades idénticas) unidas por puentes disulfuro.
- Cada subunidad tiene aproximadamente 30–35 kDa de peso molecular.
- Comparte una homología estructural significativa con el VEGF-A (50% de aminoácidos similares).

- Posee una región de unión a receptores (dominio VEGF-homólogo) que le permite interactuar con receptores específicos.[4]

Isoformas del PlGF:

Existen múltiples isoformas del PlGF generadas por splicing alternativo del gen PGF, (50) localizado en el cromosoma 14q24 en humanos. Las isoformas más conocidas son:

- PlGF-1: forma soluble, no se une a la matriz extracelular.
- PlGF-2: contiene un dominio que le permite unirse a la heparina y a la matriz extracelular, por lo tanto, tiene efectos locales más potentes.
- PlGF-3 y PlGF-4: menos estudiadas, se expresan en menor cantidad.

Receptores del PlGF:

PlGF se une principalmente al receptor:

- VEGFR-1 (Flt-1)

Este receptor se expresa en células endoteliales, monocitos y trofoblastos y su activación promueve angiogénesis y migración celular.

También puede verse influido por:

- sFlt-1 (forma soluble del VEGFR-1), que actúa como inhibidor al unirse al PlGF y evitar que active sus receptores.

7.6.2. ACCION EN EL PROCESO DE PLACENTACION

El factor de crecimiento placentario es proangiogénico ya que mejora la actividad de VEGF al unirse competitivamente al receptor VEGFR-1, permitiendo que VEGF se una luego a VEGFR-2 que tiene una actividad tirosina quinasa más fuerte. (50) Sin embargo, PlGF también ejerce su efecto a través de otros mecanismos como la transfosforilación intermolecular de VEGFR-2 después de la activación de VEGFR-1,

que amplifica la respuesta de VEGFR-2 a la unión de VEGF. Además, PlGF forma un heterodímero con VEGF, que puede tener efectos pro o antiangiogénicos. En la actividad transcripcional del PlGF en el trofoblasto se suprime por la hipoxia y aumenta en un entorno normóxico, lo que indica un mecanismo y una función reguladores específicos en estas células.

El PlGF circulante se eleva considerablemente durante el embarazo, y su origen es la placenta. Es probable que la función del PlGF en la placenta sea promover el desarrollo y la maduración del sistema vascular placentario. En la placenta humana, la expresión de PlGF se corresponde con diferentes etapas del desarrollo placentario, con angiogénesis no ramificada de la circulación fetoplacentaria y maduración de la circulación úteroplacentaria coincidiendo con una mayor expresión de PlGF en etapas posteriores de la gestación.

Evidentemente, el desarrollo de la circulación placentaria está influenciado por PlGF, el efecto de PlGF en el embarazo es específico de la situación. (50)(51) La expresión placentaria de PlGF domina a partir del segundo trimestre cuando la circulación útero-placentaria está avanzando, con la remodelación de las arterias espirales miometriales en una segunda ola de invasión que comienza en las semanas 16-18 de gestación. Sin embargo, ha habido informes contradictorios en cuanto a si PlGF contribuye a la invasión del trofoblasto.

El trofoblasto desarrolla características invasivas en respuesta al aumento de la tensión de oxígeno y la expresión de PlGF también aumenta con la mejora de la oxigenación placentaria, pero es incierto si estos dos eventos tienen un mecanismo regulador directamente relacionado. La diferenciación de las células asesinas naturales uterinas está influenciada por PlGF y estas células pueden a su vez mediar la invasión del trofoblasto en la decidua.

El PlGF aumenta la proliferación de células trofoblásticas (51). También reduce la apoptosis de estas células cuando estas sufren privación de nutrientes, pero no cuando se exponen a citocinas inflamatorias. Esto puede manifestarse como un aumento de los restos trofoblásticos circulantes, como se observa en casos de preeclampsia (donde a menudo existe deficiencia de PlGF), pero no se conoce con certeza el papel exacto de la reducción de la apoptosis mediada por el PlGF en el desarrollo placentario.

7.6.3 MEDICION Y NIVELES

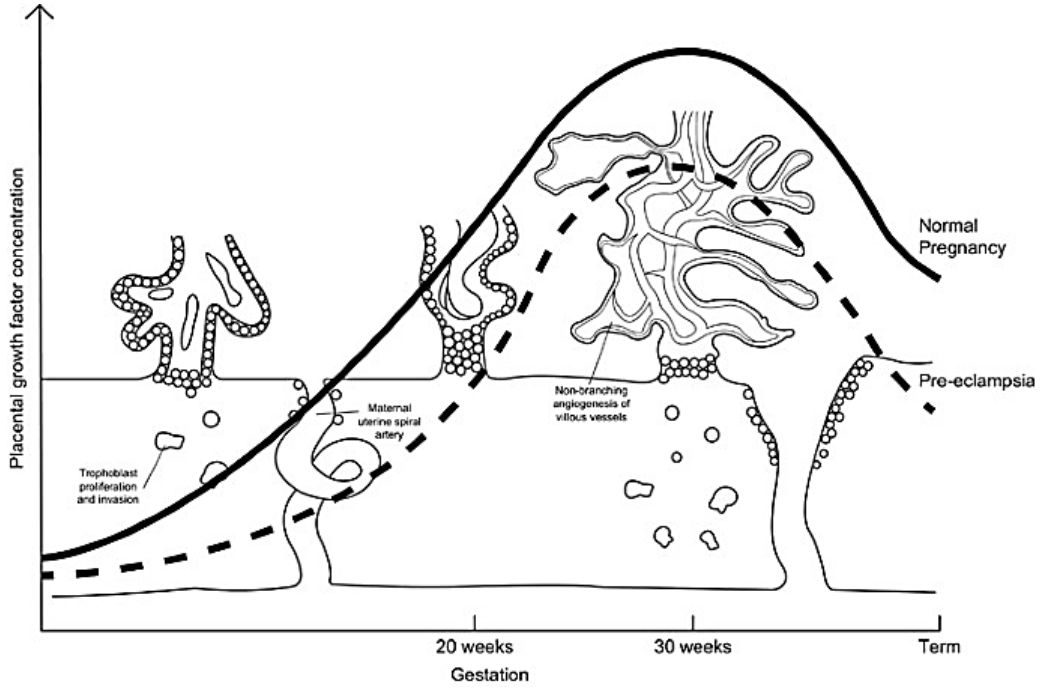
La evaluación se realiza mediante un análisis sanguíneo que utiliza suero materno para obtener resultados generales interpretados como sigue (48)(53):

Valores normales del FIGF y su relación con el embarazo:

- **Normal:** >100 pg/ml, lo cual está asociado con embarazos prolongados y bajo riesgo de complicaciones.
- **Bajo**:12-100 pg/ml, lo que podría sugerir un mayor riesgo de preeclampsia, parto prematuro, restricción del crecimiento fetal entre otras complicaciones.
- **Muy bajo**: <12 pg/ml, relacionado con un aumento significativo del riesgo a complicaciones severas como muerte fetal o parto extremadamente prematuro.

No obstante, es fundamental realizar una interpretación adecuada individualizando cada caso ya que las concentraciones de PlGF tienden a ser bajas durante el primer trimestre en embarazos sin problemas y aumentan desde la semana 11 hasta alcanzar un máximo alrededor de la semana 30 antes de descender nuevamente. Este comportamiento contrasta con sFLT-1 cuya concentración aumenta hacia finales del embarazo. Esta variabilidad normal entre los niveles angiogénicos ocurre debido a la reducción en biodisponibilidad del PlGF al interaccionar con sFLT-1. Los valores normales para el PlGF dependen también da etapa gestacional; así mismo, el límite inferior considerado dentro del rango normal (definido como percentil 5) fluctúa entre aproximadamente 141 pg ml cerca de las 30 semanas e incrementando hasta llegar a unos 23 pg ml al término gestacional.

Figura 5. Curva de aumento y disminución del PlGF durante la gesta.



Dr. John R. Barton, Elsevir, 2020

Las concentraciones circulantes del factor de crecimiento placentario (PlGF) aumentan progresivamente a lo largo del embarazo, alcanzando un máximo aproximadamente a las 30 semanas. (53) En casos de preeclampsia, los niveles de PlGF son notablemente más bajos durante toda la gestación. La expresión placentaria de este factor comienza a predominar desde el segundo trimestre, coincidiendo con la formación no ramificada de vasos fetoplacentarios y la maduración del flujo sanguíneo útero-placentario. El PlGF puede desempeñar un papel crucial en facilitar la invasión trofoblástica, estimular su proliferación y disminuir la apoptosis.

7.6.4. VALORES DE REFERENCIA

Se conocen valores dependiendo de la edad gestacional, los cuales se describen a continuación (53)

Tabla 6. Valores de referencia de PlGF

Semanas de Gestación	Valor Encontrado
10 a 14 semanas	29.4 – 183 pg/ml
15 a 19 semanas	65.7 – 203 pg/ml
20 a 23 semanas	125 – 541 pg/ml
24 a 28 semanas	130 – 1,108 pg/ml
29 a 33 semanas	73.3 – 1,208 pg/ml
34 a 36 semanas	62.7 – 972 pg/ml
37 a 40 semanas	52.3 – 659 pg/ml

Elaboración Propia, 2025

7.6.5. PRONOSTICO PARA LA GESTA

Se ha observado que tanto las concentraciones séricas como urinarias de PlGF están disminuidas en mujeres diagnosticadas con preeclampsia y también antes del desarrollo clínico evidente del síndrome. (42)(47) Esta reducción se debe probablemente a una combinación entre menor expresión localizada de PlGF y una mayor unión al sFLT-1 elevado presente en estas pacientes.

Durante las primeras etapas del embarazo, los niveles plasmáticos iniciales muestran ser inferiores en aquellas mujeres que desarrollarán preeclampsia comparados con embarazos sin complicaciones; sin embargo, los niveles correspondientes para sFLT−1 permanecen similares entre ambos grupos indicativos sobre una posible disminución específica en expresiones placentarias. Hacia el final del embarazo hay evidencia clara que establece una relación inversa entre sFLT−1 y PlGF donde incrementos significativos totales (incluyendo formas libres o unidas) se asocian claramente con reducciones marcadas específicas para formas libres activas disponibles.

Esto indica que hacia finales gestacionales es probable encontrar bajas concentraciones circulatorias asociadas principalmente por secuestro debido al aumento significativo relativo al mismo receptor antagonista mencionado anteriormente implicándose así eventos anormales tempranos relacionados además contribuyendo posteriormente resultados adversos durante esta fase tardía vinculada directamente cercanas condiciones patológicas. (47)(48)

El PlGF para la predicción y diagnóstico de la preeclampsia, cabe destacar que a pesar de los intensos esfuerzos de investigación, el diagnóstico y el tratamiento de la preeclampsia se han mantenido sin cambios durante décadas. (52) El reconocimiento de las diferencias en los niveles de factor angiogénico circulante entre embarazos preeclámpticos y normales ha dado lugar a investigaciones para determinar si estos factores pueden identificar a las mujeres que requieren un seguimiento estrecho. Una vez diagnosticado el diagnóstico de preeclampsia, solo la expulsión de la placenta puede aliviar la afección.

En mujeres que desarrollarán preeclampsia, el PlGF es bajo en el primer trimestre, mucho antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente. A pesar de las diferencias entre los grupos, los factores angiogénicos individuales no son útiles para la predicción con PlGF teniendo una sensibilidad del 32% para una tasa de falsos positivos del 5%. Las combinaciones de factores angiogénicos como la relación sFLT-1/PlGF con aspectos de la historia o hallazgos ecográficos para crear herramientas predictivas multifactoriales son prometedoras pero no están ampliamente utilizadas actualmente.

Por ejemplo, el algoritmo predictivo de la Fetal Medicine Foundation a las 11-13 semanas de gestación, que utiliza una combinación de características maternas, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina, PAPP-A y PlGF detecta al 95 y 46% de las mujeres con preeclampsia temprana y tardía, respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 10%. La aplicación de algoritmos

de predicción en subgrupos específicos, como mujeres con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico, puede ser más exitosa debido al mayor riesgo basal de un resultado adverso del embarazo y la importancia potencialmente mayor de los factores angiogénicos en la patogénesis de la enfermedad en estos pacientes.

La utilidad de PlGF y otros factores angiogénicos VEGF y sFLT-1 en la predicción de la preeclampsia probablemente esté limitada por la heterogeneidad de la patología que subyace al espectro de la presentación clínica de la preeclampsia. (52) Las mujeres afectadas varían desde aquellas con enfermedad de inicio temprano y restricción grave del crecimiento intrauterino hasta otras con síntomas leves que se presentan a término. La enfermedad temprana y grave parece estar más fuertemente asociada con placentación anormal y anormalidades en los factores angiogénicos son más pronunciadas en estas pacientes.

Niveles persistentemente bajos de PlGF durante el embarazo y una relación sFLT-1: PlGF anormal identifican un subconjunto de mujeres con una presentación temprana y más grave de la enfermedad. El uso de factores angiogénicos puede estar en la categorización de pacientes preeclámpticas para permitir una investigación más dirigida específica a subtipos de preeclampsia.

En mujeres con sospecha de preeclampsia, pero que aún no cumplen los criterios de diagnóstico, la relación sFLT-1/PlGF o el PlGF plasmático solo es útil como una prueba de descarte con un alto valor predictivo negativo. El PlGF plasmático materno menor al percentil 5 para la gestación en el momento de la presentación tuvo un mejor desempeño que una combinación de 5 factores de parámetros clínicos comúnmente utilizados (presión arterial sistólica y diastólica, alanina transferasa, ácido úrico y proteinuria en tira reactiva) (área ROC 0,87 vs 0,70 P <0,001) en el diagnóstico de mujeres con preeclampsia que requieren parto dentro de las 2 semanas.

La sensibilidad del PlGF bajo fue más alta para el parto de un bebé pequeño para la edad gestacional, lo que respalda aún más la observación de que el PlGF bajo refleja enfermedad placentaria. (47)(52) Los análisis de costo-beneficio de estas pruebas sugieren que las pruebas de factor angiogénico serán útiles para determinar la asignación adecuada de recursos, al permitir una menor frecuencia de observación de las mujeres con bajo riesgo de desarrollar preeclampsia. La relación sFLT-1/PlGF también es útil para distinguir a las pacientes con preeclampsia de aquellas con afecciones similares, como la glomerulonefritis.

7.7 FORMA SOLUBLE DE LA TIROSINA QUINASA

7.7.1. DEFINICION Y GENERALIADES

La forma soluble de tirosina quinasa 1 (sFlt-1) es una proteína que actúa como un receptor soluble del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PlGF). (49) Es una variante de empalme no transmembrana del receptor 1 del VEGF (Flt-1) y se une a estos factores de crecimiento, inhibiendo su actividad biológica al impedir su unión a los receptores transmembrana.

La forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) es una isoforma truncada del receptor de membrana VEGFR-1 (también llamado Flt-1). Esta forma soluble carece del dominio intracelular tirosina quinasa que permite la señalización celular, pero retiene la capacidad de unirse a los factores angiogénicos, como VEGF-A, VEGF-B y PlGF, en la circulación. Se unen a VEGF y PlGF y no permite la señalización dentro de la célula.

Estructura del sFlt-1

- El gen FLT1 (localizado en el cromosoma 13q12) codifica varias isoformas del receptor Flt-1 mediante splicing alternativo.
- En el caso de sFlt-1, se produce una forma alternativamente empalmada que incluye los dominios extracelulares (responsables de la unión a ligandos) pero excluye los dominios transmembrana e intracelular.

Importancia clinica:

- En condiciones normales, sFlt-1 aumenta progresivamente durante el embarazo.
- En preeclampsia, se produce un aumento brusco y excesivo de sFlt-1, lo que: Reduce la biodisponibilidad de PlGF y VEGF, provoca disfunción endotelial. Y contribuye a la hipertensión y daño renal en la madre. (50)

7.7.2 ACCION EN EL PROCESO DE PLACENTACION

El receptor soluble, tirosina quinasa soluble similar a fms (sFlt1) actúa como un antagonista de VEGF y factor de crecimiento placentario al unirse y secuestrar estos factores de crecimiento de la interacción con sus receptores Flt1 y Flk1. (50) También demostraron que la concentración circulante de sFlt1 era sorprendentemente elevada en el embarazo y aún más en la preeclampsia. Además, sobreexpresar este receptor en ratas resultó en un síndrome similar a la preeclampsia. Posteriormente, se encontró que sFlt1 aumentaba semanas antes de la preeclampsia clínicamente evidente, lo que respalda un papel en la patogénesis y aumenta la esperanza de un predictor de la preeclampsia.

Descubrieron que el transcrito se expresaba con mayor abundancia en la placenta, en el sinciciotrofoblasto y el citotrofoblasto, confirmaron que el transcrito sFlt1-e15 es una proteína secretada y está regulada por la hipoxia en las células del trofoblasto. (51) Ambos hallazgos son relevantes para un papel en la preeclampsia en la que la placenta está mal perfundida y oxigenada y en la que sFlt1, medido por un anticuerpo que reconocería cualquiera de las variantes de sFlt1, aumenta notablemente en la circulación. Hay abundante evidencia de que sFlt1 está elevado en la preeclampsia y que este aumento está presente antes de la hipertensión y la proteinuria.

Específicamente en el equilibrio entre angiogénesis y antiangiogénesis durante el desarrollo del embarazo. Su producción por parte del trofoblasto placentario modula la disponibilidad de factores proangiogénicos esenciales como VEGF y PlGF.

La función de sFlt-1 en la placentación, se ve relacionada a varios procesos, es un regulador fisiológico del crecimiento vascular (51) ya que, en niveles normales, sFlt-1 ayuda a modular la acción de VEGF y PlGF, evitando una angiogénesis descontrolada en la placenta, actúa como un antagonista natural, capturando esos factores en la circulación y limitando su disponibilidad para los receptores de membrana.

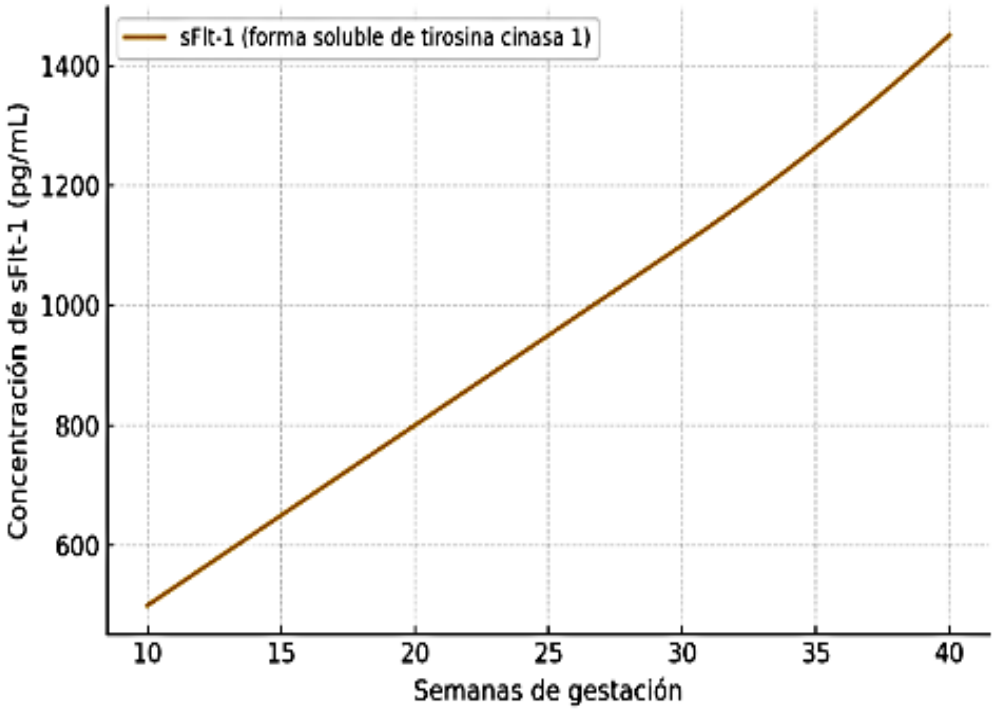
Contribuye al control del equilibrio angiogénico ya que en la placentación temprana, se requiere un equilibrio entre factores proangiogénicos (VEGF, PlGF) y antiangiogénicos (como sFlt-1), este balance permite la remodelación adecuada de las arterias espirales uterinas y la formación controlada de la red vascular placentaria.

Por último sFlt-1 provoca inhibición excesiva en condiciones patológicas cuando los niveles de sFlt-1 están elevados en exceso, como ocurre en preeclampsia se bloquean VEGF y PlGF de forma exagerada y se induce disfunción endotelial materna (hipertensión, proteinuria, daño renal) entonces se compromete la perfusión placentaria, afectando al feto

7.7.3 MEDICION Y NIVELES

Los valores de referencia de la forma soluble de tirosina cinasa 1 (sFlt-1) en sangre materna varían con la edad gestacional. (53) En condiciones normales, los niveles de sFlt-1 aumentan progresivamente durante el embarazo, pero se mantienen dentro de un rango controlado. En trastornos como la preeclampsia, estos niveles se elevan de forma anormal, especialmente en combinación con una disminución del PlGF.

Figura 6. Curva de el sFlt-1 durante el embarazo.



R.Levine, S.E. Maynard, C. Qian, Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia, 2020

Los valores de aproximados de sFlt-1, se aumentan durante la gesta. (53)

Tabla 7. Valores de referencia de SFIT-1

Edad gestacional	Rango normal de sFlt-1
11–14 semanas	100 – 500 pg/mL
15–19 semanas	200 – 1000 pg/mL
20–24 semanas	400 – 2000 pg/mL
25–28 semanas	500 – 3000 pg/mL
29–33 semanas	600 – 5000 pg/mL
34–36 semanas	1000 – 6000 pg/mL
≥37 semanas	2000 – 10,000 pg/mL

Elaboración Propia, 2025

7.7.4. PRONOSTICO PARA LA GESTA

El aumento de la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1) en el embarazo, especialmente en relación con el factor de crecimiento placentario (PlGF), es un biomarcador importante para predecir y diagnosticar la preeclampsia, una condición grave que puede afectar tanto a la madre como al bebé. (53)

El aumento de la forma soluble de tirosina cinasa 1 (sFlt-1) durante el embarazo es un marcador de mal pronóstico obstétrico, especialmente cuando los niveles están elevados en relación con la edad gestacional. Su aumento se asocia a disfunción placentaria, lo que puede afectar tanto a la madre como al feto.

Tabla 8. Pronostico con SFIT-1 elevado

sFlt-1 Elevado	
Riesgo Materno	**Riesgo Fetal**
• Preeclampsia (especialmente forma precoz, antes de las 34 semanas). • Hipertensión gestacional severa. • Síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetopenia). • Complicaciones renales o hepáticas. • Necesidad de parto prematuro inducido para proteger la salud materna.	• Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) por mala perfusión placentaria. • Hipoxia fetal crónica. • Parto pretérmino inducido por deterioro fetal. • Muerte fetal intrauterina (en casos graves y no tratados).

Elaboracion propia, 2025

La Relación entre niveles de sFlt-1 y el pronóstico principal (47)(53) es que niveles ligeramente elevados indican riesgo moderado, se requiere vigilancia estrecha, o niveles moderadamente elevados sumado a un recuento de PlGF bajo se tradude a un alto riesgo de preeclampsia en los próximos 7 a 14 días. Incluso se valora que con niveles muy elevados (>10,000 pg/mL): alta probabilidad de preeclampsia grave o parto en menos de 1 semana, sobre todo si el índice sFlt-1/PlGF es alto.

- **Relacion entre los valores de sFlt-1 y PlGF**

El aumento de los niveles séricos de sFlt-1 y la disminución de los niveles de PlGF, lo que resulta en un aumento de la relación sFlt-1/PlGF, se pueden detectar en la segunda mitad del embarazo en mujeres diagnosticadas no solo con PE sino también con RCIU o muerte fetal, es decir, trastornos relacionados con la placenta. (52)(53) Estas alteraciones son más pronunciadas en la enfermedad de inicio temprano que en la de inicio tardío y se asocian con la gravedad del trastorno clínico.

Las concentraciones plasmáticas de factores angiogénicos/antiangiogénicos son de valor pronóstico en el triage obstétrico, similar al curso clínico de empeoramiento progresivo observado en mujeres con PE de inicio temprano, se pueden encontrar cambios en el perfil angiogénico que conducen a un estado más antiangiogénico. La estimación de la relación sFlt-1/PlGF permite la identificación de mujeres con alto riesgo de parto inminente y resultado materno y neonatal adverso.

Se ha demostrado que los puntos de corte de la razón sFlt-1/PlGF específicos de la edad gestacional de > 85 (20 + 0 a 33 + 6 semanas) y > 110 (34 + 0 semanas hasta el parto) son altamente sugestivos de PE. El mismo estudio identificó un punto de corte de 33 para la exclusión de PE (sensibilidad, 95%; especificidad, 94%). En el estudio PROGNOSIS, se validó un único punto de corte de la razón sFlt-1/PlGF (<38) para descartar de manera confiable la PE en 1 semana (valor predictivo negativo >96%) y descartar la PE (≥38) en 4 semanas (valor predictivo positivo >25%).

De acuerdo con los valores de corte descritos de la relación sFlt-1/PlGF, se deben considerar tres subgrupos posibles de pacientes (53):

- Relación sFlt-1/PlGF < 38: es muy probable que estas mujeres no desarrollen PE durante al menos en una semana
- Relación sFlt-1/PlGF > 85 PE de inicio temprano o > 110 PE de inicio tardío: es muy probable que estas mujeres tengan PE u otra forma de insuficiencia placentaria
- Relación sFlt-1/PlGF 38-85 PE de inicio temprano o 85-110 PE de inicio tardío: estas mujeres no tienen un diagnóstico definitivo de PE, pero es mucho más probable que desarrollen PE dentro de las 4 semanas siguientes.

7.8 MANEJO TEMPRANO DE PREECLAMPSIA

El propósito principal de la realización de pruebas de detección de preeclampsia en las pacientes es poder brindar una vigilancia más cercana, un seguimiento adecuado y al mismo tiempo iniciar medidas que eviten la aparición de esta patología y por ende el posible desarrollo de las complicaciones, se encuentran una serie de recomendaciones como las que se mencionan a continuación.

7.8.1. FARMACOS

- **Ácido Acetilsalicílico**

La aspirina en dosis bajas se ha utilizado durante el embarazo con mayor frecuencia para prevenir o retrasar la aparición de la preeclampsia. (59) La recomendación previa del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), la Sociedad de Medicina Materno-Fetal (SMFM) ha sido la profilaxis con aspirina en dosis bajas de 150 mg/día después de las 12 semanas de gestación en embarazadas con alto riesgo de preeclampsia y la profilaxis con aspirina en dosis bajas en embarazadas con más de un factor de riesgo moderado.

ACOG y SMFM también han proporcionado información más detallada sobre el momento oportuno, recomendando que se inicie la aspirina en dosis bajas entre las 12 y las 28 semanas de gestación (óptimamente antes de las 16 semanas) y se continúe diariamente hasta el parto.

- **Omega-3**

El omega-3 es un ácido graso insaturado que forma parte de la membrana plaquetaria, lo que evita que se adhieran entre sí y, en última instancia, reduce los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares. (60) Otras funciones de los ácidos grasos omega-3 incluyen la reducción del crecimiento de neoplasias, la dilatación de los vasos sanguíneos y la disminución de la presión arterial, la deformación de los glóbulos rojos y la mejora de la circulación sanguínea en los capilares, y el aumento del tiempo de coagulación.

Los omega-3 poseen propiedades antiinflamatorias que pueden disminuir la inflamación crónica y mejorar la función endotelial, reduciendo así la presión arterial. Aumentan la producción de óxido nítrico y contribuyen a mantener la integridad vascular y a reducir el estrés oxidativo, promoviendo la vasodilatación y una mejor salud vascular. Además, los ácidos grasos omega-3 son cruciales para el correcto desarrollo placentario, influyendo en la función del trofoblasto y asegurando un flujo sanguíneo saludable.

Al regular el metabolismo lipídico y modular la producción hormonal, como la prostaglandina relacionada con la salud vascular, los omega-3 pueden ayudar a mitigar los riesgos asociados con la preeclampsia, lo que enfatiza su papel potencial en las recomendaciones dietéticas para mujeres embarazadas. (60) El ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se clasifican como ácidos grasos omega-3. Estos ácidos no pueden ser sintetizados por los seres humanos y deben obtenerse a través de la dieta. Los principales ácidos grasos omega-3 se encuentran en aceites de origen marino, como los extraídos de pescado azul, fitoplancton marino y peces oceánicos.

- **Calcio**

Los suplementos de calcio son ampliamente reconocidos como otro coadyuvante a la aparición de preeclampsia, se han manifestado estudios, y la OMS recomienda un consuma de al menos 2 gramos de calcio al día, especialmente para pacientes con alto riesgo de desarrollo de esta patología y para aquellos lugares donde la ingesta de calcio en la dieta sea mínima.

- **Sulfato de magnesio**

El sulfato de magnesio se utiliza ampliamente para la prevención de convulsiones en la preeclampsia y de convulsiones recurrentes en la eclampsia durante un período prolongado. (54)(58) En comparación con el placebo y otros anticonvulsivos como la fenitoína y el diazepam, el sulfato de magnesio ha demostrado ser más eficaz y presenta menos efectos secundarios. Aunque el mecanismo no se comprende completamente, se han propuesto varias posibles explicaciones.

Es menos probable que esté relacionado con efectos antihipertensivos, ya que la eclampsia no se presenta necesariamente en un estado hipertensivo. En cambio, el sulfato de magnesio puede funcionar como antagonista del calcio e inhibir la liberación de acetilcolina dependiente del calcio. Mientras que el calcio puede inducir vasoespasmo y activar la constricción del músculo liso, el magnesio actúa de forma opuesta. Dado que el vasoespasmo cerebral es un hallazgo común en las convulsiones preeclámpticas, esto podría servir como una explicación plausible para justificar el uso de sulfato de magnesio. Otra hipótesis sugiere que el magnesio funciona como bloqueador de los receptores NMDA y, por lo tanto, previene la entrada de calcio.

En mujeres con preeclampsia o eclampsia severa, el magnesio podría administrarse con una dosis de carga inicial por vía intravenosa o intramuscular, seguida de una infusión de mantenimiento. Para alcanzar la concentración sérica terapéutica de 3,5 a 7 mEq/L (4,2 a 8,4 mg/dL), la dosis de carga recomendada es de 6 g por vía intramuscular, de 2 a 4 g por vía intravenosa a una velocidad de 1 g/min, o una combinación de ambas.

Diferentes guías y estudios pueden sugerir una ligera modificación. Algunos efectos secundarios menores, como sensación de calor, rubor, náuseas y vómitos pueden encontrarse dentro de la ventana terapéutica. Sin embargo, pueden ocurrir eventos adversos graves si se observa hipermagnesemia marcada.

La pérdida del reflejo rotuliano normal puede observarse cuando la concentración sérica de magnesio alcanza de 8 a 10 mEq/L, y podría producirse una depresión respiratoria más devastadora cuando la concentración sérica de magnesio alcanza o supera los 13 mEq/L. Por lo tanto, se debe implementar una monitorización constante del rendimiento neurológico, como la presencia del reflejo rotuliano, el patrón respiratorio y la diuresis, para evitar la toxicidad del magnesio y los efectos adversos graves. Si se detecta un error de dosificación o toxicidad, se podría administrar gluconato de calcio como antídoto.

En general, el uso de sulfato de magnesio en mujeres embarazadas se considera seguro siempre que se realice una vigilancia estrecha. Sus efectos en la prevención de convulsiones han sido alentadores, y las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas son bajas

ANTIHIPERTENSIVOS

La presión arterial desciende al principio de un embarazo normal y luego asciende lentamente hasta los niveles previos al embarazo al término. (17)(54) Por lo tanto, la hipertensión es poco común en la primera mitad del embarazo, pero se presenta en aproximadamente el 10 % de los embarazos después de las 20 semanas. Si no progresa a preeclampsia o hipertensión grave, el pronóstico es similar, o quizás ligeramente peor, al de las mujeres normotensas

La presión arterial elevada es esencial para el diagnóstico de preeclampsia y se asocia con un mayor riesgo cardíaco, vascular y neurológico. Por lo tanto, se deben administrar medicamentos antihipertensivos para controlar la presión arterial. Algunos estudios dividen la hipertensión gestacional en grupos grave y no grave, estableciendo típicamente 160 mmHg como punto de corte para la presión arterial sistémica (PAS).

Si bien la elección del régimen antihipertensivo puede diseñarse de manera individualizada, la mayoría de los médicos están de acuerdo con el inicio de la terapia antihipertensiva cuando la PAS supera los 140 o 160 mmHg o cuando la presión arterial diastólica (PAD) supera los 100 mmHg. (58) El objetivo del tratamiento también difiere entre las diferentes guías; algunas no establecen un objetivo de tratamiento específico, mientras que otras buscan una PAS inferior a 110 mmHg o una PAD inferior a 80 a 90 mmHg.

La mayoría de los antihipertensivos comunes están contraindicados durante el embarazo, por lo que la oferta farmacológica es bastante limitada (54). Actualmente, casi todos los medicamentos aprobados pertenecen a la clase C, incluyendo labetalol, hidralazina, nifedipino, metildopa, diazóxido y el nitroprusiato, relativamente contraindicado. Los tres primeros se utilizan con mayor frecuencia, aunque la FDA no ha aprobado el uso de nifedipino para el tratamiento de la hipertensión

- **Labetalol**

El labetalol puede administrarse por vía intravenosa u oral, siendo la intravenosa la más utilizada en emergencias hipertensivas o afecciones graves. (58) Es un agente bloqueante combinado de los receptores adrenérgicos alfa y beta con mayor potencia sobre el receptor beta. Se utiliza ampliamente como antihipertensivo y tiene la ventaja de ejercer un efecto mínimo sobre la frecuencia y el gasto cardíacos. Los efectos secundarios y los eventos adversos se relacionan principalmente con la influencia sobre el sistema SRAA y el sistema respiratorio. Por lo tanto, se deben considerar otras alternativas para pacientes con asma

.

Cuando se administra en embarazos con preeclampsia, el labetalol también disminuye la proteinuria y las muertes perinatales. Ningún otro medicamento antihipertensivo ha demostrado producir efectos similares. En casos leves, la dosis oral de 200 a 1200 mg al día puede dividirse en dos o tres dosis, según la afección individual. Por otro lado, un bolo intravenoso de 20 mg de labetalol está indicado en casos graves, seguido de una dosis doble en diez minutos.

- **Hidralazina**

La hidralazina es otro medicamento popular de elección, que también viene en formas intravenosas y orales (58). Reduce la presión arterial al actuar como un vasodilatador arteriolar directo. Se han reportado dolor de cabeza, rubor, molestias en el pecho y malestar gastrointestinal con el uso de hidralazina, la toxicidad del fármaco es poco común.

El fármaco es bastante seguro, excepto por la contraindicación en mujeres con enfermedad de la arteria coronaria, ya que el aumento del gasto cardíaco y la demanda de oxígeno pueden ser peligrosos. Sus efectos han sido probados, pero puede ser menos eficaz que otros fármacos antihipertensivos como el labetalol y el nifedipino, y algunos lo perciben como una opción de segunda línea en lugar de una opción de primera línea. Prefiriéndose solamente como medicamento de rescate IV

- **Nifedipina**

La nifedipina es un fármaco oral seguro y eficaz para reducir la presión arterial en pacientes con preeclampsia. (17)(58) Sus ventajas incluyen su costo relativamente bajo y mayor accesibilidad. Este medicamento funciona como un bloqueador de los canales de calcio con un rápido efecto vasodilatador, pero se asocia con pocos eventos adversos y un bajo riesgo de hipotensión. Cefalea, sofocos y palpitaciones son las molestias más frecuentes. Su efecto relajante simultáneo sobre el miometrio también la convierte en un fármaco tocolítico comúnmente utilizado para evitar el parto prematuro. Generalmente se inicia con una dosis de 10 mg y puede repetirse posteriormente.

7.8.2. INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

La preeclampsia es una afección específica del embarazo que, en ciertas circunstancias, requiere el parto o la interrupción del mismo. (56) A veces se plantea el dilema entre la conducta expectante y el parto, especialmente cuando la paciente no ha llegado a término. Por lo tanto, el momento del parto en pacientes con preeclampsia ha suscitado un intenso debate.

Lucy C Chappell et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con preeclampsia prematura tardía para evaluar este problema. Se incluyó a un total de 901 embarazadas con preeclampsia, desde EG 34 semanas hasta menos de EG 37 semanas, y se asignaron aleatoriamente a conducta expectante o parto programado de forma equitativa. El parto programado se inició dentro de las 48 h posteriores a la aleatorización para permitir el uso de corticosteroides si era necesario, y se priorizó la inducción del parto a menos que existiera una indicación de cesárea.

Los resultados maternos incluyeron hipertensión grave, déficits, alteraciones de diferentes órganos, desprendimiento de placenta y muerte materna. Los resultados perinatales fueron una combinación de estancias en la UCIN, muertes neonatales y desarrollo neurológico posterior. Los hallazgos estadísticos sugirieron una tasa significativamente menor de morbilidad y mortalidad materna, pero más resultados perinatales adversos en el grupo de parto programado.

Sin embargo, la mayor tasa de resultados perinatales adversos se relacionó principalmente con ingresos en la UCIN debido al parto prematuro, y otros resultados neonatales fueron similares a los del grupo de conducta expectante. Los costos médicos totales maternos y neonatales fueron menores en el grupo de parto programado. En conjunto, los resultados sugieren un parto programado en mujeres con preeclampsia prematura tardía, pero el riesgo de mayor ingreso en la UCIN, aunque no se asocia con mayores morbilidades, debe informarse y discutirse con la paciente.

Las estadísticas sugirieren posponer el parto hasta las 37 semanas de EG para obtener mejores resultados fetales, y no existieron complicaciones maternas graves ni sufrimiento fetal. (58) Sin embargo, se debe considerar el parto incluso en pacientes prematuras tempranas una vez que se observen complicaciones maternas graves o deterioro del bienestar fetal. Es importante destacar que el parto sugerido no es equivalente a un parto de emergencia y aún debe permitir un intervalo de 24 horas para la preparación (p. ej., uso de corticosteroides para promover la madurez pulmonar fetal), ya que un parto inmediato a menudo se asocia con mayores riesgos.

Por otro lado, las mujeres que eligen la conducta expectante deben recibir un seguimiento cercano y medicación si es necesario. Por ejemplo, el sulfato de magnesio podría usarse para reducir el riesgo de eclampsia y, más recientemente, se ha sugerido como medicación neuroprotectora para el feto, en particular antes de las 32 semanas de EG.

Según las directrices más actualizadas del ACOG, la elección entre la conducta expectante y el parto rápido debe basarse en la edad gestacional, la condición materna y el bienestar fetal. Aquellas con pruebas prenatales tranquilizadoras, sin signos de parto prematuro y sin características graves de la enfermedad son buenas candidatas para la conducta expectante hasta las 37 semanas de EG.

No hay beneficios en retrasar el parto después. Por el contrario, a aquellas con características potencialmente graves y una condición fetal preocupante se les debe recomendar un parto inmediato. (54)(58) Para las pacientes con preeclampsia grave, el parto temprano indica un equilibrio entre los beneficios fetales y los riesgos maternos, y se debe realizar una discusión exhaustiva entre el equipo médico y la paciente. El parto debe considerarse en cualquier momento cuando la condición materna o fetal se deteriore o se vuelva inestable, independientemente de la edad gestacional. No siempre es necesario un ciclo completo de administración de corticosteroides, especialmente cuando la mujer ha alcanzado el pretérmino tardío (EG ≥ 34 semanas)

7.8.3. GESTIÓN DE FLUIDOS

El manejo de líquidos es importante en mujeres con preeclampsia, ya que son más propensas a la sobrecarga hídrica, lo cual podría provocar edema pulmonar. (56)(57) Sin embargo, hasta la fecha, la investigación sobre una estrategia ideal para el manejo de líquidos ha sido limitada. Los datos actuales no sugieren un régimen óptimo, lo que a su vez impulsa la investigación futura. No obstante, la medicación intravenosa con líquidos es casi inevitable en pacientes hospitalizadas y, por lo tanto, debe administrarse con precaución. Por ejemplo, algunos médicos han sugerido recientemente evitar la precarga de líquidos intravenosos antes de la anestesia epidural o raquídea

7.8.4. MANEJO DE LA DIETA

La dieta y la ingesta de nutrientes pueden influir en el riesgo de preeclampsia, y algunos estudios han buscado la mejor política para el manejo de la dieta. En 2022, BMJ publicó una revisión basada en datos de 2000 a 2021 sobre los efectos de los factores dietéticos, los suplementos nutricionales y el peso materno en la preeclampsia. (54) Algunos hallazgos pueden contradecir la creencia popular; por ejemplo, una dieta baja en sal para prevenir la hipertensión y suplementos antioxidantes como vitaminas C y E, para aliviar el estrés oxidativo parecen ser formas plausibles de prevenir la preeclampsia.

Sin embargo, es importante señalar que la poca evidencia no implica que no sean útiles y no deban recomendarse. De hecho, los factores dietéticos que han demostrado reducir el riesgo de preeclampsia incluyen el control del peso materno, la ingesta elevada de fibra, el uso de probióticos, suplementos de calcio y vitamina D, suplementos multivitamínicos y multiminerales y evitar una dieta rica en sal y alimentos crudos.

Se sugiere que una dieta mediterránea autodeclarada se asocia con un menor riesgo de preeclampsia. Una dieta mediterránea es rica en verduras, frutas y grasas saludables, cuya coherencia podría evaluarse con un cuestionario de frecuencia alimentaria, en el que las personas responden a las preguntas recordando sus hábitos alimenticios con respecto a la carne, el marisco, las verduras, las legumbres, las frutas, el aceite, el vino, las bebidas azucaradas y los alimentos horneados comercialmente.

Se ha demostrado previamente que reduce el riesgo cardiovascular en la población no embarazada, y este estudio sugirió además que una mayor adherencia se asocia con una probabilidad >20% menor de desarrollar preeclampsia en la población embarazada en comparación con las mujeres con menor adherencia Se ha sugerido que varios agentes nutricionales desempeñan un papel en la prevención de la preeclampsia. La suplementación dietética calcio. (54)(55) Los efectos parecieron ser más fuertes en las mujeres de alto riesgo y en aquellas con bajo calcio en la dieta. Los datos del reciente ensayo de la OMS en mujeres con baja ingesta de calcio respaldan una reducción modesta en el riesgo.

También se observaron reducciones en el riesgo de hipertensión gestacional grave, eclampsia y parto antes de las 32 semanas. Los antioxidantes, principalmente las vitaminas C y E, también parecen reducir el riesgo de preeclampsia. Esto parece estar asociado con una disminución en el parto prematuro. Actualmente, se están reclutando varios ensayos a gran escala.

7.8.5 EJERCICIO

Numerosos estudios clínicos y realizados han identificado efectos significativos del ejercicio durante el embarazo en la reducción de los trastornos hipertensivos gestacionales, incluida la preeclampsia. (55)(57) Existen varias posibles explicaciones para los resultados observados. En primer lugar, el ejercicio materno crea un ambiente hipóxico transitorio, que a su vez promueve la proliferación compensatoria de las células trofoblásticas, endoteliales y estromales de la placenta y, en consecuencia, mejora la placentación.

En segundo lugar, el ejercicio estimula las vías antioxidantes y aumenta el número de mitocondrias, aliviando gran parte del estrés oxidativo asociado a la preeclampsia. En tercer lugar, el ejercicio tiene un efecto antiinflamatorio, que permite al cuerpo mantener una respuesta inmunitaria saludable, reduciendo así la respuesta inmunitaria anormal al feto que se observa en pacientes con preeclampsia.

Algunos estudios de revisión sugieren que el ejercicio aeróbico es beneficioso durante el embarazo y debería fomentarse. Si bien algunos estudios controvertían si el ejercicio aeróbico podía reducir la preeclampsia, en general, la revisión concluyó que realizar de 30 a 60 minutos de ejercicio aeróbico, de dos a siete veces por semana durante el embarazo, redujo la incidencia de trastornos hipertensivos gestacionales y la tasa de cesáreas. Sin embargo, este podría no ser el régimen ideal para todas las embarazadas. Los médicos siempre deben tener en cuenta los niveles de actividad física previos al embarazo y la condición materna para ofrecer el mejor asesoramiento sobre la frecuencia, la intensidad, el tipo y la duración del ejercicio.

Seguimiento a largo plazo

Por último, pero no menos importante, la preeclampsia es un síndrome que se desarrolla antes del parto, pero que también requiere atención médica adicional a largo plazo. (58) Se recomienda un seguimiento a largo plazo para detectar posibles complicaciones, ya que podrían producirse secuelas en el sistema cardiovascular, el hígado y el riñón. Se recomienda una vigilancia estrecha durante años, lo que requiere la atención de un buen equipo médico y un buen cumplimiento médico por parte de la propia paciente.

7.9 ANALISIS CUALITATIVO DE LA MONOGRAFIA

La preeclampsia es una entidad patológica de importancia clínica la cual se define como un trastorno multisistémico que afecta durante el embarazo, su reconocimiento y diagnóstico temprano y oportuno, es de suma importancia para evitar la progresión de la enfermedad y por consiguiente la aparición de las complicaciones posibles tanto maternas como neonatales, siendo una de las principales causas de morbimortalidad de materna, tradicionalmente reconocida al momento que se observan signos de proteinuria y alzas en la toma de la presión arterial, sin embargo estos son signos de una patología establecida.

La etiología de este cuadro no se conoce del todo, se considera multifactorial, sin embargo según estudios se ha visto conexión directa a un proceso de placentación inadecuado, en la cual se observa una invasión deficiente del trofoblasto en las arterias espirales, por lo que estos vasos permanecen estrechos y provocan un aumento en la resistencia vascular, y existe entonces hipoperfusión e hipoxia placentaria y por ende se da una respuesta inadecuada en la angiogénesis, donde factores antiangiogénicos se aumentan, como la forma soluble de tirosina quinasa 1, y factores proangiogénicos disminuyen, como el factor de crecimiento placentario.

Por lo que la medición de estos factores en suero materno durante la gesta, es un método efectivo ya que contribuye a evaluar el inadecuado proceso de placentación, la medición de los factores angiogénicos representa un avance significativo en la identificación temprana de la preeclampsia, permitiendo una intervención oportuna antes de la aparición de manifestaciones clínicas graves.

Sharon E Maynard , S Ananth Karumanchi comentan que gracias a los resultados de muchos estudios independientes, en poblaciones de gestantes han confirmado que los niveles maternos de PlGF y/o sFlt1 son significativamente diferentes antes del inicio de la preeclampsia en comparación con las mujeres cuyas gestaciones transcurren normalmente, encontrándose una modificación con el aumento de sFlt-1 y la disminución de PIGF, durante el primer trimestre.

Stefan Verlohren MD, PhD, Dra. Lisa-Antonia Dröge refieren que el VEGF, el PlGF y el sFlt-1 son factores angiogénicos y antiangiogénicos que desempeñan un papel fundamental en la angiogénesis fisiológica y patológica, la formación y el mantenimiento de las estructuras vasculares, lo que se relaciona directamente con el estudio anterior mencionado explicando que, debido a la función encontrada en estos factores, su modificación y niveles inadecuados afectan el proceso de placentación, se encontró la capacidad de predecir el desarrollo de preeclampsia en un 75% de las pacientes evaluadas.

Stefan Verlohren , Shaun P. Brennecke , Alberto Galindo, acuerdan que el descubrimiento de factores angiogénicos circulantes en la patogénesis de la preeclampsia ha supuesto un avance importante tanto para el diagnóstico como para el pronóstico. El factor antiangiogénico sFlt-1, y el factor proangiogénico PlGF, pueden medirse en plasma materno y suelen reportarse como un cociente, que relaciona ambos valores.

Por lo que se considera que, en un embarazo sano, existe un equilibrio entre, factores proangiogénicos: como el factor de crecimiento placentario y el factor de crecimiento endotelial vascular, que favorecen la formación y maduración de vasos sanguíneos placentarios y factores antiangiogénicos: como la forma soluble de la tirosina quinasa 1, que modula la actividad angiogénica. En la preeclampsia, este equilibrio se rompe precozmente y se eleva sFlt-1 mientras disminuye PlGF, lo que contribuye a la disfunción endotelial y la hipoperfusión placentaria.

Y según estos resultados se establece la utilidad de los factores angiogénicos como diagnóstico temprano de preeclampsia ya que en los estudios revisados en más del 90% se describe positiva y favorablemente el uso de los mismos, útiles tanto dentro del primer, segundo y tercer trimestre de la gesta.

A. Galindo, D. Schlembach, J. Sillman, D. Surbek, y S. Vatish definen que en el embarazo normal, la concentración de sFlt-1 aumenta de forma constante durante el tercer trimestre, pero aumenta prematuramente en mujeres que desarrollan preeclampsia, por lo que es medible en concentraciones y comparable a parámetros normales desde el primer trimestre.

El Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) recomiendan realizar pruebas de detección de PE a las mujeres embarazadas en el primer trimestre basándose en factores de riesgo maternos preexistentes.

La Guía de Práctica Clínica (GPC) del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) sugiere ofrecer pruebas basadas en PlGF, que deberían usarse como una evaluación clínica estándar, para ayudar a diagnosticar o descartar preeclampsia en mujeres con sospecha de este trastorno entre las 20 y 36.6 semanas de gestación.

Todo esto apunta a que debido a que, en la primera mitad del embarazo, durante la placentación de las semanas 8 a 18, la invasión trofoblástica debería transformar las arterias espirales en vasos de baja resistencia. En la preeclampsia, este proceso es incompleto por lo que la placenta queda en un estado de hipoxia crónica. Como respuesta, a partir del fin del primer trimestre, la placenta comienza a liberar mayores cantidades de sFlt-1 al torrente sanguíneo materno y a disminuir la producción de PlGF. Este desequilibrio puede detectarse en suero materno varias semanas antes del inicio de los síntomas prodrómicos de la preeclampsia.

Por tanto se sabe que los niveles de los factores angiogénicos son detectables y medibles durante todo el proceso del embarazo sin embargo la recomendación principal es en mujeres gestantes que cuenten con factores de riesgo o antecedentes que las predispongan al desarrollo de preeclampsia realizar medición de factores angiogénicos al estar finalizando el primer trimestre del embarazo entre la semana 12 y 13 de EG.

Ya que los niveles encontrados en este punto son confiables y permiten detectar, dar seguimiento y tratamiento a estas pacientes varias semanas previo a la sintomatología, siempre recomendado el acompañamiento de pruebas generales y realizar USG doppler de arterias uterinas, si en cambio se evalúa a pacientes que no cuenten con ningún factor de riesgo correspondiente se puede retrasar la toma de estos al segundo trimestre alrededor de las 20 semanas, aplicándolo conjuntamente con la realización de un USG estructural , para descartar cualquier proceso irregular.

Verlohren et al, validaron un conjunto de puntos de corte dependientes de la edad gestacional para el diagnóstico de PE. En la PE de inicio temprano o menor a 34 semanas de gestación, una razón sFlt-1/PlGF ≤ 33 descartó la PE en el momento de la prueba con una sensibilidad del 95,0 % y una especificidad del 94,0 %, y una razón sFlt-1/PlGF ≥ 85 diagnosticó la PE con una sensibilidad del 88,0 % y una especificidad del 99,5 %. Para la PE de inicio tardío mayor a 34 semanas de gestación, una razón sFlt-1/PlGF ≤ 33 descartó la PE en el momento de la prueba con una sensibilidad del 89,6% y una especificidad del 73,1%, y una razón sFlt-1/PlGF ≥ 110 diagnosticó la PE con una sensibilidad del 58,2% y una especificidad del 95,5%.

Harald Zeisler , MD , Elisa Llurba , MD, Ph.D. , Frédéric Chantraine , MD, Ph.D. En un estudio de validación posterior con 550 mujeres, una razón sFlt-1/PlGF de 38 o inferior tuvo un valor predictivo negativo, es decir, ausencia de preeclampsia en la semana siguiente del 99,3 % intervalo de confianza del 95%:, con una sensibilidad del 80,0 % y una especificidad del 78,3 %.

También Sídney Webb Strickland , Yusheng Zhu prueban que una relación sFLT1/PlGF >38 fue más eficaz para descartar la preeclampsia en un plazo de 7 días debido al alto valor predictivo 96,4 % y para predecir la preeclampsia en un plazo de 28 días con un valor precitivo del 84,8 %, resultados altos y confiables.

El valor predictivo de los factores angiogénicos se respalda en estudios multicéntricos que muestran cifras altas de sensibilidad y especificidad, lo que permite una estratificación de riesgo fiable y oportuna. La sensibilidad se centra en detectar casi todos los casos reales siendo la sensibilidad de la relación sFlt-1/PlGF para preeclampsia de inicio temprano de hasta el 85 al 95%, identificando a la mayoría de las mujeres que desarrollarán la enfermedad. Esto significa nuevamente que, incluso antes de que aparezcan síntomas clínicos, la prueba es capaz de reconocer a las pacientes en riesgo alto, permitiendo una vigilancia intensiva y prevención activa.

En cuanto a la especificidad que se centra en evitar falsos positivos se sitúa frecuentemente por encima del 80 al 90%, lo que reduce al mínimo la clasificación errónea de mujeres sanas como enfermas. Esta alta especificidad es clave para optimizar recursos, evitar intervenciones innecesarias y disminuir la ansiedad en pacientes sin riesgo real. Por lo que a criterios del autor son altamente recomendables tanto en pacientes con factores de riesgo asociados como aquellas que no los tengan.

Stepan et al para una revisión publicada en Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, junto con colaboradores explican que sFlt-1 es un factor antiangiogénico que se eleva prematuramente en mujeres que desarrollan preeclampsia, mientras que PlGF, un factor proangiogénico, disminuye antes de la aparición de síntomas. El desequilibrio en estos dos marcadores, siendo los principales a tomar en cuenta, se ve reflejado en el cociente sFlt-1/PlGF por lo que se propone como una herramienta útil para predecir o diagnosticar trastornos relacionados con la placenta, como la preeclampsia.

Julia Binder dentro de una publicación de Journal of the American Heart Association, junto con colegas mencionan que los marcadores angiogénicos, especialmente sFlt-1 y PlGF, han sido identificados como indicadores clínicamente útiles para predecir la preeclampsia, incluso en mujeres con hipertensión crónica. Por lo que se consideran los marcadores por excelencia que se deben medir.

De Vivo ha demostrado que el cociente sFlt-1/PlGF fue el marcador más preciso para predecir preeclampsia en segundo y tercer trimestre, con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo del 88,5 %, incluso superando a los niveles individuales de PlGF o sFlt-1, por lo que se vuelve conveniente el poder tener mediciones por separado de estos dos factores angiogénicos y luego realizar el cálculo del cociente e interpretar los resultados.

Por último, cabe mencionar que, aunque existen otros factores medibles en suero que se pueden encontrar durante el proceso de placentación, los marcadores más utilizados son el sFlt-1 y el PlGF pero debido a los datos recopilados de diferentes fuentes, a opinión del autor no se puede nombrar un solo factor angiogénico que sea el más adecuado para predecir y tomar decisiones, sino que la mejor técnica es utilizar el cociente de relación entre sFlt-1/PlGF. Todo esto debido a una alta precisión al combinar un marcador antiangiogénico (sFlt-1) y uno proangiogénico (PlGF), reflejando de forma directa el desequilibrio vascular característico de la enfermedad, contribuye a una detección temprana ya se altera semanas antes de que aparezcan hipertensión y proteinuria, cuenta ya con validación clínica grandes estudios como han demostrado su alta sensibilidad y especificidad para predecir la aparición de la enfermedad, sobre todo en formas de inicio temprano y por ende la utilidad pronóstica ayuda a predecir la probabilidad de que una gestante desarrolle preeclampsia en los siguientes días o semanas.

Liona Poon lideró el ensayo ASPRE cuyos resultados son fundamentales. En dicho estudio, mujeres identificadas en el primer trimestre como de alto riesgo de preeclampsia mediante un modelo predictivo que combinaba factores maternos, presión arterial, Doppler uterino, y el uso de factores angiogénicos quienes por estos resultados recibieron aspirina en dosis bajas de las 11 a 14 semanas, resultó en una reducción del 62 % en la incidencia de preeclampsia prematura, antes de las 37 semanas.

Fionnuala McAuliffe, Amala Nazareth, Muna Tahlak miembros del estudio PARROT realizado en Reino Unido demostraron que, al disponer de los resultados de PlGF y sFIt-1 el tiempo medio para confirmar clínicamente la preeclampsia se redujo de 4.1 a 1.9 días. Lo que permitió el inicio de cuidados y medicación que conllevo una reducción en los eventos maternos adversos del 4% al 5%

La Federation Internationale of Gynecology and Obstetrics (FIGO), a través de su comité sobre embarazo y enfermedades no transmisibles, ha compilado evidencia robusta demostrando que un manejo oportuno, una vigilancia intensificada y el tratamiento adecuado, basados en una identificación precoz de la preeclampsia, pueden mejorar significativamente los resultados y desenlaces maternos y fetales

Por lo que se concluye que la preeclampsia no es solo un problema hipertensivo del embarazo, sino un síndrome de disfunción endotelial generalizada con origen placentario. La identificación temprana de mujeres en riesgo, el uso de marcadores angiogénicos y el manejo integral son claves para reducir su impacto. Posterior a la identificación de casos, su abordaje requiere trabajo multidisciplinario y seguimiento a largo plazo, para lograr una vigilancia cercana y la evasión de complicaciones maternas y fetales inclusive dado el riesgo cardiovascular posterior para la madre.

8. CONCLUSIONES

1. La utilidad de los factores angiogénicos como un método de diagnóstico temprano de preeclampsia se ha comprobado, en diferentes estudios su eficacia ha sido descrita y confirmada, para predecir y diagnosticar esta patología en gestantes, tanto con o sin factores de riesgo asociados.

2. La evidencia científica demuestra que el momento idóneo para la toma y medición de estos marcadores en suero materno, se establece al finalizar el proceso de la placentación el cual se da al término del primer trimestre.

3. Los niveles de especificidad y sensibilidad para el diagnóstico temprano de preeclampsia encontrados en los factores angiogénicos determinan resultados altos y confiables, siendo estos, la especificidad un rango del 80 al 90% en todos los casos y la sensibilidad del 85 al 95%, deben incluirse en protocolos de tamizaje.

4. Se ha demostrado que los marcadores angiogénicos más utilizados con este fin son el factor de crecimiento placentario y el factor soluble de tirosina cinasa 1, sin embargo, se observa que el cociente que se puede obtener de la relación entre estos dos (sFIt-1/PIGF) produce resultados más confiables, siendo más sensibles y específicos para determinar preeclampsia.

5. Al tener un diagnóstico temprano se contribuye positivamente a mejorar el manejo, seguimiento y tratamiento de estas pacientes, y permite dar medidas que puedan postergar la aparición de la preeclampsia y mejorar la morbimortalidad materna y fetal.

9. RECOMENDACIONES

1. A los sistemas de salud se les sugiere el fomentar el uso de los factores angiogénicos, introducirlos en protocolos ya diseñados, que puedan utilizarse en pacientes gestantes principalmente aquellas con factores de riesgo previos para el desarrollo de preeclampsia y así contribuir a un diagnóstico temprano y mejorar el manejo de esta patología y evitar complicaciones.

2. A los médicos dilucidar la importancia del diagnóstico temprano de preeclampsia y el impacto positivo que tendrá en la medicina, en especialidades como ginecoobstetricia y pediatría, disminuyendo el riesgo de complicaciones en los pacientes.

3. A los médicos ginecólogos implementar el uso y aplicación de la medición de factores angiogénicos, al mismo tiempo reconociendo la necesidad de que debe realizarse como complemento de la valoración clínica, la medición de presión arterial, los estudios de laboratorio convencionales y la ecografía Doppler, evitando su uso de forma aislada para conjuntamente tomar decisiones terapéuticas y mejor la atención obstétrica y así reducir la morbilidad asociada y mejorar los desenlaces perinatales.

4. A las escuelas de medicina promover el conocimiento sobre la existencia, utilidad, especificidad y sensibilidad de los factores angiogénicos para un diagnóstico confiable y anticipado de la preeclampsia, y su contribución positiva al manejo de gestantes.

10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cuadro 1. Cronograma de actividades de la monografía.

Actividad	Año 2,024					Año 2,025								
	Ago.	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago..	Sept.
Elección del tema.														
Elaboración de punto de tesis en modalidad monografía médica.														
Revisión por parte de asesor de monografía médica														
Solicitud de aprobación de punto de tesis a COTRAG														
Asignación de Revisor de monografía médica.														
Elaboración de Plan de Monografía.														
Revisión de plan de monografía por asesor y revisor.														
Solicitud de Seminario I														
Seminario I														
Elaboración de cuerpo de monografía														
Revisión de monografía informe final.														
Solicitud de seminario II														
Seminario II														
Entrega de informe final de Monografía.														

Fuente. Elaboración Propia, 2,024

11. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Carrillo-Mora P, García-Franco A, Soto-Lara M, Rodríguez-Vásquez G, Pérez-Villalobos J, Martínez-Torres D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2021;64(1):39–48. https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2021/un211g.pdf

2. Peris ME, Sant OM, Peeters RG. Embarazo. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2021;28(2):112–7. http://dx.doi.org/10.1016/j.fmc.2020.07.004

3. Serdan Ruiz DL, Vasquez Bone KK, Yupa Pallchisaca AE. Physiological and anatomical changes in a woman's body during pregnancy. Univ Cienc Tecnol [Internet]. 2023; 27(119):29–40. https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S131648212023000200029&script=sci_arttext

4. Talledo Gallego Y. Modificaciones de la sexualidad durante el embarazo y puerperio. Universidad de Salamanca; 2021. http://hdl.handle.net/10366/146716

5. Castellanos-Villegas AE, Hernández-García JD, Vázquez-Martínez ER. Papel de las hormonas progesterona, estradiol y oxitocina en la función del miometrio durante el embarazo y el trabajo de parto. Revista Perinatolog﹟a y Reproducci﹟n Humana [Internet]. 2023;37(1):31–8. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S018753372023000100031&script=sci_arttext

6. Pascual ZN, Langaker MD. Physiology, pregnancy. En: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559304/

7. Serrano DC, Torres A. Sistema reproductor femenino. 2023. https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/placenta

8. Prats C, Berveiller P. Fisiología del crecimiento fetal. EMC - Ginecol-Obstet [Internet]. 2023;59(1):1–11. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1283081X22474340

9. Reis GFF. Alterações Fisiológicas Maternas da Gravidez. Alterações Fisiológicas Maternas da Gravidez [Internet]. 2020;43(1):3–9. Disponible en: http://www.rba.periodikos.com.br/journal/rba/article/5e5d050c0e88253955b3f710

10. Sabanero GB. Participación de la placenta en los orígenes de la salud y la enfermedad durante el desarrollo [Internet]. Universidad de Guanajuato. Dirección de Apoyo a la Investigación y al Posgrado. 2022. http://repositorio.ugto.mx/handle/20.500.12059/7432

11. Barthe M, Fournier T, Guibourdenche J, Tsatsaris V, Lecarpentier E. La placenta humana. EMC - Ginecol-Obstet [Internet]. 2025;61(1):1–21. http://dx.doi.org/10.1016/s1283-081x(24)49935-9

12. Pereira Calvo J, Pereira Rodríguez Y, Quirós Figueroa L. Actualización en preeclampsia. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2020;5(1):e340. http://dx.doi.org/10.31434/rms.v5i1.340

13. Astuñaupa V, Anderson G. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en el Hospital Domingo Olavegoya, Jauja 2022 - 2023. Universidad Peruana Los Andes; 2024. https://hdl.handle.net/20.500.12848/7673

14. Hernández Arias YX, Tapia Jaén JP. Factores maternos predisponentes para desarrollar preeclampsia en mujeres de 20 a 40 años de edad en el Hospital Dr. Gustavo Domínguez, Santo Domingo de Los Tsáchilas, enero - junio 2019. Babahoyo: UTB-FCS, 2020; 2020. http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/8083

15. Miller EC, Wilczek A, Bello NA, Tom S, Wapner R, Suh Y. Pregnancy, preeclampsia and maternal aging: From epidemiology to functional genomics. Ageing Res Rev [Internet]. 2022;73(101535):101535. http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2021.101535

16. Roberts JM. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet]. 2024;94(102480):102480. http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480

17. Jiménez AGE, Trujillo ZPM, Pirrón T de LÁJ, Martínez RMV, Ochoa SRR, Medina MFM. Actualidades en el abordaje diagnóstico y tratamiento de preeclampsia. Lumen Virtus [Internet]. 2024;15(39):2569–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.56238/levv15n39+-074

18. Franco Lopez K. Factores de riesgo asociados a preeclampsia en mujeres de edad fértil en el Servicio de Ginecología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Universidad Ricardo Palma; 2020. https://hdl.handle.net/20.500.14138/1771

19. Martell Claros N, Asenjo de la Fuente JE, Abad Cardiel M, García Donaire JA, Herráiz MA. Papel del sistema renina-angiotensina en el embarazo y la preeclampsia. Hipertens Riesgo Vasc [Internet]. 2020;37(2):72–7. https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183720300064

20. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Vascular dysfunction in preeclampsia. Cells [Internet]. 2021;10(11):3055. http://dx.doi.org/10.3390/cells10113055

21. Ordoñez Pumadera AY, Palma López AD. Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la preeclampsia en embarazadas de 25 a 35 años atendidas en el Hospital Martin Icaza, Babahoyo, período junio - octubre 2023. Babahoyo: UTB-FCS, 2023; 2023. http://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/14874

22. Mino R, Lourdes D. Utilidad del índice de riesgo inflamatorio de fase aguda como predictor de severidad en preeclampsia. Universidad Privada Antenor Orrego; 2023. https://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/10692

23. Loor-Cedeño LA, Pincay-Cardona LD, Yumbo-Santana YS, Reyna-Valdiviezo GD, Villacreses-Cantos KL, Delgado-Molina JB. Preeclampsia y complicaciones materno-fetales. Polo del Conocimiento [Internet]. 2021;6(2):101–9. https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/2239

24. McDermott M, Miller EC, Rundek T, Hurn PD, Bushnell CD. Preeclampsia: Association with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke. Stroke [Internet]. 2020;49(3):524–30. http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.117.018416

25. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2022;226(2S):S1237–53. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.037

26. Araya Calvo P, Araya Villavicencio S, González Carvajal C. Síndrome de HELLP, una triada que puede llegar a ser mortal: Revisión breve. Rev Medica Sinerg [Internet]. 2022;7(7):e863. http://dx.doi.org/10.31434/rms.v7i7.863

27. Fortoul van der Goes TI. La preeclampsia, el sistema inmune y la placenta. Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex [Internet]. 2023;66(5):3–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.22201/fm.24484865e.2023.66.5.01

28. Scacchi DMS, Van der Velde J. RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO [Internet]. 2020 Org.ar. https://sarda.org.ar/images/2020/6.pdf

29. Mendoza V, Alejandra A. Factores asociados a prematuridad en recién nacidos de cesárea por preeclampsia, Hospital Sergio E. Bernales. Universidad Ricardo Palma; 2020. https://hdl.handle.net/20.500.14138/2981

30. Granja Moreno, E. R, Guallpa Guallpa , J. P., Guzmán Palaguachi, J. V, & Herrera Verdugo, A. A. (2022). Preeclampsia Severa asociada a Parto Pretérmino: Resultados Materno-Neonatales según factores de riesgo . Journal of American Health, 5(2). https://www.jah-journal.com/index.php/jah/article/view/134

31. Alonso Diez C. Morbilidad en recién nacidos prematuros hijos de madres con hipertensión arterial durante la gestación. Universidad de Salamanca; 2020. http://hdl.handle.net/10366/139060

32. Narea Quiroz YL, Macías Pazmiño KO, Macías Silva FA, Villavicencio Morejón M de L. Factores de riesgos de preeclampsia en la primera gestación de mujeres jóvenes: Risk factors for pre-eclampsia in the first gestation of young women. Más Vita Rev Cienc Salud [Internet]. 2022;4(3):267–85. http://acvenisproh.com/revistas/index.php/masvita/article/view/443

33. Laurente Pobis E, Mendoza Quispe MD. Factores de riesgo para preeclampsia en gestantes hospitalizadas en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé 2023. Universidad Nacional del Centro del Perú; 2024. https://repositorio.uncp.edu.pe/handle/20.500.12894/10507

34. Ticse T, Valeria L. Factores asociados a preeclampsia en gestantes del Hospital Regional Docente Materno Infantil El Carmen Huancayo 2020 - 2022. Universidad Peruana Los Andes; 2024. https://hdl.handle.net/20.500.12848/7626

35. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social –MSPAS-, Atencion Prenatal, programa en el SNIS, 2025. https://rub.mides.gob.gt/atencion-prenatal/

36. Lara Flores LM. Doppler de arteria uterina y doppler de arteria oftálmica como predictores de preeclampsia. Rev Div Cien [Internet]. 2022;2(2):9–17. http://dx.doi.org/10.36314/diversidad.v2i2.33

37. de las Mercedes Cairo González V, Jiménez Puñales S, Machado Benavides HL, Cardet Niebla Y, Milián Espinosa I, Rodríguez Royero L. Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y de resultados adversos maternos y perinatales. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2021;48(2):104–9. http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2020.08.002

38. Madina SR, Bacha R, Gilani SA, Fatima W, Awais W, Fatima H, et al. Comparison of the resistive indices obtained in the uterine artery and the ophthalmic artery in preeclamptic and normotensive patients in Doppler US. J Ultrason [Internet]. 2020;20(81):e95–9. http://dx.doi.org/10.15557/JoU.2020.0015

39. Chó Paiz KN. Persistencia de la onda notch protodiastólica en ultrasonografía espectral de arterias uterinas y su relación con preeclampsia. Rev Cun [Internet]. 2024;8(1):1–15. Disponible en: http://dx.doi.org/10.36314/cunori.v8i1.253

40. García Cirilo V. Factores angiogénicos para el diagnóstico y el pronóstico de la preeclampsia. Universidad de Salamanca; 2020. https://gredos.usal.es/handle/10366/144104

41. Paula Camila Godoy-Villamil, Angela Patricia Caicedo-Goyeneche, Dannia Rosas-Pabón, Stephanie Patricia Paba-Rojas. Preeclampsia: un Acercamiento a su Fisiopatología y Predicción por medio de Biomarcadores [Internet]. FASGO. 2022 https://www.fasgo.org.ar/index.php/escuela-fasgo/quienes-somos/126-revista-fasgo/n-13-2022/2578-preeclampsia-un acercamiento-a-su-fisiopatologia-y-prediccion-por-medio-de-biomarcadores

42. Villacres Herrera AI. Capacidad predictiva de los métodos de detección de preeclampsia al inicio del embarazo. Universidade de São Paulo. Agência de Bibliotecas e Coleções Digitais; 2024. https://doi.org/10.11606/T.17.2023.tde-15022024-100312

43. Suárez González JA, Machado MG. Indicadores de riesgo aterogénico en la preeclampsia. CorSalud [Internet]. 2021;13(4):408–13. https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/629

44. Vial F, Baka N-E, Herbain D. Preeclampsia. Eclampsia. EMC - Anest-Reanim [Internet]. 2020;46(3):1–19. http://dx.doi.org/10.1016/s1280-4703(20)43989-1

45. Caruanambo C, Hilton E. Índice sFLT-1/PLGF como predictor temprano de preeclampsia en gestantes con factores de riesgo, en el Hospital Regional Docente de Cajamarca durante el periodo enero-diciembre 2021". 2021; https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/4306

46. Lacunza-Paredes RO, Avalos-Gómez J. Anti-angiogenesis en la fisiopatología de la preeclampsia. ¿la piedra angular? Investigación Materno Perinatal [Internet]. 2020;8(4):48–53. http://dx.doi.org/10.33421/inmp.2019173

47. Alcaine Villarroya M a. J, Barrenechea Iparraguirre EM, Casals E, González Rodríguez C, Martín Navas I, Macher Manzano H, et al. Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. Rev lab clín [Internet]. 2020;12(3):e9–24. http://dx.doi.org/10.1016/j.labcli.2018.06.001

48. Verlohren S, Dröge L-A. The diagnostic value of angiogenic and antiangiogenic factors in differential diagnosis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2022;226(2S):S1048–58. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.09.046

49. Kluivers ACM, Biesbroek A, Visser W, Saleh L, Russcher H, Danser AHJ, et al. Angiogenic imbalance in pre-eclampsia and fetal growth restriction: enhanced soluble fms-like tyrosine kinase-1 binding or diminished production of placental growth factor? Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2023;61(4):466–73. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1002/uog.26088

50. Guglielmone R, De Elías R, Kiener O, Kiener G, Maldonado V. Importancia clínica y diagnóstica de la relación receptor de tirosin-quinasa tipo 1 en su forma soluble y el factor de crecimiento placentario. Acta Bioquim Clin Latinoam [Internet]. 2020 https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572020000200003&script=sci_abstract&tlng=pt

51. Pant A, Moar K, K Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. Clin Chim Acta [Internet]. 2023;549(117563):117563. http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2023.117563

52. Maesa JM, Romero-Tabares A, Benot-López S. Validez diagnóstica del ratio sFlt-1/PlGF en la identificación de la preeclampsia: una revisión sistemática. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2020;47(1):30–7. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.gine.2019.04.001

53. Cordero Moreno I, Víquez Víquez M. Factores Angiogénicos como Predictores en el Diagnóstico de la Restricción del Crecimiento Intrauterino: Un Meta-análisis y Revisión Sistemática [Internet]. Ucr.ac.cr. 2024 https://www.kerwa.ucr.ac.cr/items/06f4b924-0e0b-480c-92f4-8fb94caab7bb

54. Torres-Valencia NA, Molina-Giraldo S. Prevención de la preeclampsia. Desde la dieta hasta la aspirina: revisión de la literatura. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2024 ;89(2):109–15. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071775262024000200109&script=sci_arttext&tlng=pt

55. del Rosario Navarro Pupo E, Betancourth NNO, Vaca CGA, Logroño IEN. Biomarcadores para el diagnóstico de los trastornos hipertensivos inducidos por el embarazo. La Ciencia al Servicio de la Salud y la Nutrición [Internet]. 2020;9(2):38–47. http://revistas.espoch.edu.ec/index.php/cssn/article/view/89

56. Chang K-J, Seow K-M, Chen K-H. Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2023;20(4). http://dx.doi.org/10.3390/ijerph20042994

57. Aizprua-Marcillo DA, López-Haro CN, Nenger-Sánchez KM, Nuñez-Arroba S del P. Avances en la prevención y manejo de la Preeclampsia. Revisión sistemática. Sanitas Revista arbitrada de ciencias de la salud [Internet]. 2024;3(medicina_Ambato):119–24. http://dx.doi.org/10.62574/53rcdq49

58. Vaca Yánez AE, Guanoluisa Romero HY, Villamarin Cisneros DC, Aguirre Rosales SB, Túquerres Chicaiza DC, Palacios Vallejo SA, et al. Actualización en el manejo de preeclampsia: Artículo de revisión: Update on the management of preeclampsia: Review article. LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades [Internet]. 2024 ;5(4):3309–23. https://latam.redilat.org/index.php/lt/article/view/2496

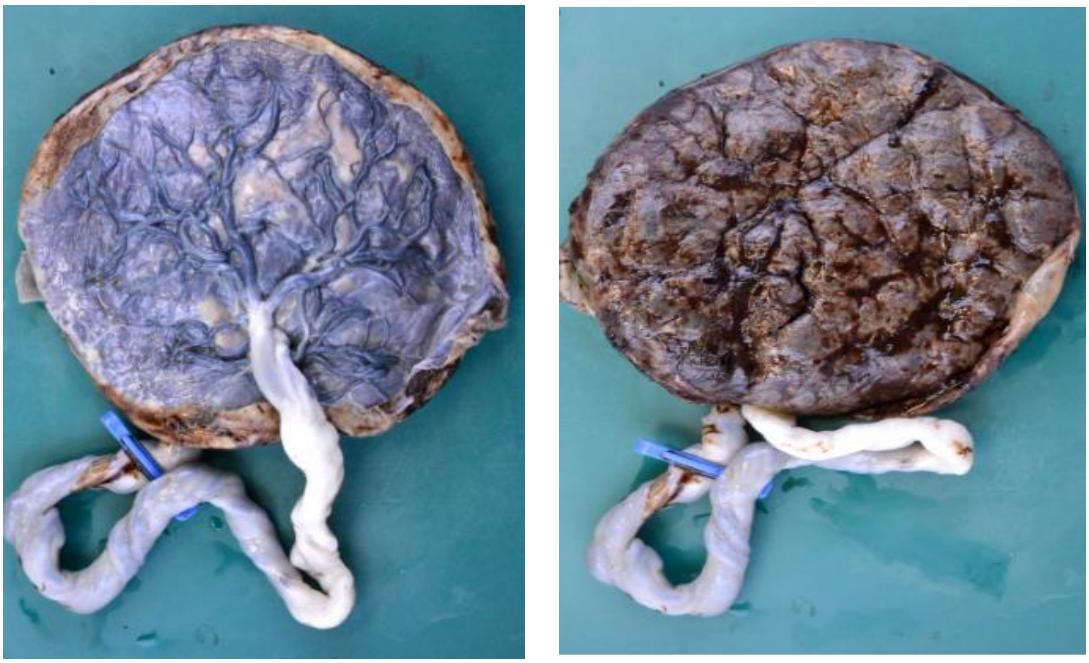
59. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Uso de aspirina para prevenir la preeclampsia y la morbilidad y mortalidad relacionadas: Declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. JAMA 2021;326:1186-91. doi: http://10.1001/jama.2021.14781

60. Rajati M, Rajati F, Chegeni M, Rasulehvandi R, Rezaei M, Ganjabi M, et al. The effect of Omega-3 supplementation and fish oil on preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2024;64:274–83. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.10.146

61. Jáuregui Solórzano JM, Velasco Miranda AM, Chung Sang Wong MA. Fallo cardiaco agudo en el embarazo y puerperio. RevMICG [Internet]. 2021;2(2):9–20. Disponible en: http://dx.doi.org/10.51597/rmicg.v2i2.63

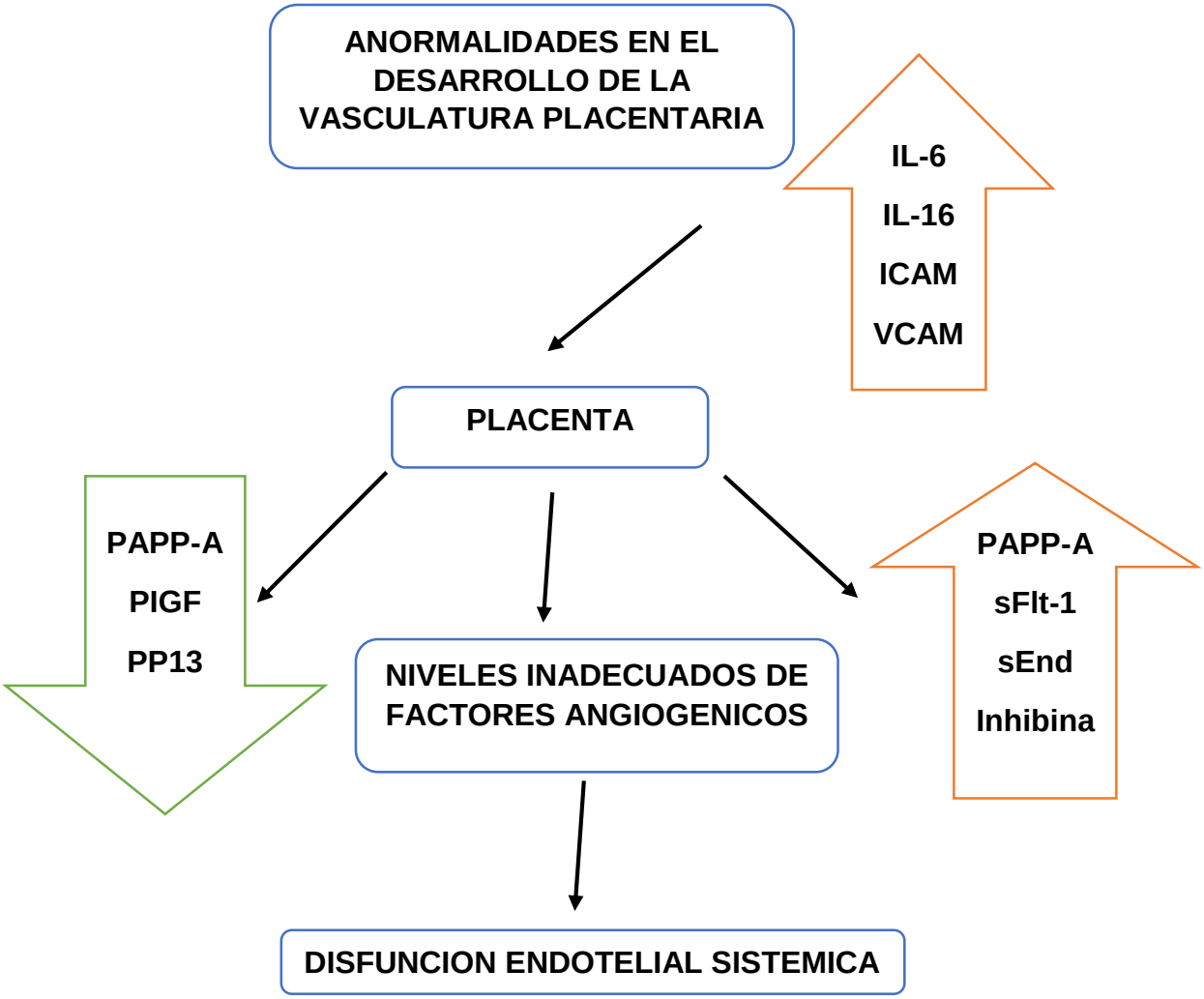
12. ANEXOS

Figura 7. Cara fetal y materna de la placenta.



Moore K.L.,Clinical Key. 2021

Figura 8. Anormalidad de factores angiogénicos en preeclampsia



Elsevier, 2020.