

MODIFICACIONES FISIOLOGICAS DURANTE EL EMBARAZO.

Durante la gestación se producen cambios en el cuerpo de una mujer gestante que permiten la adaptación fisiológica a dicho proceso. Sin embargo es a partir de estas modificaciones adaptativas, donde se pueden iniciar las principales patologías que ocurren en el embarazo, sumado este hecho a factores de riesgo, genéticos o ambientales, que predisponen a la mujer embarazada a padecer las mismas.

Por lo cual es conveniente conocer los cambios fisiológicos que ocurren en la embarazada para afianzar el conocimiento que propio del laboratorio de Química clínica.

1- MODIFICACIONES EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y GANANCIA DE PESO(1)

Al finalizar el embarazo se estima que la media de aumento de peso es de 12 kg. en una mujer con antropometría promedio. Los porcentajes de aumento se corresponden a diferentes componentes, como el peso del feto, que representa 27% del total del peso ganado por la madre; al líquido amniótico le corresponde 6% y a la placenta 5%. El resto corresponde al incremento del tejido materno en útero, mamas, tejido adiposo, volumen sanguíneo y líquido extracelular.

Aproximadamente, 5% del total del peso ganado ocurre en las 10 a 13 semanas del embarazo; el resto es ganado a lo largo del segundo y tercer trimestres, con una tasa promedio de 0,450 kg por semana.

El sobrepeso y la obesidad previos al embarazo, como también la ganancia excesiva de peso durante el mismo, son factores de riesgo para el desarrollo de HTA y DBT gestacional. Por el contrario, un aumento menor de peso al normal predispone a que el feto tenga bajo peso al nacer y existen teorías que relacionan el bajo peso al nacer con el desarrollo de patologías en la adultez, como Síndrome metabólico, DBT, Enfermedades cardiovasculares e Hipertensión arterial.

2- MODIFICACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El corazón y la circulación sufren adaptaciones fisiológicas importantes desde las primeras semanas del embarazo. El gasto cardiaco se incrementa hasta en 50% en comparación con la mujer no gestante, atribuyéndose estas modificaciones a una elevación de la frecuencia cardiaca (15 a 25% mayor que en la mujer no embarazada), al volumen latido, que se encuentra elevado en 25 a 30% al final del embarazo, y finalmente a una disminución de la resistencia vascular periférica, en 20%, aproximadamente.

El aumento de la volemia y del volumen plasmático conduce a **disminución del hematocrito y de la concentración de hemoglobina**. Esto debemos considerar al momento de hablar de Hemoconcentración en algunas patologías.

3- MODIFICACIONES EN EL SISTEMA URINARIO

Se produce dilatación de la pelvis renal, cálices y los uréteres, provocando aumento del espacio muerto urinario. El incremento del espacio muerto urinario unido al crecimiento de la vascularización renal y el mayor volumen intersticial ocasionan aumento en la longitud del riñón, de aproximadamente 1 a 1.5 cm, en comparación con el riñón de la mujer no gestante. La hidronefrosis e hidrouréter se inician precozmente desde la sexta semana de gestación y el 90% de los embarazos presenta estas modificaciones alrededor de la semana 28. El mecanismo sería el resultado de la combinación del factor mecánico (posición del útero

gestante) y la relajación del músculo liso, por efecto de la acción de la progesterona; es más común en el lado derecho, por la dextrorrotación del útero y la acción amortiguadora del colon sigmoides sobre el uréter izquierdo.

Las modificaciones descritas actúan como factores que predisponen a las infecciones urinarias.

La función renal se altera también durante el embarazo; así, el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TGF) se incrementan en 50 a 60%; la reabsorción de agua y electrolitos también están elevadas, manteniéndose normales el balance hídrico y electrolítico. Durante el embarazo se pierden aminoácidos, glucosa, bicarbonato y vitaminas hidrosolubles por la orina, en mayor cantidad que en las mujeres no gestantes. Esto explicaría un hallazgo frecuente durante el embarazo que es la glucosuria sin aumento de glucemia. La creatinina, urea y ácido úrico séricos disminuyen. Siendo creatinina el parámetro indicado para evaluar la función renal, **se deberá apreciar que una creatinina sérica mayor a 0,8 mg/dl es sospechosa de enfermedad renal subyacente**. En consecuencia un valor que es normal para una mujer no embarazada, es patológico en una embarazada.

También, la depuración de creatinina es 30% mayor comparada con mujeres no gestantes; **valores por debajo de 137 ml/min deben ser estudiados**.

4- MODIFICACIONES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Se producen precozmente a partir de la octava semana modificaciones en las capacidades, volúmenes y ventilación pulmonares por efecto hormonal y modificaciones mecánicas y anatómicas:

- Por efectos hormonales: dilatación de la vía aérea, disminución de la resistencia pulmonar hasta en 50% (por acción de la progesterona, cortisol y relaxina). Además, se presenta ingurgitación de la mucosa nasal, orofaríngea y laringea, proporcionando mayor vascularidad, razón por la cual habría una mayor absorción de medicamentos y riesgo de epistaxis. Se encuentran aumentados el volumen corriente, la ventilación pulmonar y el consumo de oxígeno; la capacidad residual funcional y el volumen residual están disminuidos, por elevación del diafragma.

- Por modificaciones anatómicas:

Los diámetros vertical interno y circunferencia de la caja torácica muestran modificaciones importantes; el primero disminuye hasta 4 cm, por elevación del diafragma por el útero ocupado; el eje transversal y anteroposterior incrementan la circunferencia torácica en 6 cm.

- Gases sanguíneos: La disminución de la PaCO_2 hasta llegar a los 30 mmHg, se registra a partir de las 12 semanas, por efecto de la progesterona. La PaO_2 aumenta desde el primer trimestre a 107 mmHg, luego desciende en el tercer trimestre a 103 mmHg.

Como ya se dijo el bicarbonato sérico disminuye a 20 mEq/l, por aumento en la excreción renal, alterando ligeramente el pH en 0,02 a 0,06, como compensación metabólica a una alcalosis respiratoria.

5- MODIFICACIONES EN EL SISTEMA DIGESTIVO

El estómago se modifica debido a factores mecánicos y hormonales; el elemento mecánico es el útero ocupado y el factor hormonal, la progesterona, que disminuye el peristaltismo gástrico e intestinal; como resultado del factor hormonal, se producirá retraso en el

vaciamiento gástrico y, en el intestino, una mayor absorción, debido a la lentitud en el tránsito intestinal.

El hígado no experimenta modificaciones morfológicas y el flujo sanguíneo de la vena porta y el flujo sanguíneo total están incrementados significativamente a partir de las 28 semanas, aunque el flujo por la arteria hepática no se altera. Este efecto sería por acción de la progesterona, la cual juega un rol importante en la regulación del metabolismo.

En cuanto a las determinaciones de Química clínica que estudian la función hepática se alteran durante el embarazo, por ejemplo, la **Fosfatasa alcalina que se eleva casi al doble debido a la producción de isoenzima placentaria**, mientras que las Aminotransferasas, Gamma glutamil transpeptidasa y Bilirrubina total muestran concentraciones semejantes a los intervalos de referencia o ligeramente disminuidas.

La albúmina sérica disminuye debido al incremento del volumen sanguíneo, pudiendo ser menor la relación albúmina/globulina en comparación a la mujer no embarazada.

- Albúmina plasmática 3.0 a 3.5 g/dl
- Proteínas séricas totales 6,5 a 6,8 g/dl.

PATOLOGIAS PROPIAS DEL EMBARAZO

- **Hipertensión en la embarazada (3,4):** Hipertensión previa al embarazo- Factores de riesgo para desarrollar HTA durante el embarazo- Alteraciones que provoca la HTA en el embarazo
 - Pre eclampsia: Actualización en el diagnóstico precoz.

DEFINICION

Muchos casos adquieren formas leves pero otros pueden ser muy severos y llegar a tener un gran impacto en la salud de la embarazada y su bebé.

Se define como **hipertensión (HTA)** a la tensión arterial (TA) igual o mayor a 140 mm Hg de sistólica y/o 90 mm Hg de diastólica. En dos tomas separadas por lo menos por 6 horas en el transcurso de una semana.

Un incremento de 30 mm Hg de la tensión arterial sistólica y/o 15 mm Hg de la diastólica obliga a una vigilancia más estricta durante el control prenatal, aunque NO hace diagnóstico de HTA. La media de tensión arterial normal durante el embarazo es de 116 +/- 12 mm Hg (sistólica) y 70 +/- 7 mm Hg. (diastólica).

La PAD > 90 mmHg se asocia a un aumento de la morbilidad perinatal siendo un mejor predictor de resultados adversos durante el embarazo que el aumento de la PAS.

La HTA grave se define como una PAS ≥ 160 mmHg y/o una PAD ≥ 110 mmHg. La HTA grave sistólica se asocia con un aumento del riesgo de ACV durante el embarazo (Evidencia B)

La detección precoz de FR maternos (pre-gestacionales y gestacionales), es la base para identificar esta enfermedad y prevenir las complicaciones graves.

También es importante distinguir si la paciente tenía HTA antes del embarazo o desarrolla la patología durante el mismo.

CLASIFICACIÓN

• Hipertensión inducida por el embarazo	TA igual o superior a 140/90 mms Hg de sistólica y diastólica, respectivamente, sin sintomatología ni alteraciones graves en los valores del laboratorio ni en las pruebas de salud fetal, en una embarazada con más de 20 semanas de gestación sin antecedentes de hipertensión crónica.
• Hipertensión I. E.	Idem con TA > 160/100 mms Hg.
• Preeclampsia.	TAS > 140 mm Hg. y TAD > 90 mm Hg. que presente Proteinuria de 24 Hs. > 300 mg/ 24 Hs.
• Preeclampsia sobre impuesta a HTA crónica	Aparición de Proteinuria en la hipertensa crónica.
• HTA crónica	Historia de hipertensión previa al embarazo, o Hipertensión antes de las 20 semanas de gestación. - Hipertensión después de los 42 días del parto.
• HTA secundaria a Enfermedad Renal	HTA secundaria a Enfermedad renal Parenquimatosa (glomerulonefritis, pielonefritis crónica, nefritis intersticial, riñón poliquístico) o Vascular: estenosis de la arteria renal
• Emergencia Hipertensiva	Aumento brusco de las cifras tensionales (TAS > 170 mm Hg; TAD > 110 mm Hg; TA media >125 mm Hg) acompañado de manifestaciones clínicas de lesión de órgano blanco: signos de irritabilidad del SNC (fotofobia, cefalea intensa), ICC e IRA (oliguria). Puede presentarse sola o acompañada de:
• Eclampsia	<u>CONVULSIONES (eclampsia).</u>
• HELLP	Presencia de anemia hemolítica microangiopática (H: hemólisis), disfunción hepática (EL: elevated liver function test: aumento de transaminasas) y trombocitopenia (LP: low platelet count).

PRE ECLAMPSIA (5)

A veces la hipertensión durante el embarazo se asocia a un cuadro clínico llamado "preeclampsia", que es una complicación muy peligrosa, y es cuando a la HTA se le suma proteinuria, como manifestación de un profundo desorden vascular de origen no totalmente esclarecido, pero que señala alteraciones en la fisiología del endotelio.

Esto hace que sea una enfermedad multisistémica que puede manifestarse en la segunda mitad del embarazo, en el parto o en el puerperio inmediato. La enfermedad tiene un periodo de evolución preclínico, antes de las 20 semanas de gestación, y un periodo clínico, el cual por definición, se presentará a partir de la segunda mitad del embarazo en adelante.

Según estudios recientes, se desarrollaría a partir de una adaptación inmunológica inadecuada de la madre a los antígenos paternos que derivan de los genes presentes en las células fetales, los cuales provocan una respuesta inflamatoria exagerada que interfiere con la implantación y con el curso normal de la gestación. En la preeclampsia es difícil establecer la diferencia entre eventos inmunes, inflamatorios y vasculares dado que células del sistema inmune secretan citoquinas que poseen capacidad de mediar distintas acciones biológicas, actuando sobre el endotelio vascular, músculo liso, o la coagulación.

El signo hipertensión es el marcador que define y marca el pronóstico de la enfermedad, ya que el incremento de las cifras tensionales sobre sus niveles basales es reflejo de un mayor desequilibrio entre las sustancias vasoactivas que la controlan.

- Exámenes de laboratorio para embarazadas con Hipertensión.

- Función renal:

Orina completa, para ver proteinuria cualitativa (Tira reactiva) es importante desde (+) o más, sumado al sedimento que informará si existe daño renal (presencia de células de epitelio tubular renal, cilindruria y hematuria)

Proteinuria en orina de 24 horas:

La preeclampsia debe ser diagnosticada cuando la proteinuria es mayor de 300 mg/dia en una muestra de orina de 24 horas. En todos los casos de hipertensión gestacional, se deberá solicitar proteinuria de 24 horas, ya que su detección afectará tanto el pronóstico como el tratamiento de la enfermedad

Uricemia, creatininemia y clearance de creatinina. La uricemia es el único parámetro bioquímico, cuyo aumento ha demostrado correlacionar mejor con el deterioro producido por la enfermedad; valores superiores a 6 mg/dl están relacionados con preeclampsia severa y riesgo fetal.

- Hematológicos:

Hemograma (especialmente hematocrito y morfología de los eritrocitos, en busca de equistocitos), recuento de plaquetas (asociación con HELLP)

LDH, coagulograma con fibrinógeno.

- Función hepática: GOT, GPT, FAL, Gama GT y Bilirrubina.

- Urocultivo. A fin de descartar proteinuria de otro origen, si esta fuera positiva.

ECLAMPSIA (3)

La **eclampsia** es una manifestación clínica de la severidad del síndrome preeclámpico, producto de la microangiopatía hemorrágica cerebral, caracterizada por la aparición de convulsiones tónico-clónicas en el embarazo, con o sin aumento de la tensión arterial. Puede aparecer antes, durante o hasta 48 horas postparto. La sintomatología que la precede (pródromos) consiste en cefalea intensa, visión borrosa, fotofobia, dolor en el hipogastrio e hiperexcitabilidad, y pueden provocar complicaciones pulmonares, renales y neurológicas, siendo estas últimas la principal causa de muerte materna. La lesión neurológica más frecuente es el edema cerebral con o sin aumento de la presión intracraniana, le sigue en importancia la hemorragia intracraniana, dos complicaciones que pueden llevar a la paciente a un coma prolongado, lo que ensombrece el pronóstico.

El tratamiento se realiza con sulfato de magnesio aun siendo desconocido su mecanismo de acción sobre el sistema nervioso central, pero es efectivo para controlar el cuadro convulsivo.

MARCADORES PRECOCES (5)

La fisiopatología de la Preeclampsia es aún desconocida, se ha propuesto como característica pivote la disfunción endotelial con el consiguiente aumento de la reactividad vascular y la

activación de la cascada de la coagulación, moléculas de adhesión, migración leucocitaria, aumento de moléculas inflamatorias y los componentes de la respuesta inmune.

Recientemente se ha reportado que las proteínas antiangiogénicas sFlt-1, (siglas en inglés de soluble fms-like tyrosine kinase 1) y Endoglina, se encuentran elevadas en el suero de mujeres con preeclampsia. El sFlt-1 actúa mediante su adhesión a las proteínas angiogénicas PIGF (factor de crecimiento placentario) y VEGF (factor de crecimiento vascular), al unirse a los dominios de estas proteínas inhibe su acción, pues impide su interacción con los receptores de las células endoteliales, causando su disfunción, que a su vez está involucrada en el desarrollo de hipertensión, glomeruloendoteliosis y proteinuria. Se cree que el exceso de sFlt-1 y endoglina (proteínas antiangiogénicas), así como la disminución en los niveles de PI GF y VEGF (proteínas angiogénicas) tienen un papel fundamental en el desarrollo de la preeclampsia.

En un estudio multicéntrico con 1270 mujeres gestantes de 30 centros de 14 países llamado PROGNOSIS, de laboratorios Roche publicado en enero de 2016, se ha demostrado que un cociente sFlt-1/PIGF superior a 38 puede ayudar a predecir la posible aparición de preeclampsia en las cuatro semanas siguientes (valor predictivo positivo), lo que permite a los médicos identificar a las pacientes de riesgo que requieren una vigilancia especial. Un cociente sFlt-1/PIGF igual o inferior a 38 permite descartar la aparición de preeclampsia en la semana siguiente con un valor predictivo negativo del 99,3 %, mientras que un cociente superior a 38 predice la aparición de preeclampsia en las cuatro semanas siguientes con un valor predictivo positivo del 36,7 %.

■ Hepatopatías: (5,6,7,8,9, 10)

Hiperemesis gravídica, Colestasis intrahepática de la embarazada, Hígado graso y Síndrome de HELLP, Hematoma y ruptura hepáticos.

La enfermedad hepática durante el embarazo no es frecuente, pero es importante identificarla ya que las complicaciones que se suceden son considerables y algunas de ellas tienen alta mortalidad materna- fetal. (5)

a) *Hiperemesis Gravídica:*

Se denomina hiperemesis gravídica al cuadro durante el embarazo que evoluciona con náuseas y vómitos severos, que producen deshidratación, pérdida de peso mayor del 5 %, con malnutrición, cetonuria y desequilibrio metabólico y electrolítico. Su etiología aún no se conoce y en la búsqueda de las causas que originan el cuadro existen distintas teorías por ejemplo:

Niveles elevados de Beta-hCG y estrógenos, la “masa placentaria” (las mujeres con embarazos múltiples o enfermedad trofoblástica presentan con mayor frecuencia sintomatología de náuseas y vómitos), factores psicológicos y factores familiares (mujeres que tienen madres o hermanas que hayan presentado náuseas y vómitos tienen más probabilidad de presentarlas), mayor frecuencia en mujeres hipertiroideas transitorias y en aquellas que se encontraron anticuerpos Ig G e Ig A contra Helicobacter Pylori.

El laboratorio es útil para medir en el ingreso de la paciente los cambios en el medio interno ya que por deshidratación presentan hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia, cetonuria

y en casos graves se ha observado aumento leve de Transaminasas (< 20 veces y ALAT > ASAT) y Bilirrubina hasta 4 mg/dl.

b) Colestasis intrahepática del embarazo

La colestasis intrahepática (CIH) es una forma reversible de colestasis, específica de la gestación, que aparece en el 3º trimestre del embarazo (raramente antes de la semana 26) y se resuelve bien luego de 4 semanas posparto. Es la más frecuente de todas las hepatopatías del embarazo.

Los síntomas son:

PRURITO (80%). Es el síntoma principal. – En el 3º trimestre del embarazo (10% en el 1º trimestre, 25% en el 2º trimestre). – Comienza en las palmas y plantas y avanza centralmente hasta ser generalizado. Excoriaciones por rascado. – Predominio nocturno, provocando insomnio e irritabilidad. • Ictericia (25%). Aparece a las 2 semanas (1-4 s) después del prurito, con coluria e hipocolia. • Náuseas, vómitos, molestias en hipocondrio derecho. • Esteatorrea por malabsorción de vitaminas liposolubles, pérdida peso (rara).

Laboratorio:

– BR total: >1.2 mg/dl (elevación a expensas de la fracción directa) – Fosfatasa alcalina: >500 UI/l – Transaminasas (GOT/GPT): >35-60 UI/l (siempre 40 UI/l – Colesterol: >300 mg (sobretodo LDL) y triglicéridos: 150 mg – Ácidos biliares (ácido cólico y quenodesoxicólico): >10-14 micromol / l (V.R. de la maternidad Sardá: 1 a 6 micromol / l) – Tiempo de protrombina normal.

Es importante el dosaje de sales biliares.

En la etiología existen factores genéticos y hormonales existiendo definitivamente, un metabolismo anómalo en el manejo de la progesterona y estrógenos. La mitad de las pacientes desarrollarán colestasis con el uso de contraceptivos y existe más de un 60% de riesgo a desarrollar este síndrome en embarazos ulteriores. También desarrollan esta patología con mayor frecuencia los embarazos múltiples y los que se generaron por fertilización asistida, ya que cursan con aumentos de estrógenos y progesterona.

Se han descrito mutaciones en el gen MDR3 que codifica transporte de fosfolípidos a nivel canalicular lo que también es responsable de la capacidad de transporte de los ácidos biliares. El cuadro clínico se inicia generalmente con prurito de intensidad variable que se inicia en el segundo trimestre y desaparece a los pocos días del parto. Las pruebas hepáticas pueden sugerir hepatitis por el aumento de las enzimas especialmente la GGT que puede llegar al rango de 1000 unidades. Sin embargo, la medición de los niveles de los ácidos biliares séricos resuelven fácilmente el dilema diagnóstico sin llegar a la biopsia y otros estudios de imágenes. El pronóstico materno es excelente pero se ha descrito prematuridad, lo mismo que muerte intrauterina, asimismo existe un aumento materno de la litiasis vesicular, más de lo esperado después de un embarazo normal.

c) Hígado graso agudo del embarazo:

Es una esteatosis hepática microvesicular que se distingue por alargamiento de los tiempos de coagulación, además de hipoglucemia, ictericia y elevación de las transaminasas con diversos grados de trombocitopenia.

- Transaminasas: elevadas > 300 UI/ l (VN x 10)
- Bilirrubina directa: > 5 mg/dl
- Hipoglucemia
- HIPER AMONEMIA (encefalopatía)
- Rcto. De leucocitos: elevado
- Coagulograma alterado: aumento de TP, APTT, y fibrinógeno con Plaquetas Normales

Existen reportes debidamente documentados de este trastorno desde inicios del siglo pasado, pero fue hasta 1940 cuando Sheehan determinó la relación entre el cuadro clínico de las pacientes y los hallazgos histopatológicos.

Se trata de una complicación característica, pero no exclusiva, del tercer trimestre del embarazo.

La sintomatología no es específica, predominando el dolor abdominal, náuseas, vómitos e ictericia.

Se establece su relación con síndrome HELLP y preeclampsia, sugiriendo un origen común en la fisiopatología de los mismos. Las alteraciones bioquímicas más frecuentes son la coagulopatía (en casi todas las pacientes), hipoglucemia, hipertransaminasemia leve, bilirrubina aumentada a expensas de fracción directa, leucocitosis. La trombocitopenia se manifiesta en fases avanzadas y en casos sumamente graves (debido a la coagulopatía de consumo).

Las complicaciones del hígado graso del embarazo incluyen insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto, hemorragias secundarias a la coagulación intravascular diseminada y pancreatitis. La mortalidad materna es elevada oscilando entre el 22 y 50%, con una muerte fetal de 36 a 50 %.

d) Síndrome HELLP (10)

El **síndrome HELLP** es una forma de preeclampsia grave con repercusión multisistémica, caracterizada por la presencia de anemia hemolítica microangiopática (H: hemolysis), disfunción hepática (EL: elevated liver function test) y trombocitopenia (LP: low platelet count). Fue descrito inicialmente en 1954 por Pritchard, quien observó una mayor mortalidad maternofetal en este grupo de pacientes, aunque fue Louis Weinstein quien en 1982 publicó la sigla que lo representa. En 1993, Sibai describió los criterios diagnósticos basados en los exámenes de laboratorio.

- HEMOLISIS: esquitocitos en sangre periférica. LDH > 600 UI/ l
Bilirrubina total >1, 2 mg/dl
- ELEVACION DE ENZIMAS HEPATICAS: GOT y GPT mayores a 70 UI/ l

- **TROMBOCITOPENIA:** Plaquetas por debajo de 100.000/ mm³.

Como toda patología que comparte características de Preeclampsia, la fisiopatología del daño hepático descrito en el HELLP se atribuye al daño endotelial causado por la disfunción del mismo, que lleva al depósito de fibrina intravascular, hipovolemia e hipertensión sinusoidal que trae como consecuencia una elevación moderada de los niveles de bilirrubina y de las transaminasas. Así mismo la disfunción endotelial favorece los depósitos de fibrina, que producen activación y consumo plaquetario, siendo el origen de la trombocitopenia con formación de microtrombos.

La hemólisis es causada por daño directo de los hematíes en el endotelio disfuncional, produciendo una hemólisis microangiopática, que ocasiona la elevación en los niveles de LDH séricos.

La hemoglobina liberada en la sangre materna es transformada a bilirrubina no conjugada a nivel esplénico o se une a la haptoglobina, complejo que es eliminado a nivel hepático, manifestándose clínicamente como una disminución de los niveles de hemoglobina en sangre materna.

Se presenta en el 0,5 y 0,9 % de todos los embarazos, y acompañando al 4 - 12 % de todas las preeclampsias severas y 30 - 50 % de las eclampsias.

La mortalidad materna estimada es del 2 al 3 % y se debe a falla orgánica múltiple: hemorragia, trombosis, hemorragia hepática con rotura, necrosis tubular aguda, edema pulmonar no hidrostático y coagulación intravascular diseminada (CID).

Según la literatura, el 70% de los diagnósticos de Síndrome HELLP se efectúa previo al parto, mientras que el 30% restante lo es en el puerperio, periodo en el cual aumenta el riesgo de insuficiencia renal aguda y edema pulmonar.

e) **Ruptura de Hematoma subcapsular hepático**

La ruptura de un hematoma subcapsular hepático (HSHR) durante el embarazo es una rara complicación asociada principalmente a síndromes hipertensivos severos del embarazo (preeclampsia, eclampsia) y HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia). En la etiopatogenia, aún no aclarada, se menciona la necrosis parenquimatosa periportal y focal secundaria a depósitos hialinos y de fibrina en los sinusoides hepáticos, lo que causa congestión vascular, aumento de la presión intrahepática, dilatación de la cápsula de Glisson y formación del hematoma.

Diagnóstico de hematoma y ruptura hepáticos

Episodio catastrófico que provoca muerte materna y fetal elevadas (60 a 80%)

Shock.

Dolor en hipocondrio derecho intenso.

Hemorragia subcapsular.

Hemorragia intraabdominal severa

En el laboratorio se presenta: Elevación de transaminasas (ALT > AST), Anemia, recuento de plaquetas disminuido, Proteinuria moderada, puede sumarse alteración de la funcionalidad renal, con lo que creatinina estará aumentada.

- **Diabetes gestacional (11,12,13,14)**

Diagnóstico y seguimiento en la embarazada con Diabetes Gestacional.

La **diabetes mellitus gestacional** (DMG) se define como una intolerancia a los carbohidratos, de severidad variable, que se diagnostica por primera vez durante el embarazo.

Respecto al diagnóstico, mundialmente no existe un consenso y eso repercute en los valores de corte de glucemia en ayunas y 2 horas pos sobrecarga oral, estos son diferentes según la entidad que los defina.

No hay un umbral de glucosa encima del cual las complicaciones están marcadamente aumentadas.

Estudios como el de *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome* (HAPO, Hiperglucemia y Resultado Adverso del Embarazo) se han llevado a cabo con el objetivo de clarificar el riesgo de desenlaces adversos asociados con varios grados de intolerancia a la glucosa materna.

La *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG, Asociación Internacional de Grupos de Estudio de Diabetes y Embarazo) ha propuesto criterios para el diagnóstico y la clasificación de la hiperglucemia en el embarazo y el estudio HAPO reportó un alto porcentaje de complicaciones perinatales de la diabetes mellitus gestacional, por lo que actualmente se proponen 92 mg/dl. de glucemia en ayunas como punto de corte para el diagnóstico de la diabetes mellitus gestacional (DMG). En este momento están en proceso varios estudios para evaluar si el realizar intervenciones terapéuticas a partir del punto de corte señalado reduce la incidencia de complicaciones perinatales.(11)

En nuestro país la prevalencia de DBG es de 4,7 % (14) y en varias oportunidades se fue modificando el valor límite de glucemia basal, **actualmente se acepta el consenso de ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes 2016)**

Por lo que se considera diabética gestacional a toda paciente con:

Glucemias en ayunas ≥ 100 mg/dl, en dos ocasiones durante la misma semana

Glucemia pos sobrecarga oral de 75 g. ≥ 140 mg /dl (a las 2 h)

El diagnóstico se realiza con uno o los dos valores patológicos en una prueba de sobrecarga llamada P75.

Se recomienda el *screening* universal, es decir, la realización de una P75 a todas las embarazadas entre las 24 y 28 semanas, aun cuando no presenten factores de riesgo.

El hecho de admitir valores cada vez más bajos de glucemias en ayunas es en función de disminuir las complicaciones para la madre y el feto, respaldado por estudios de comorbilidad materno fetal, sin embargo se debe respetar que el beneficio de esta actitud esté respaldado por evidencia fuerte.

Si la segunda determinación resulta ser menor a la primera normalizando, se debe solicitar una PTOG sin tener en cuenta la edad gestacional. Si el valor de glucemia a las 2 horas es menor a 140 mg/dl se considera normal y la prueba se repite en la semana que corresponda (24-28 o 31-33).

Cuando la PTOG es normal entre la semana 24 y 28; y la paciente tiene factores de riesgo para el desarrollo de DG, debe repetirse entre la semana 31 y 33. Si este estudio está alterado se diagnostica DG.

Factores de riesgo para DMG

- Historia familiar de diabetes tipo II.
- Edad (a mayor edad mayor riesgo). Embarazos después de los 30 años.
- Obesidad. IMC > 30 kg/m² preconcepcional o al inicio de la gestación.
- Diabetes gestacional en otro embarazo.

- Haber tenido en un embarazo previo un niño con más de 4 kilos.
- Fumar (dobra el riesgo de diabetes gestacional).
- Antecedentes de morbimortalidad perinatal previa inexplicada.
- Antecedente de la madre de alto o bajo peso al nacer.
- Antecedente de síndrome de ovario poliquístico (SOP) o insulinorresistencia preconcepcional.
- Preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo sin preeclampsia y/o antecedentes de hipertensión preconcepcional.
- Pertenencia a grupos étnicos con alta prevalencia de diabetes gestacional (hispanas, asiáticas, afroamericanas, aborígenes América del Sur o Central).
- Embarazo múltiple.
- Utilización durante el embarazo de drogas hiperglucemiantes (glucocorticoides, betamiméticos, etc.).

LABORATORIO

Las glucemias plasmáticas en ayunas deberán medirse con al menos 8 horas de ayuno. La prueba de tolerancia con 75 gramos de glucosa deberá realizarse con, 8 horas de ayuno total y luego de 3 días, como mínimo, de dieta sin restricción de hidratos de carbono.

La sangre debe ser venosa y recogida en un tubo con anticoagulante EDTA + fluoruro de sodio y analizado dentro de las dos horas de extraída

La restricción en el contenido de hidratos de carbono de la dieta el día previo a la realización de la prueba altera los resultados, lo mismo que la actividad física inusual.

Luego de la obtención de una muestra de sangre en ayunas, la paciente deberá ingerir 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en 375 cm³ de agua, en un lapso de 5 minutos.

La solución se puede acidular con limón para que resulte más agradable. Luego de ingerir la solución deberá permanecer en reposo, sentada en lugar cómodo y fresco, no fumar ni ingerir sólidos ni líquidos durante los siguientes 120 minutos, tras lo cual se realizará la segunda extracción.

Se recomienda que aquellas pacientes que en su primer control (especialmente cuando este fue anterior a las 20 semanas) presenten glucemias en ayunas ≥ 126 mg/dl, valores de glucemia al acecho ≥ 200 mg/dl y/o valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ sean consideradas y tratadas como **diabéticas pregestacionales**. (13)

Control Glucémico en la paciente con DBG

- **HAb1c**

Su utilización tanto en diagnóstico como en control glucémico en la embarazada es controvertida, ya que la vida del eritrocito disminuye por mayor hematopoyesis en respuesta al estímulo de eritropoyetina elevada en el embarazo normal y se produce anemia fisiológica por emodilución, **por lo cual no se la aconseja**.

- **Fructosamina**

Para el monitoreo glucémico se proponen diferentes niveles de corte según el trimestre:

1º Tr. < 259 μ mol/l.

2º Tr. < 231 μ mol/l.

3º Tr. < 221 μ mol/l.

Sin embargo su utilización no está totalmente aceptada en el control glucémico por tener alta variabilidad intra e interindividual.

- **Dosaje de Glucemia y automonitoreo**

Los objetivos del control glucémico son

Gluc. En ayunas: 70 – 90 mg/dl

Gluc. Pos prandial 2 h.: 80 a 120 mg/dl

La embarazada debe evitar la hipoglucemia por producir disminución del peso del feto, en el caso de las diabéticas que utilizan insulina deben regular su dosis para evitar valores inferiores a 63 mg/dl (14)

El laboratorio debe tener en cuenta estos datos en caso que el médico le solicite el control glucémico de una paciente con DBG. tratada con insulina.

Medidas terapéuticas

Incluyen:

- Educación diabetológica.
- Plan de alimentación.
- Tratamiento farmacológico.
- Actividad física.

El automonitoreo de la glucemia es el que ayuda a decidir si se comienza con Insulina.

En caso de no tener un buen control metabólico se deberá a proceder a la terapia con Insulina. Hasta la fecha, las insulinas aprobadas para su uso en el embarazo son la insulina NPH (acción intermedia), la insulina corriente (acción rápida) y la insulina aspártica (acción ultrarrápida).

Actualmente se aprobó el uso de Insulina Determir, de duración prolongada y de mayor estabilidad en su acción y más predecible que NPH.

Para aquellas pacientes que antes de la concepción estaban tratadas con Metformina por Insulino resistencia, se acepta continuar con el tratamiento durante el embarazo, previo consentimiento informado de las mismas.

■ Enfermedad renal: (15,16)

IRA en la embarazada. Nefropatía e hipertensión en la embarazada.

La siguiente lista de patologías pueden ser causantes de Insuficiencia renal en una embarazada.

- Aborto séptico
- Hemorragias obstétricas: embarazo ectópico, aborto espontáneo, ruptura uterina, desprendimiento de placenta normoincerta, placenta previa.
- Hiperemésis gravídica
- Preeclampsia, Hígado graso agudo, HELLP
- Insuficiencia renal posparto idiopática
- Necrosis cortical renal.

Una falla aguda renal será aquella que se presenta con disminución brusca del filtrado glomerular, en horas o días, siendo la causa más frecuente la hipoperfusión renal, que origina disminución de irrigación de la zona cortical, provocando la insuficiencia para excretar productos nitrogenados e incapacidad para manejar la homeostasis de los líquidos del cuerpo. Recordar que esto puede ser perceptible con creatininas séricas superiores a 0,8 mg/dl. Se puede encontrar en la bibliografía que IRA en embarazo tiene niveles de creatinina > 1,5 mg/dl, y en otros autores la observación que desde el valor inicial, aumentos diarios mayores a 0,5 mg/dl.

Además un 50 % de embarazadas tienen oliguria, es decir un volumen urinario menor a 400 ml/dia. Preeclampsia y shock hipovolémico por hemorragias masivas son las patologías con mayor frecuencia relativa que originan este evento.

Mientras que la IR crónica será aquella que persiste la disminución de la funcionalidad renal durante un plazo mayor a tres meses y sea irreversible.

Existe un criterio especial para estudiarlas en el embarazo, y es en función de los valores de creatinina sérica.

Cuadro I. Clasificación de Davison-Lindheimer.

Enfermedad renal crónica	Creatinina sérica
Leve	< 1.5 mg/dL
Moderada	1.5 - 2.5 mg/dL
Severa	> 2.5 mg/dL

Modificado de: Davison JM, Lindheimer MD. Renal disorders. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds. Maternal-fetal medicine principles and practice. 5th ed. Philadelphia (PA), WB Saunders; 2004: 901-923.

LABORATORIO

Las determinaciones de creatinina, uricemia y urea en el embarazo tienen valores inferiores a los de las mujeres no gestantes por lo que se debe estar atentos a valores ligeramente aumentados, para su validación en función a la edad gestacional y relación con otros análisis como el de orina completa, proteinuria e ionograma urinario.

Un sedimento urinario con pocos elementos formes, o sólo cilindros hialinos, sugerirá una IRA prerenal o una uropatía obstructiva. La presencia de cilindros amarronados con aumento de células tubulares, evidencian una NTA (nefrosis tubular aguda). La presencia de eritrocitos y cilindros, hacen pensar en una glomérulonefritis o en una enfermedad inflamatoria vascular. Los cúmulos de leucocitos polimorfonucleares (piocitos) acompañados de cilindros leuocitarios, una pielonefritis aguda.

La NTA puede presentarse a continuación de una IRA.

Por lo que la medida del sodio urinario y la osmolaridad, ayudarán a definir el cuadro y diferenciar ambas patologías.

La osmolaridad urinaria tiende a aumentar en la IRA prerenal. La isostenuria (no hay variaciones de la densidad urinaria a pesar de la restricción de líquidos) sigue a la NTA.

La relación de osmolaridad de orina /plasma (O / P) es índice sensible, y sus valores < a 1,1 son bastante característicos de NTA, patología de mayor gravedad en la embarazada que la IRA.

El potasio sérico debe vigilarse sobre todo en su aumento, ya que existen niveles propios de diálisis renal.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Manuel Purizaca "Rev Per Ginecol Obstet." 2010;56.
- 2- Amalia Merelli , Prof. Dr. Alberto Lazarowski- "El laboratorio en los trastornos de la reproducción y el embarazo" DBC-FFyB-2014
- 3- Prof. Dra. Liliana S. Voto- "Hipertensión en el embarazo"

- 4- GUIAS DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HIPERTENSION PARA EL DIAGNOSTICO, ESTUDIO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA HIPERTENSION ARTERIAL
- 5- Carlos Gabriel Briones Vega, José Meneses Calderón, "Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema" Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2008;22(2):99-104
- 6- Zúñiga Gustavo "Hepatopatías en el embarazo" Rev Med Hond 2003; 71:31-34
- 7- Briozzo G., Perego MC, "Valores de referencia de ácidos biliares séricos en la maternidad Sardá en embarazadas del tercer trimestre" Rev. Maternidad Sardá Año 2005, vol. 24- Nº1 pp 7 a 11.
- 8- M. de la Torre, J. Buades-Mate, B. Sangro "Protocolo diagnóstico de la elevación de transaminasas en el embarazo" Medicine. 2016;12(10): 575-8
- 9- Yuritzia González Espinosa, José Fernando Ávila Esquivel "Morbimortalidad materna asociada a ruptura hepática o hematoma subcapsular por preeclampsia-eclampsia y síndrome HELLP" Archivos de investigación materno infantil- Vol. II, no. 2 Mayo-Agosto 2010 pp 51-55
- 10- Alvaro Sepulveda-Martinez, Carlos Romero "Actualización en el diagnóstico y manejo del daño hepático agudo grave en el embarazo" Rev Med Chile 2015; 143: 627-636
- 11- William Ríos-Martínez, Anette María García-Salazar, Leopoldo Ruano-Herrera, María De Jesús Espinosa-Velasco, Arturo Zárate "Complicaciones obstétricas de la diabetes gestacional: Criterios de la IADPSG y HAPO" Perinatología y reproducción humana- Volumen 28, Número 1 pp 27-32.
- 12- Mariano Benzadón, Luján Forti, Isaac Sinay "Actualización en el diagnóstico de la diabetes" Medicina (B. Aires) vol.74 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires ene./feb. 2014
- 13- María Gabriela Rovira, Jawerbaum A, Glatstein L, "Recomendaciones para el manejo de pacientes con diabetes pregestacional" Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes Vol. 51 Nº 4 Diciembre de 2017: 153-174 .
- 14- Guías de Diagnóstico y tratamiento de Diabetes gestacional- Revista ALAD 2016, 6: 155-69.
- 15- Juan R. Issler "Insuficiencia renal aguda en la embarazada" Revista de Posgrado de la Cátedra Vla Medicina - Facultad de Medicina - UNNE - Septiembre/2000
- 16- David Manterola-Álvarez, José Antonio Hernández-Pacheco, Ariel Estrada-Altamirano "Enfermedad renal crónica durante el embarazo: curso clínico y resultados perinatales en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes- Perinatol Reprod Hum 2012; 26 (4): 147-153