
PREECLAMPSIA

Natalia Paola Quintana, Diego Federico Rey, Tamara Gisela Sisi, Carlos Adrián Antonelli
Prof. Dr. Miguel H. Ramos

Introducción:

Las alteraciones hipertensivas durante el embarazo son una importante causa de muerte materna y morbimortalidad fetal en todo el mundo.

Las pacientes embarazadas hipertensas están predispuestas al desarrollo de complicaciones potencialmente mortales; desprendimiento de placenta, coagulación intravascular diseminada (CID), hemorragia cerebral, insuficiencia hepática y renal.

El número de mujeres que presentan hipertensión en el curso del embarazo puede estimarse en alrededor del 10%, con incidencia de hasta el 20% si la paciente es nulípara. A su vez, la prevalencia de la hipertensión crónica en los embarazos difiere según la etnia y el área geográfica que se considere entre el 1 y 5%.(1)

Objetivo:

En este trabajo se van a tratar de analizar las bases fisiopatológicas, dando una gran importancia al fallo de adaptación vascular feto-materna, así como las implicancias que tiene el sistema inmune en el complejo feto-materno que forma la placenta.(2)

Materiales y Métodos:

Utilizamos Internet como puerta de entrada y buscadores como Google, Pub Med y Journal, estos 2 últimos en Medline. Las páginas a las que ingresamos son:

www.analesdemedicina.com,
www.hdcn.com (como link para Pub Med),
la página del New England Journal Medical: www.nejm.com, la página de la Organización Mundial de la Salud: www.who.int;
Revista Lancet: www.lancet.com; Intermedicina: www.intermedicina.com; Base de Datos "LILACS": para ingresar a ella se utilizó www.Google.com y la búsqueda se inició con la palabra clave: *lilacs* y de esa forma se localiza el link para acceder a esta base de datos.

Nuestras palabras claves fueron:

en Pub Med: Preeclampsia + Eclampsia + Therapy, sin limitar la búsqueda. Y en www.analesdemedicina.com: Preeclampsia. Y en la página de de la OMS: nuestra palabra clave fue: preeclampsia. En LILACS: preeclampsia + terapia. En Lancet: preeclampsia, therapy, pronostic.

Los textos en inglés se tradujeron con el traductor on-line www.reverso.com.

Desarrollo:

Definición:

Preeclampsia (PEC): es definida como el incremento de la presión arterial acompañada de edema, proteinuria o ambas que ocurre después de la 20a semana de gestación.

Cualquiera de los siguientes criterios son suficientes para el diagnóstico de Hipertensión:

- Aumento de la presión sistólica en 30 mmHg o mayor, Aumento de la presión diastólica en 15 mmHg o mayor.(1)
- TAM (Tensión Arterial Media) mayor a 105 mmHg o incremento de 20 mmHg en 2 determinaciones.(2)

Epidemiología:

a) *Edad*: más frecuente en menores de 18 años y mayores de 35(2), aunque algunos estudios demuestran que el riesgo se puede observar en embarazos en menores de 21 años(1).

b) *Clase social, raza, nivel socioeconómico*: contrariamente a lo que se creía no predisponen a padecer PEC con más frecuencia.

c) *Tabaco*: las mujeres gestantes fumadoras habitualmente tienen con menor frecuencia eclampsia que las no fumadoras, el riesgo relativo es de 0.17, es un factor protector. El tabaco disminuye el riesgo de Preeclampsia y disminuye la Tensión arterial durante el embarazo (2). Autores argentinos prohíben absolutamente su consumo durante el transcurso del embarazo (1). Las explicaciones de la reducción de la preeclampsia en fumadoras permanece evasiva.(3)

d) *Paridad*: las primigestas tienen más posibilidades de enfermedad hipertensiva del embarazo, son 6 a 8 veces más susceptibles que las múltiparas.(2) El riesgo de PEC es generalmente inferior en segundos embarazos que en primeros, pero no si la madre tiene un nuevo compañero para el segundo embarazo. Una explicación es que reducen el riesgo con la exposición repetida maternal y la adaptación a antígenos específicos del mismo compañero. Sin embargo la diferencia en el riesgo podría en cambio ser explicado por el intervalo entre nacimientos. Un intervalo de internacimiento más largo puede ser asociado tanto con un cambio de compañero como con un riesgo más alto de PEC. (4)

e) *Historia Familiar*: las hijas de madres que tuvieron preeclampsia tienen la posibilidad de padecerla hasta en un 26% de los casos, importante el papel hereditario de esta enfermedad.(2) La contribución de genes paternos al

feto pueden ser importantes en la fisiopatología de PEC, y genes paternos pueden tener un papel clave en la placentación.(5)

f) *Mola hidatiforme e hidrops fetalis*: tienen un RR de 10, ambos en nulíparas.(2)

g) *Embarazos Gemelares*: con un RR de 5.(1,2)

h) *Diabetes Gestacional*: es un factor de riesgo potenciador cuando aparece.

i) *Polihidramnios*: no influye en aparición de la Enfermedad Hipertensiva del Embarazo.

Etiología:

- 1) Factores vasculo-endoteliales.
- 2) Factores Inmunológicos.
- 3) Factores genético-hereditarios.
- 4) Factores dietéticos.

Fisiopatología de la Preeclampsia:

El aumento de la tensión arterial en la preeclampsia tiene su base en el incremento de las resistencias periféricas y la disminución del gasto cardíaco.

Cuando existe una tensión arterial elevada de larga evolución, existe ya una adaptación o acomodación de órganos como el cerebro, riñón, corazón, etc., hechos que no ocurren en la preeclampsia. Los mecanismos de inicio desencadenantes de toda la cadena de acontecimientos de la preeclampsia son diferentes y la mayoría aún no son conocidos.(2)

1) Factores Vasculares

a) Hemodinámicos:

* *Cambios cardiovasculares*: aumenta la resistencia periférica secundaria al vasoespasmo que se produce por la actuación de ciertos factores séricos tras el daño endotelial acaecido a nivel placentario. La contractilidad miocárdica está rara vez alterada.

* *Cambios renales*: hay una disminución variable en el Flujo Sanguíneo Renal (FSR) y una disminución de la Filtración Glomerular (FG), con la consiguiente elevación de creatinina y de ácido úrico plasmático. En casos de enfermedad aparece proteinuria, es una proteinuria no selectiva, mayor permeabilidad de proteína como transferrinas y globulinas, proteinuria que cede totalmente una semana postparto.(2) La proteinuria, el indicador clínico más válido de PEC, es un elemento a menudo tardío en su aparición.(1)

* *Cambios reológicos*: la alteración más frecuente en las células hemáticas cuando existe hipertensión en el embarazo es la trombocitopenia; en ocasiones se observan PDF (productos de degradación del fibrinógeno) elevado. Como marcadores precoces nos encontramos con la fibronectina y la antitrombina elevadas.(2)

* *Variaciones en el flujo útero-placentario*: investigaciones definieron una on-

da anormal de la arteria uterina como aquella con un índice sístole/diástole (S/D) mayor o igual a 2,7 o persistencia de la incisura diastólica después de las 26 semanas de gestación, relacionado con una inadecuada modificación de las arterias espirales ya que la invasión del citotrofoblasto es incompleta debido a que no cambia su fenotipo de proliferativo a invasivo y los vasos arteriales conservan su alta resistencia hasta el término del embarazo.(6) No está claro si la hipoperfusión placentaria es la causa de la PEC o es la consecuencia inmediata de la misma.

* *Predisposición genética*: la PEC tiene especial incidencia en hijas y hermanas de pacientes que la padecieron (26-30 y 36% respectivamente). La explicación de este fenómeno podría venir dada por la predisposición genética de sufrir ciertas alteraciones en la expresión de proteínas de membrana con la consiguiente alteración en los fenómenos de adhesión/invasión del trofoblasto.(2) Invasión incompleta del trofoblasto u otras anomalías en la placentación pueden ser características paternalmente sacadas.(5)

b) Endoteliales:

El endotelio funcionando o disfuncionando ya sea de la vasculatura materna, de la placenta o de ambos territorios, se constituye en un elemento central que determina el curso fisiológico del embarazo o su desarrollo en condiciones isquémicas, con la expresión de preeclampsia, retardo de crecimiento intrauterino y parto prematuro.(7) La elevación de micropartículas endoteliales en mujeres con PEC apoya la teoría de injuria endotelial en PEC.(8)

* *Célula endotelial*: en cultivos celulares in vitro se ha visto cómo el suero de gestantes con preeclampsia tenían capacidad mitogénica y tóxica, capacidad citotóxica que se perdía de inmediato post parto; el índice mitogénico aparece elevado en gestantes que padecen preeclampsia, a veces hasta 12 semanas antes que la enfermedad se haga clínicamente evidente, normalizándose este parámetro alrededor de las 6 semanas tras finalizar la gestación.

* *Niveles de Óxido Nítrico (NO)*: y de sus precursores están muy disminuidos en gestantes preeclámpsicas en relación con normotensas, al contrario ocurre cuando se valora la enzima nitrato reductasa que está más elevada en las normotensas; existe una correlación negativa entre los niveles séricos de NO y los valores de Tensión Arterial Sistólica/Diastólica (TAS/D) en las gestantes preeclámpsicas.(2) Después del parto, en el grupo de las preeclámpsicas, la concentración plasmática de nitrato/nitrito se incrementó y los niveles de sustancia reactiva al ácido tiobarbitúrico disminuyeron, mientras que estos paráme-

tros permanecieron sin cambios en la embarazada normal.(9)

* *Hemoglobina libre total* en embarazadas con preeclampsia en relación con las gestantes sanas está aumentada; la elevación deriva de la existencia de mayor fragilidad eritrocitaria, síndrome de hiperviscosidad, hemorragias intraplacentarias y por tanto mayor riesgo de síndrome de HELLP (Hemólisis, Linfocitopenia, trombopenia y elevación de enzimas hepáticas). La elevación de la hemoglobina libre y el daño a la célula endotelial producen una disminución en la actuación y producción del Factor Relajante Derivado del Endotelio (EDRF).(2) Altas concentraciones de hemoglobina materna y hematócrito están asociados con bajo peso al nacer y bajo peso placentario, incrementando la frecuencia de mortalidad prematura y perinatal, como también hipertensión materna.(10)

c) *Endotelinas*: están elevadas en la preeclampsia, es un fenómeno secundario a la hemoconcentración y a la disminución IFG propios de la enfermedad severa, es pues una consecuencia de la misma.

d) *Fibronectina fetal*: juega un papel muy importante en la adhesión de la placenta a la decidua; si se parte de la idea que la PEC se origina por una placentación anómala, los niveles de fibronectina variarán de gestantes normotensas a gestantes con PEC.(2) Fumar durante el embarazo es asociado con fibronectina celular reducida y aumento de molécula adherencia intracelular-1.(3)

e) *Calcio ATPasa*: La actividad de la calcio ATPasa del miometrio y el trofoblasto placentario de mujeres preeclámpsicas fue alrededor del 50% más bajo que en normotensas con el TBARS aumentado. Una actividad reducida de la calcio-ATPasa está causado por un aumento del TBARS lo que puede resultar en un aumento en la concentración citosólica de calcio en la célula del músculo liso vascular de preeclámpsicas, y esto implicaría la alta presión sanguínea demostrada en estas pacientes.(11)

f) *Trombomodulina*: es una glicoproteína de la superficie de la célula endotelial, actúa como cofactor junto con la trombina para activar la proteína C, ésta cuando está activa inhibe la coagulación e inactiva los factores Va y VIIIa. El daño y la lesión de la célula endotelial ocasiona la producción y liberación al torrente vascular de proteínas vasoactivas, son éstas las que van a desarrollar el cuadro preeclámpico; la trombomodulina es una de ellas.

g) *Péptido relacionado con la calcitonina*: es un péptido vasodilatador. Se encuentra incrementado durante el embarazo normal, teóricamente un descenso en los niveles de este péptido contribuiría al vaso-espasmo característico de la PEC.

h) *Gonadotrofina Coriónica Humana*: se observó que la PEC era más frecuente en pacientes con niveles de hCG elevados.

i) *Derivados Eicosanoides*: los metabolitos urinarios de prostaglandinas y tromboxanos están elevados en gestantes normotensas, mientras que en las destinadas a sufrir preeclampsia los niveles son más bajos.

j) *IGF - BP3*: el incremento en la producción celular o la disminución en la degradación de factores de crecimiento celular en las gestantes con PEC ha hecho que se considere a éstos como potenciales predictores de la PEC.(2)

k) *ROL (Radicales Oxígeno Libres)*: los radicales libres surgieron como los posibles promotores de la mal función vascular materna. Los marcadores de peroxidación lipídica están aumentados en el plasma de mujeres con preeclampsia, y las bajas concentraciones de antioxidantes en plasma y placenta sugieren un estado de stress oxidativo.(12)

l) *Factores Citotóxicos*: aparecen en el suero de gestantes con PEC solo en el postparto inmediato.(2) Por otra parte, hay reportes que el suero de la preeclámpsica es citotóxico para las células endoteliales de la vena umbilical humana *in vitro*, y la actividad citotóxica en el suero de la preeclámpsica disminuye a las 24-48 horas en el posparto.(9)

m) *Serotonina*: actúa sobre receptores S de las células endoteliales. El problema acontece cuando el daño endotelial ha sido tal que no existen receptores S, este hecho suele producirse cuando la PEC se ha establecido de forma precoz, la serotonina circulante produce vasoconstricción progresiva y agregación plaquetaria con la consiguiente alteración de la microcirculación placentaria; en este segundo caso se produce un aumento de la presión arterial materna y disminución de la legada de oxígeno y nutrientes al feto.

n) *Sistema Kalicreína-Bradiquinina*: los niveles de kalicreína en orina son menores en embarazadas con PEC que en embarazadas normotensas.(2)

2) Factores Inmunológicos:

Existiría una "intolerancia inmunológica" entre los vasos uterinos maternos (arterias espirales) y las células trofoblásticas fetales que invaden los capilares uterinos maternos, esto desencadena una respuesta inflamatoria con la siguiente liberación de multitud de mediadores y factores lesivos endoteliales que modifican la producción de los factores hasta ahora comentados

Se detectaron concentraciones significativamente más altas de TNF en el suero de las pacientes con PEC. Estos datos sugieren que el TNF juega un papel importante en la patogénesis de la PEC. El TNF-a es capaz de alte-

rar el crecimiento y la proliferación de células trofoblásticas, inhibiendo la síntesis de ARN, se limita así la invasión trofoblástica en el útero. El TNF- α es capaz de producir daño celular mediante la activación de proteasas, colagenasas o fosfolipasas A2, enzimas todas liberadoras de RLO; también es capaz de exacerbar la actividad procoagulante.

Manifestaciones Clínicas

Preeclampsia leve: TA mayor o igual de 140/90 mmHg o incremento de 30 y 15 mmHg en la TAS y TAD respectivamente. Proteinuria mayor o igual de 30 mg/dl o mayor o igual de 1 cruz en las tiras reactivas, hiperuricemia mayor o igual de 5,4 mg/dl o mayor de 2 DS para esa edad gestacional. La TA vuelve a la normalidad tras 12 semanas postparto.

Preeclampsia grave: TAS mayor o igual de 160 mmHg y TAD mayor o igual de 110 mmHg, proteinuria mayor de 5 g/en orina de 24hs. Oliguria menos de 400 ml/24hs. Trombopenia, elevación de las transaminasas (síndrome HELLP), dolor epigástrico, edema pulmonar, alteraciones visuales.(2)

Los siguientes test de laboratorio se deben solicitar de rutina frente a la paciente embarazada con HTA posterior a la 20ma semana de embarazo:

- **Hemoglobina y hematócrito:** la hemocentración favorece el diagnóstico de PEC y es un indicador de severidad. Los valores pueden descender en presencia de hemólisis.
- **Frotis sanguíneo:** signos de anemia hemolítica microangiopática (Esquiztocitosis) sugieren el diagnóstico de PEC. Puede estar presente aún con niveles levemente aumentados de presión arterial.
- **Recuento plaquetario:** la disminución de este recuento sugiere PEC severa.
- **Análisis de orina:** evaluación de proteinuria de 24 horas.
- **Creatinina:** niveles anormales (mayores de 0,8 mg) o en aumento asociados a oliguria sugieren PEC severa.
- **Uricemia:** niveles anormalmente altos (mayor a 4,5 - 6 mg) ayudan en el diagnóstico diferencial de PEC y son fieles indicadores de severidad de la enfermedad.
- **Lactodeshidrogenasa:** niveles elevados están asociados a hemólisis y afectación hepática sugiriendo PEC severa.

Tratamiento:

No farmacológico: la supervisión médica continua es fundamental. La restricción de la actividad física es una medida conveniente en el transcurso del embarazo porque favorece la

disminución de la presión arterial, promueve la diuresis y disminuye la posibilidades de parto prematuro.(1)

No hay estudios que provean una guía sobre beneficios o consecuencias de varias terapias no farmacológicas o estrategias de monitoreo.(13)

Farmacológico: cuando la presión arterial materna alcanza o supera los niveles de 100 mmHg de presión distólica indiscutiblemente debe comenzarse el tratamiento antihipertensivo farmacológico.

La única droga probadamente útil a éste respecto es la Alfa Metil Dopa en dosis de 500-2000 mg/día. No altera el monitoreo fetal y no se han descrito casos de teratogénesis.(1)

Alternativas o Terapias Complementarias:

Estrategias apuntaron a la prevención secundaria de PEC teniendo todo su enfoque sobre mecanismos pensados para retrasar los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. Se presenta aquí los resultados de tres estrategias preventivas que fueron completamente evaluados durante los últimos 10-15 años: suplemento cálcico; bajas dosis de aspirina y suplemento con aceite de pescado.(10) Tratamientos beneficiosos y regímenes de monitoreo no están claros pero algunos tratamientos como ECAs son grandemente evitados.(13)

La PEC-eclampsia que, cuando se presenta en forma severa desde muy temprano, llevan a plantear el aborto terapéutico.(14)

Evolución:

El cuadro de la PEC presenta un amplio espectro que va desde formas leves a extremadamente severas con elevada morbimortalidad materno-fetal.

En muchos casos la progresión del cuadro es lenta, en otros, la minoría, la enfermedad progresa rápidamente a formas graves.

Por ésta razón, desde el punto de vista del manejo clínico, la PEC debería ser "Sobrediagnosticada", ya que muchas veces un manejo preventivo y agresivo evita las erráticas evoluciones a formas graves y la Eclampsia.(1)

Predicción:

Muchas sustancias bioquímicas, principalmente de origen placentario y endotelial, aumentan en preeclampsia. Sin embargo, su valor predictivo para descubrir a mujeres susceptibles antes de la presentación clínica es pobre. Una población en peligro puede ser apuntada para la intervención con el uso de ultrasonido Doppler para medir el flujo de sangre en la arteria uterina en el segundo trimestre. Esta prueba biofísica es actualmente la mejor predicción de PEC. Valores predictivos positivos son similares tanto en grupos de riesgo altos

como en bajos, entonces el 20% de mujeres con un resultado de Doppler anormal desarrollará PEC.(15)

Pronóstico:

La prevalencia de Hipertensión Arterial crónica en pacientes con PEC y eclampsia en la primigravidez es la misma que en mujeres que no han tenido éstas patologías al realizar la comparación por sexo y edad. La PEC-Eclampsia es una intercorrelación no relacionada con hipertensión posterior. Es discutida la prevalencia de hipertensión arterial crónica en pacientes con preeclampsia-eclampsia múltiples.(1)

Discusión:

Aunque nuestros datos confirmen que el riesgo de preeclampsia se cae bruscamente después del primer embarazo, también encontramos que el riesgo posteriormente aumenta con el tiempo. Este aumento asombroso del riesgo con un intervalo de internacimiento creciente sugiere que la ventaja de paridad más alta en términos del riesgo de preeclampsia sea sólo transitoria.(4) Encontramos que hombres y mujeres que eran el producto de un embarazo complicado por PEC eran considerablemente más propensos que aquellos sin tal historia tener a un niño que era el producto de un embarazo complicado por PEC. Estas conclusiones apoyan la hipótesis que el genotipo fetal contribuye al riesgo total de PEC.(5)

Conclusión:

La implicación del endotelio vascular en los mecanismos de la PEC parece claro, aunque no lo es tanto su papel como desencadenante o como iniciador del proceso. Parece que la base fundamental de este cuadro es un defecto en la placentación, en la mala adaptación inicial de las células deciduo-miometriales maternas y las ovulares fetales; sería esta mala o baja adaptación la que originaría secundariamente el daño celular endotelial y así la alteración en la liberación de los productos de secreción endotelial.(2)

BIBLIOGRAFIA

1) Fernandez Contreras R, Gomez Llambi H, Ferrarotti F, Lorge F. Extraído de "Guía para el manejo de la Hiper-

tensión Arterial". *Instituto de Investigaciones Cardiológicas-Facultad de Medicina-UBA*. 2000.

- 2) García Santos FJ, Costales Badillo CA, Jimeno JM. Fisiopatología y factores etiopatogénicos de la hipertensión arterial en el embarazo. Revisión de la literatura. *Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Cátedra de Obstetricia y Ginecología (Prof. M. Escudero Fernández). Toko-Ginecología Práctica* Mayo 2000; Número 645 p. 194 - 212.
- 3) Lain KY, Wilson JW, Crombleholme WR, Ness RB, Roberts JM. Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Oct; 189(4):1196-201.
- 4) Skjæven R, Wilcox AJ, Lie RT. The Interval between Pregnancies and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal Medical* January 3, 2002 Number 1; Volume 346:33-38.
- 5) Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and Maternal components of predisposition to Preeclampsia. *N Engl J Med* Mar 22, 2001; 344:867-872.
- 6) Quintero J, Villamediana J, Paravisini I, Brito J, Cadena L. Velocimetría Doppler de la arteria uterina como factor de predicción de preeclampsia y crecimiento fetal restringido. *Rev Obstet Ginecol Venez set. 2002; v.62 n.3.*
- 7) Iribarra P V, Germain A A, Cuevas M A, Faúndez G L, Valdés S G. Disfunción endotelial como alteración primaria en las patologías vasculares. *Rev. méd. Chile* jun. 2000; v.128 n.6.
- 8) Gonzalez-Quintero VH, Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, O'Sullivan MJ, Ahn Y. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Aug; 189(2):589-93.
- 9) Reyna-Villasmil E, Prieto-Franchi M, Torres-Montilla M, Reyna-Villasmil N, Mejías-Montilla J. Metabolitos del óxido nítrico plasmático y niveles de peróxidos lipídicos en pacientes preeclámpicas antes y después del parto. *Rev Obstet Ginecol Venez jun.2002; v.62 n.2.*
- 10) Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet* January 20 2001; Vol 357, 209-14.
- 11) Carrera F, Casart YC, Proverbio T, Proverbio F, Marin R. Preeclampsia and Calcium-ATPase Activity of Plasma Membranes from Human Myometrium and Placental Trophoblast. *Centro de Biofísica y Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Caracas, Venezuela. Hypertens Pregnancy* 2003; 22(3):295-304.
- 12) Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, Parmar K, Bewley SJ, Shennan AH, Steer P, Poston L. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *The Lancet* Sept 4 1999; Vol 354, 810-15.
- 13) Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000 Nov; 95(5 Pt 2):849-860.
- 14) Valenzuela CY. Ética científica del aborto terapéutico. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 562-568.
- 15) Shennan AH. Recent developments in obstetrics. *BMJ* Sept 13 2003; 327 (7415): 604-8.