

INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN ORGÁNICA INDUCIDA POR EL
CITOTROFOBlasto. ALTERNATIVA CLÍNICA PARA EVALUAR LA
PREECLAMPSIA ATÍPICA

RESUMEN

Con el **Objetivo** de Determinar la incidencia de disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto en preeclampsia. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio de cohorte longitudinal en 420 gestantes, con diagnóstico presuntivo de preeclampsia, que fueron atendidas en el servicio de Obstetricia del Hospital Belén de Trujillo, entre enero 2010 a diciembre 2012. Se consideró disfunción a la alteración de los parámetros clínicos y/o de laboratorio, que superaron los rangos de normalidad durante el embarazo. Se calificó como disfunción endotelial leve a la presencia de 1 ó 2 parámetros disfuncionales y severa a la presencia de hipertensión ó 3 o más parámetros disfuncionales sin hipertensión. **Resultados:** El 90,8% de casos presentó disfunción endotelial severa y 9,2 % disfunción leve. Utilizando los criterios clásicos de preeclampsia (hipertensión y proteinuria) el 62% calificó como preeclampsia severa; El edema estuvo presente en el 94% de casos, la proteinuria en el 87,5% e hipertensión en el 87,2%, creatinina mayor de 0,8 gr/dl en 81,9% de casos; 53 casos no presentaron hipertensión. **Conclusiones:** el enfoque de disfunción endotelial promueve la intervención a favor de la madre. Por lo que podría reducir la mortalidad, la severidad y la necesidad de hospitalización en cuidado crítico; pero su uso inapropiado podría incrementar la tasa de prematuridad.

Palabras clave: disfunción endotelial en gestantes, preeclampsia (BIREME DeCs)

ABSTRACT

Objective To determine the incidence of induced endothelial dysfunction in preeclampsia the cytotrophoblast. **Materials and methods.** Study of longitudinal cohort study was conducted on 420 pregnant women with presumptive diagnosis of preeclampsia, which were treated in the service of Obstetrics Belen Hospital of Trujillo, between January 2011 December 2012 dysfunction to alteration was considered clinical and / or laboratory, which exceeded normal ranges during pregnancy. Endothelial dysfunction slight presence of 1 or 2 dysfunctional and the presence of severe hypertension, or 3 or more parameters without hypertension dysfunctional considered parameters. **Results:** 90.8% of cases had severe endothelial dysfunction and 9.2% mild dysfunction. Using the classical criteria of preeclampsia (hypertension and proteinuria) 62% qualify as severe preeclampsia; The edema was present in 94% of cases, proteinuria in 87.5% and hypertension in 87.2%, creatinine 0.8 g / dl in 81.9% of cases; 53 cases had hypertension. **Conclusions:** The approach promotes endothelial dysfunction intervention in favor of the mother. As may reduce mortality, severity and the need for hospitalization in critical care; but their inappropriate use may increase the rate of prematurity.

Keywords: endothelial dysfunction in pregnant, preeclampsia (NLM DeCs)

INTRODUCCION

El embarazo es un aloinjerto, cuya viabilidad depende de un proceso de tolerancia inmunológica mediada por los antígenos de histocompatibilidad HLA-G (1,2). El cual regulado por los linfocitos T-reg. Periféricos (3), permite al citotrofoblasto invadir y reemplazar la capa muscular media de las arterias espirilares del miometrio convirtiéndolas en vasos de baja resistencia y alto flujo condición ideal para la nutrición fetal (4).

La preeclampsia está asociada al fracaso de la segunda oleada migratoria de las células EVT del citotrofoblasto, a la túnica media de las arterias espirilares del miometrio (5), esto produce hipoxia e inicia la cascada del síndrome inflamatorio de respuesta sistémica (SIRS) inducido por el citotrofoblasto (6). Aumenta el nivel de tromboxanos acompañado de disminución de prostaciclina y óxido nítrico, aumento de Sflt-1 e IgAAt-1, con disminución PEGF lo que produce vasoconstricción y alteración sistémica de la membrana basal del endotelio, dependiente de la correspondencia entre el antígeno fetal y el endotelio del órgano blanco materno, con síntomas y signos tardíos como la hipertensión y la proteinuria, utilizados para pesquisar preeclampsia (6,7).

La preeclampsia es la 1° causa de muerte materna en La Libertad, el 2011 en el Hospital Belén de Trujillo se registraron 5 muertes por Síndrome de HELLP, de los cuales solo uno presentó hipertensión, que se clasificó como preeclampsia atípica.

Objetivo: Se determinó la incidencia de disfunción endotelial y los parámetros clínicos de disfunción, que con mayor frecuencia complican el embarazo, en el hospital Belén de Trujillo.

MATERIALES Y MÉTODOS

OBJETO DE ESTUDIO: Gestantes con disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto que acuden al HBT entre enero 2010 a diciembre 2012.

MUESTRA: La muestra estuvo constituida por 420 gestantes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia, que acudieron al servicio de obstetricia – del Hospital Belén de Trujillo (HBT), entre enero 2010 a diciembre 2012. Lo que resultó de trabajar con una confiabilidad de 95%(2Z), una frecuencia (fe) de 12% y un error tolerado (e) de 0,03.

METODO.

Ingresaron al estudio todas las gestantes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia, que acudieron al servicio de Obstetricia del HBT, entre enero 2010 a diciembre 2012, se les informó del trabajo y solicitó autorización para ingresar al estudio.

Se implementó un registro diario de los parámetros clínicos y de laboratorio (presión arterial, peso, altura uterina, presencia de edemas, peso ponderal, hemograma automatizado para valorar hematocrito, plaquetas y volumen plaquetario medio etc.), durante su hospitalización, en un protocolo especialmente diseñado para este fin (Anexo 5).

Los datos fueron analizados individualmente para cada caso. A fin de uniformizar criterios, la calificación de disfunción del parámetro clínico, se realizó comparando el dato del paciente con los valores normales precisados en el presente protocolo, por el ESTAF de médicos programados para la visita del servicio de ARO del HBT.

Se Calificó como **disfunción leve**, a la presencia de 1 o 2 parámetros disfuncionados y como **disfunción severa** si presentaba hipertensión o más de 3 parámetros disfuncionados sin hipertensión.

Todas las pacientes fueron seguidas hasta el alta y en consulta externa hasta los 30 días post parto, y/o hasta la remisión total de los parámetros disfuncionados. En una segunda etapa utilizando los diagnósticos de alta (CIE-10: hipertensión y proteinuria), se clasificaron en preeclampsia leve o severa.

Los resultados se presentan en cuadros y figuras, según número de parámetros clínicos o de laboratorio disfuncionados. El análisis de las diferencias se realizó con la prueba del X^2 .

DEFINICIONES OPERACIONALES:

Disfunción orgánica Inducida por el citotrofoblasto: Alteración de los parámetros clínicos considerados normales durante el embarazo y que se recuperan espontáneamente luego del parto (7,8).

Disfunción Cardio Vascular:

Presión arterial Basal: Presión arterial sistólica/diastólica previa al embarazo o antes de las 8 semanas de gestación, **Hipertensión:** Presión arterial > 140/90 mmHg. ó incremento > de 15 mmHg. En la diastólica, incremento > de 30 mmHg. En la presión sistólica respecto al basal, **Hipotensión:** disminución de la presión arterial sistólica (PAS) <90 mmHg, ó descenso > de 40 mmHg de la PAS respecto al basal (9).

Disfunción del Sistema linfático: Incremento del volumen intersticial: Edema de los tejidos, (TCS etc.), **Incremento ponderal anormal durante el embarazo:** aumento de peso > de 500 gr. por semana en el último trimestre- feto único (7).

Disfunción del sistema respiratorio: Taquipnea: frecuencia respiratoria > de 22, **Edema Pulmonar:** crepitantes y subcrepitantes en base pulmonar bilateral, imagen radiológica con edema de cisuras pulmonares; Saturación de CO_2 < 92% aire ambiente (7,8).

Disfunción del Sistema sanguíneo: Hemoconcentración : Hcto > de 36% en gestantes procedentes de la costa, o Hb. mayor de 11 gr %, **Hipoalbuminemia :** albúmina plasmática < de 3,2 gr/L., **Trombocitosis relativa:** R. plaquetas > de 450 000 ó > del 30% respecto al basal durante el embarazo, **Incremento del volumen corpuscular medio de las plaquetas (VCMPL):** Aumento del tamaño plaquetario por inmadurez de las mismas en sangre periférica con incremento del volumen plaquetario medio > de 9 fl ⁹, **Trombocitopenia:** Plaquetas < de 150 000 plaquetas / ml. En embarazos mayores de 30 semanas.

Disfunción Hepática: Hepatocelular: Incremento de TGO, TGP, LDH, bilirrubinas, **Distención de capsula de Glison:** Epigastralgia (Dolor abdominal en Barra): por edema hepático, Nauseas y/o vómitos (7,8).

Disfunción Renal: **Retención de productos nitrogenados:** Incremento de creatinina, Incremento de Urea, ácido úrico, **Proteinuria:** proteínas en orina > de 300 mg/dl/día, **Lipiduria:** presencia de triglicéridos y colesterol en orina, **Hematuria:** presencia de hematíes cremocitos, y cilindros hemáticos, o cilindros de haptoglobina, **Oliguria:** orina, de 500 cc/día ó menor de 20 ml /hora (8).

Disfunción del SNC: **Alteraciones de conciencia:** Somnolencia o inconsciencia. (Alteración del área reticular), **Alteraciones visuales:** Fotopsias, escotomas, (corteza occipital fibras de gratiolet), distorsión de imagen (retina), **Acúfenos:** zumbido permanente en oído (corteza lóbulo temporal) (8).

Eclampsia: Convulsiones tónico clónico generalizadas (corteza frontal).

Disfunción del Sistema Endocrino: **Disfunción de glándulas suprarrenales:** Incremento del cortisol y de catecolaminas como respuesta exagerada al stress (8).

Páncreas: Incremento de amilasas, lipasas por daño endotelial de los acinos pancreáticos.

Disfunción fetal: Restricción severa de crecimiento fetal (RCIU). Con alteración doppler: índice cerebro placenta menor de 1.

RESULTADOS

Entre enero 2010 y diciembre 2012 en el HBT, se registraron 846 gestantes con diagnóstico presuntivo de preeclampsia; ingresaron al estudio 420 pacientes, de los cuales 378 (90,8%) casos fueron disfunción severa y 42 (9.2%) casos de disfunción leve. Se registraron 24 muertes maternas (11 muertes maternas el 2 010, 10 registradas el 2 011, de las cuales 5 fueron por preeclampsia, 3 muertes maternas ocurrieron el 2 012, ninguna por preeclampsia).

Grafico N° 1. Distribución porcentual de Preeclampsia vs disfunción endotelial según grado de severidad .HBT. Enero 2010 – diciembre 2012.

Grado severidad	% preeclampsia	% Disfunción endotelial
Leve	38	9,2
Severa	62	90,8
TOTAL	100	100.00

$X^2 = 0.94996$

$P < 0,05$

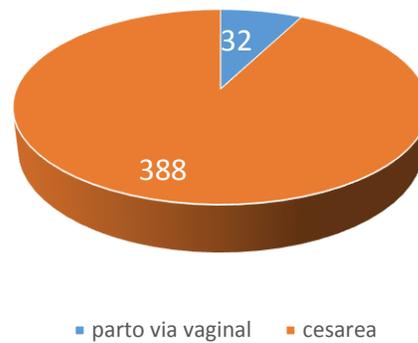
Gráfico N° 2: Distribución de gestantes con Disfunción Endotelial Inducida por el Citotrofoblasto, según cuadro clínico. Hosp. Belén de Trujillo Enero 2010 – Diciembre 2011.

SIGNO/SÍNTOMA	Si	% si
Hipertensión	366	87,1
Edemas	395	94
Oliguria	285	67,9
Cefalea	179	42,6
Visión borrosa	172	41
Fotopsias	167	39,8
Acúfenos	265	63,1
Epigastralgia	93	22,1
Vómitos	63	14,9
Dism mov fetales	96	22,9

Gráfico N° 3 : Gestantes con Disfunción Endotelial Inducida por el Citotrofoblasto, según análisis de laboratorio . HBT, Enero 2010 – Diciembre 2012.

	elevadas	SI %
Proteinuria	368	87,55
Creatinina sérica	344	81,93
TGO	209	49,80
TGP	140	33,33
LDH	275	65,46
Hcto.	331	78,71
R.plaquetas	347	82,73
Relac prot/ creat orina	339	80,72
Bilirrubinas	57	13,65
Amilasas	5	1,20

Gráfico 1: Distribución de casos con Disfunción Endotelial, según tipo de parto.HBT enero 2010- diciembre 2012



DISCUSIÓN

Como se observa en el cuadro 1, con enfoque de disfunción endotelial el 90,8% de casos, presenta 3 o más parámetros clínicos o de laboratorio alterados, respecto a los valores considerados normales durante el embarazo, que los califican como disfunción severa. En cambio utilizando el paradigma clásico de hipertensión- proteinuria, solo el 62 % de casos presentó preeclampsia severa. Con un valor $P < 0,05$, lo que permite aceptar la hipótesis, que el enfoque de disfunción endotelial incrementa las formas severas, esto permitió, iniciar el protocolo de manejo (10,11) y terminar la gestación, 32 casos por inducción en parto vaginal y 388 por cesárea (gráfico1).

El 9,2% de casos presentó disfunción leve vs 38 % de preeclampsia leve utilizando el paradigma clásico de hipertensión y proteinuria, mostrando que un 22% de pacientes que se consideraron formas leves con el paradigma clásico, en realidad eran formas severas y

según protocolo de tratamiento para las formas severas se procedió a terminar el embarazo por la vía más adecuada para cada caso (10,11). Resultados que no pueden ser comparados con otros estudios, pues a la fecha existen publicaciones sobre disfunción endotelial, como sustento fisiopatológico de la preeclampsia (12,13,14), mas no existen trabajos en los que se utilicen el número de parámetros disfuncionados para clasificar la severidad de la misma, decidir el tratamiento y/o terminar el embarazo, lo que disminuyó las complicaciones maternas, pero incremento la tasa de prematuridad.

Existe consenso en que la fisiopatología de la preeclampsia, es una disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto (14,15), se ha demostrado que antes de las 20 semanas existen alteraciones biomoleculares, como el incremento de fibronectina, selectinas y alteraciones en el flujo de las arterias uterinas antes de las 26 semanas, que preceden a la hipertensión (16), el consenso FIGO 2013 propone retirar a la proteinuria como un criterio diagnóstico de preeclampsia y lo recomienda opcionalmente, como un criterio de disfunción de órgano blanco (17). Esto tímidamente sugiere que el paradigma de hipertensión y proteinuria planteado por Vaquez y Nobecourt en 1845, con el que se pesquiza preeclampsia ya no es suficiente, pues reconoce que un 20% de pacientes no presentan proteinuria; reconoce que existe un grupo de pacientes que no presentan hipertensión, que se constituyen en un problema diagnóstico, que retrasa la intervención, expone a la gestante a formas severas, que son causa de muerte materna y alta demanda de hospitalización en cuidados críticos. Servicio de alto costo y no disponibles en la mayoría de hospitales de los países pobres; que son las poblaciones con mayor incidencia de esta patología.

El cuadro 2, muestra que el edema estuvo presente en el 94% de los casos, seguido de hipertensión arterial 87,1%, siendo el signo más frecuente, extraña que el edema, haya sido

retirado como marcador de preeclampsia, pues la retención de líquido no solo se demuestra con la fóvea, sino que se refleja en la excesiva ganancia ponderal de peso durante el embarazo (>16 kg), que suelen presentar estos pacientes, como manifestación de disfunción endotelial (8).

El edema de difícil valoración por la subjetividad de su apreciación, se hace evidente en el incremento de peso materno > 500 gr por semana en el tercer trimestre (11). Luego evaluar la curva de ganancia ponderal en el control prenatal se convierte en una actividad que revaloriza el control prenatal como política y oportunidad de pesquisa de las complicaciones del embarazo (8,11).

El cuadro 2, muestra que la hipertensión se presenta en el 87,1% de las pacientes y su presencia representa una expresión tardía y más severa de la disfunción endotelial tal como es reconocida por otros autores (7,18).

El 12,9% de pacientes tuvieron presión arterial normal durante la hospitalización, porque recibieron antihipertensivos previamente, o porque están en reposo etc. Condición que debe ser considerada en las acciones de pesquisa de disfunción endotelial. Pues si esperamos hipertensión habrá cuando menos un 12.9% que quedan fuera y cuando lo presenten, lo harán como formas severas de preeclampsia.

El gráfico 3 muestra las alteraciones en los análisis de laboratorio en las pacientes con disfunción endotelial. En los que destaca la proteinuria en orina de 24 horas con 87.5 %, que es parecido a lo reportado en otros estudios (18,19); seguida del incremento de la creatinina sérica con 81.93%, y alteraciones en el recuento plaquetario o en el volumen de las plaquetas,

que es un marcador de elevado consumo periférico de plaquetas, acompañado de liberación de plaquetas inmaduras por la médula ósea de la gestante (7,19).

Es evidente que ninguno de los demás análisis de laboratorio supera el 87% de la proteinuria o de la hipertensión. No obstante ambos son tardíos cuando ya existe disfunción orgánica múltiple, que expone la vida de la paciente. Existen múltiples estudios que intentan *predecir el riesgo de preeclampsia* con diferentes tasas de éxito que buscan intervenir oportunamente a favor de la madre y el producto gestacional (18). Otras investigaciones se dirigen al estudio de marcadores biomoleculares, se han reportado trabajos en los que se miden Fibronectina, SFlt-1 (19,20). y selectina-P como marcadores precoces de preeclampsia (25), los cuales reportan una sensibilidad de 83 a 90 % porque claro, todos esperan que se presente la preeclampsia con hipertensión y proteinuria.

El presente estudio plantea, que existe un grupo de pacientes que podrían morir, si esperamos hipertensión y proteinuria para pesquisarlos. Que el manejo de estos casos requiere utilizar el paradigma de disfunción endotelial, que supera al de hipertensión y proteinuria para la pesquisa. Como se observa en la disminución de la mortalidad materna, el 2011 en el HBT se presentaron 5 muertes pos disfunción endotelial severa (Síndrome de HELLP) solo uno de estos casos presentó hipertensión y 2 casos de proteinuria. En el 2012 ocurrieron 3 muertes maternas, ninguna por preeclampsia. Esto podría ser explicado porque se mejoró la capacidad resolutive de la unidad de cuidado materno crítico del HBT y porque se incorporó a la pesquisa el enfoque de disfunción endotelial.

El análisis individual de los 54 casos sin hipertensión, considerado como preeclampsia atípica, muestra que todos presentaron edema con incremento del peso corporal por arriba

de 500 gr por semana, trombocitosis relativa y hemoconcentración. Que permitieron plantear disfunción severa y proceder al tratamiento aun sin hipertensión. Lo que podría incidir en disminuir la incidencia de las formas severas y la mortalidad específica por preeclampsia.

Se concluye que la hipertensión y la proteinuria son las formas clínicas más frecuentes pero más tardías de la disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto.

El paradigma de disfunción endotelial incrementa las formas severas, permitiendo la intervención precoz a favor de la madre. Por tanto podría disminuir la demanda de hospitalización en cuidado crítico y la mortalidad materna; Pero el uso inapropiado del enfoque de disfunción endotelial, puede incrementar la tasa de prematuridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Purkerson M, Vekerdy L. history of eclampsia, toxemia and kidney in pregnancy. Am J Nephrology, 1999; 19:313-319.
2. Xang Xia, Kellems R. Is preeclampsia an autoimmune disease. Clinical Immunology, 2009; 133, 1–12.
3. Guerin L, Prins J, Robertson S. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? Hum Reprod Update. 2009;15(5):517-35.
4. Granger J, Alexander B, Bennett W, Khalil R. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens, 2001; 14:178.
5. Widmer M, Villar J, Benigni A, et al. Mapping the Theories of Preeclampsia and the Role of Angiogenic Factors: A Systematic Review. Obstet Gynecol, 2007; 109:168.
6. Germain S, Sacks G, Sooranna S, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. J Immunol, 2007; 178:5949.
7. Shimajuko B, Rodríguez H, Uriol R. Preeclampsia disfunción endotelial inducida por el citotrofoblasto. Investigación docente UNT. 2012: 7.
8. Sáez Cantero V. Preeclampsia eclampsia de presentación atípica. Prog Obstet Ginecol. 2012;55:326-8.
9. Ramsay M, James M, Steer P, Weiner C, Gonik B. Guía de valores normales durante el embarazo. Ed. Harcourt S.A. 5º ed. España, 2002; 36.
10. Saona P. Clasificación de la enfermedad hipertensiva del embarazo. Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):219-225.

11. Guía Nacional de salud reproductiva. Módulo obstétrico- Control prenatal. 2007;(II): 11-17.
12. Lain K, Roberts J. Contemporary concepts of pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA, 2002; 187: 3183.
13. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. Am J Obstet Gynecol 2011; 204:193.
14. Granger J, Alexander B, Bennett W, Khalil R. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. Am J Hypertens 2001; 14:17-23.
15. Pacheco J. Disfunción endotelial en la preeclampsia. Anales de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2003 Vol. 64,1: 43-54.
16. Myatt L, Clifton R, Roberts J, Spong C, Hauth J, Varner M, Thorp J, Jr et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. Obstet Gynecol. 2012 Jun;119 (6):1234-42.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin #33. American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013: 24-27.
18. Suárez A, Gutiérrez M, Cabrera M, Corrales A, Salazar M. Predictores de la preeclampsia/eclampsia en un grupo de gestantes de alto riesgo. Rev Cubana Obstet Ginecol . 2011;(37)2:7.
19. Reyna E, Briceño P, Torres C. Marcadores bioquímicos para la predicción de la preeclampsia. Rev Obstet Ginecol Venez. 2010;70:53-66.