

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## Alteraciones vasculares precoces en preeclampsia y retardo del crecimiento intrauterino

Dr. Milenko Ivankovic Bizaca  
Instructor de Obstetricia y Ginecología  
Departamento de Obstetricia y Ginecología

La preeclampsia o hipertensión proteinúrica gestacional, también denominada históricamente toxemia del embarazo, tiene un complejo cuadro clínico, en el cual la hipertensión arterial es un signo característico, pero no imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad. La preeclampsia se asocia frecuentemente a retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), aunque también es común la existencia de ambas condiciones patológicas en forma independiente. En este artículo se analizan los cambios funcionales propios del embarazo normal y los observados en aquellos complicados por preeclampsia y RCIU.

### CAMBIOS FUNCIONALES EN EL EMBARAZO NORMAL

La presión arterial está determinada principalmente por el gasto cardíaco, el volumen sanguíneo circulante y la resistencia vascular periférica. En el embarazo normal, el aumento del gasto cardíaco (40%-50%) y del volumen sanguíneo circulante (50%) no determinan un ascenso de la presión arterial, porque la resistencia vascular periférica, que es el otro elemento determinante de la presión arterial, se encuentra disminuida. Los cambios de la resistencia vascular periférica dependen del resultado antagónico entre los sistemas presores (sistema adrenérgico y sistema renina-angiotensina-aldosterona) y los sistemas vasodilatadores (prostaglandinas y sistema calcireína-cinina). Los niveles de renina, angiotensina y aldosterona se encuentran significativamente elevados en el embarazo. La angiotensina II, que ejerce un potente efecto presor, no determina un ascenso en la presión arterial en el embarazo normal; incluso, la respuesta presora a la administración de angiotensina exógena es menor que en ausencia de gravidez. Esta respuesta se observa precozmente, desde las 7 a 10 semanas de gestación. Esta pérdida de reactividad vascular a la angiotensina, como también a otras drogas vasoactivas, ha sido atribuida, por una parte, al aumento de la actividad de prostaglandinas vasodilatadoras, en particular prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y prostaglandina E (PGE), y, por otra, a otros factores relajadores derivados del endotelio vascular, así como también al sistema calcireína-cinina, que juega un papel en el control del flujo uterino cuando el embarazo se ha establecido.

Los otros factores que participan en la regulación de la presión arterial en el embarazo normal son la disminución del tono simpático, lo cual aumentaría la capacitancia vascular, en especial reduciendo el retorno venoso y el cortocircuito o *shunt* establecido por la circulación uteroplacentaria. Los cambios vasculares que ocurren en las arterias espirales en el útero, que permiten obtener un sistema vascular local de baja resistencia y de alto flujo, se caracterizan por

un aumento del diámetro del vaso sanguíneo y una alteración de su estructura. La onda de invasión trofoblástica reemplaza el endotelio vascular y la capa muscular de la porción decidual de las arterias espirales durante el primer trimestre de la gestación, y luego, en una segunda instancia (16-22 semanas), hasta la porción miometrial de las mismas.

En el embarazo normal se produce un aumento de la filtración glomerular renal y del flujo plasmático renal. Existe, además, retención de sodio (520 mEq) y de agua (4-5 litros). Diferentes estudios han permitido demostrar que el aumento del volumen plasmático es máximo hacia las 34 semanas de gestación, con un rango entre 630 y 1.940 ml, lo que corresponde a un 25%-80% por sobre el volumen plasmático de la mujer no embarazada. El aumento de la masa de eritrocitos es menor en proporción al aumento del volumen plasmático, lo que explica la hemodilución observada. Los mecanismos que aumentan el volumen plasmático no son bien conocidos, pero se confiere a la aldosterona un papel importante.

En relación al sistema hemostático, en el embarazo normal el recuento plaquetario se reduce, pero dentro de rangos normales. El recambio plaquetario aumenta hacia el final de la gestación. La activación plaquetaria produce liberación de tromboxano y serotonina, que tienen un importante papel vasopresor. Del mismo modo, el tiempo de sangría que evalúa la interacción funcional entre las plaquetas y el endotelio vascular, se encuentra ligeramente aumentado en el tercer trimestre de la gestación.

Los factores de la coagulación también se modifican en el embarazo normal. Existe aumento de la conversión de fibrinógeno a fibrina, aumentan el fibrinógeno y los factores VII, VIII, IX, X, y aumenta la concentración del plasminógeno. También se observa una disminución de la actividad fibrinolítica del plasma.

### CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS EN PREECLAMPSIA Y RCIU

El aumento de la presión arterial y el establecimiento de hipertensión arterial es un signo característico de la preeclampsia-eclampsia, aunque no imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad. En algunos casos, la morbimortalidad materno-perinatal está relacionada fundamentalmente con cambios funcionales hepáticos, renales y de la coagulación. Es conocido el hecho de que el 20% de las pacientes que presentan eclampsia tienen presión arterial < 140/90 mmHg.

### Gasto cardiaco

En preeclampsia, el gasto cardiaco puede estar disminuido, normal o aumentado. Esta diversidad de respuestas probablemente está condicionada por numerosos factores, entre los que se incluyen el tiempo de evolución de la enfermedad, la gravedad, la presencia de insuficiencia cardiaca o renal, la intervención terapéutica y otros. Una disminución brusca de la presión arterial en una paciente preecláptica puede ser secundaria a una caída del gasto cardiaco, con insuficiencia cardiaca y edema pulmonar agudo.

En las pacientes con preeclampsia grave, la presión de enclavamiento pulmonar se encuentra generalmente normal o baja (3,3 a 12 mmHg) y la presión venosa central varía en el rango de 2-6 cm H<sub>2</sub>O, lo que sugiere un estado de vasoconstricción e hipovolemia.

### Volumen sanguíneo circulante

La expansión del volumen plasmático observada en el embarazo normal, no ocurre en las pacientes con preeclampsia grave ni en las pacientes con preeclampsia moderada que evolucionan con fetos pequeños para su edad gestacional. Dado que la masa eritrocitaria no sufre mayores modificaciones, en estas pacientes frecuentemente se establece una hemoconcentración.

El menor volumen plasmático observado en las madres con preeclampsia está relacionado con una disminución de la actividad de la renina plasmática y de la aldosterona, sin evidenciarse cambios en los niveles de estradiol y progesterona.

Las mujeres embarazadas de bajo peso presentan un mayor riesgo de RCIU, favorecido por un volumen plasmático disminuido, un gasto cardiaco más bajo y un aumento de la resistencia vascular periférica, en comparación con mujeres embarazadas de peso normal.

Las pacientes con retardo de crecimiento intrauterino idiopático presentan valores normales de actividad de renina plasmática, y disminución de los de aldosterona, estradiol, progesterona, calcitriol y tromboxano B<sub>2</sub>. Lo anterior sugiere que la caída del volumen plasmático observada en estos casos puede ser el resultado de una reducción de los vasodilatadores maternos y de la aldosterona.

### Resistencia vascular periférica

En preeclampsia existe un aumento de la respuesta presora a la angiotensina y otras hormonas vasoactivas. Este incremento está presente antes de la aparición de hipertensión arterial. En experiencias *in vivo* e *in vitro*, se ha observado que el suero de pacientes con preeclampsia favorece la vasoconstricción, sugiriendo la existencia de sustancias presoras circulantes. Igualmente, un importante número de experiencias ha demostrado que los metabolitos de prostaglandinas con acción vasodilatadora están disminuidos, lo que explicaría la reactividad vascular aumentada en preeclampsia.

### CAMBIOS EN EL SISTEMA HEMOSTÁTICO

En la preeclampsia moderada, el recuento de plaquetas no se modifica en relación al embarazo normal; en la preeclampsia grave, en cambio, el recuento plaquetario disminuye en forma significativa, de modo que entre el 15%-20% de las pacientes tienen trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas menor a

100.000/mm<sup>3</sup>. Estudios nacionales mostraron que en preeclampsia moderada el tiempo de sangría se acorta, a diferencia de lo observado en preeclampsia grave, en la que está prolongado en relación al grupo control de embarazadas sanas. Una activación inicial de las plaquetas puede favorecer la agregación plaquetaria al endotelio vascular y luego, en la medida que el recuento de plaquetas disminuye y éstas se han degranulado, se hacen menos funcionantes, aumentando el tiempo de sangría.

Las siguientes evidencias sugieren un aumento de la activación plaquetaria en preeclampsia:

- Reducción del recuento plaquetario en enfermedad grave.
- Presencia de macroplaquetas en la circulación, con recuento plaquetario normal.
- Los productos elaborados por las plaquetas aumentan en el plasma como señal de su activación temprana en preeclampsia (factor plaquetario 4, serotonina,  $\beta$ tromboglobulina).
- Las plaquetas responden inadecuadamente a los agentes agregantes, sugiriendo que éstas se han activado previamente.

En la actualidad se investiga tratando de precisar si las plaquetas alteran su funcionalidad al interactuar con un endotelio vascular dañado o si existe una noxa que afecte primariamente la estructura antigénica de las plaquetas y de las células endoteliales, simultáneamente.

La producción por parte de la plaqueta de tromboxano A<sub>2</sub> (vasopresor y agregante plaquetario) puede incrementar la reactividad vascular y favorecer el desbalance que existe en preeclampsia entre las prostaglandinas vasodilatadoras y las prostaglandinas vasoconstrictoras.

Las alteraciones de la coagulación que se observan en preeclampsia corresponden a un modelo de coagulación intravascular diseminada crónica y compensada, caracterizada por un aumento de los complejos de trombina-antitrombina III, disminución de antitrombina III (esta última alteración puede preceder al cuadro clínico) e incremento de algunos productos de la degradación de la fibrina. Estos cambios del sistema de coagulación son semejantes a los que se observan en animales de experimentación cuando se les infunden pequeñas cantidades de material tromboplástico en la circulación. Tanto en preeclampsia como en RCIU existen evidencias similares de cambios en la coagulación, reflejados por un incremento de la relación entre factor Von Willebrand/actividad del factor VIII coagulante.

### CAMBIOS EN LA CIRCULACION UTEROPLACENTARIA Y ENDOTELIO DE LA VASCULATURA SISTEMICA

La preeclampsia se observa exclusivamente en la especie humana. Sólo en modelos animales experimentales se han logrado reproducir los cambios fisiopatológicos observados en la mujer embarazada con preeclampsia. La reducción del flujo uterino en animales de experimentación, al colocar una ligadura en la arteria aorta bajo las arterias renales o mediante el uso de las pinzas oclusivas en las arterias uterinas, así como experiencias similares en animales en los que además se extrae la unidad fetoplacentaria, permiten señalar que para que se manifieste enfermedad se necesita reducir el flujo uterino en presencia de la unidad fetoplacentaria. En la mujer con preeclampsia existen importantes evidencias que indican que el flujo utero-placentario se encuentra disminuido. Para

muchos investigadores, la isquemia uteroplacentaria es un hecho primario en la patogenia de la enfermedad.

En preeclampsia no ocurren los cambios vasculares de las arterias espirales en el segmento miometrial, producidos por la segunda invasión trofoblástica entre las 16 y 22 semanas, pues dicha invasión no existe. De esta manera, la estructura del endotelio y de la capa muscular no son modificadas. Como consecuencia de lo anterior, el territorio vascular uteroplacentario no aumenta su capacitancia y mantiene la capacidad de vasoconstricción. Secundariamente, estas arterias presentan aterosclerosis aguda caracterizada por daño de la pared del vaso y oclusión del lumen, con agregación de las plaquetas y depósito de fibrina y lipófilos.

En RCIU se encuentran alteraciones histológicas similares a las observadas en preeclampsia.

La medición del flujo uterino con técnicas radioisotópicas y ultrasonido Doppler permiten señalar que el flujo sanguíneo uteroplacentario se encuentra disminuido en preeclampsia y en RCIU. El endotelio vascular sistémico se daña en forma temprana en preeclampsia. Algunas experiencias confirman que hay cambios de la permeabilidad de la célula endotelial reflejados por una desaparición más rápida del colorante azul de Evans desde el compartimento intravascular. Asimismo, el edema característico de la preeclampsia es el resultado de la disminución de la presión oncótica, del aumento de la presión hidrostática debido al vasoespasmo, y al incremento anormal de la permeabilidad de la célula endotelial.

En el plasma de pacientes con preeclampsia existe un aumento de diferentes factores normalmente localizados en la membrana de la célula endotelial (factor VIII antigénico, fibronectina y factor de incremento de la actividad mitógena). El aumento de los niveles plasmáticos de estos factores refleja una lesión de la célula endotelial que antecede a la aparición de las manifestaciones clínicas.

La célula endotelial es la principal fuente de producción de prostaciclina (potente agente vasodilatador). En la preeclampsia se

produce un incremento de la relación entre tromboxano y prostaciclina, el cual sería secundario al daño vascular, con menor producción de prostaciclina. Estudios en pacientes preeclámpicos han demostrado que los metabolitos de prostaciclina se encuentran disminuidos en la pared de los vasos sanguíneos (maternos, placentarios y fetales), en la placenta, en el plasma y en la orina materna.

Existen algunas evidencias de que el daño endotelial puede estar mediado por autoanticuerpos dirigidos contra la membrana de la célula endotelial, así como que el aumento de los superóxidos que se observa en preeclampsia puede favorecer la vasoconstricción, inhibiendo la síntesis de prostaciclina al afectar la célula endotelial. Se especula si estas toxas tienen su origen en el trofoblasto isquémico.

Otras investigaciones sugieren que el déficit de producción de prostaciclina por la célula endotelial puede ser el resultado de modificaciones del sistema caliceína-bradicinina. Este último aumenta la síntesis de prostaglandinas a nivel renal y decidua, mientras que en la pared vascular es un potente estímulo para producir prostaciclina y factor de relajación endotelial, el que también es vasodilatador y antiagregante plaquetario. Alteraciones de los mecanismos vasodilatadores en la zona de implantación, y posteriormente a nivel sistémico, podrían explicar por un mecanismo común la isquemia uteroplacentaria, las alteraciones presoras y las de coagulación observadas en la preeclampsia.

Se puede teorizar que tanto la preeclampsia como el retardo de crecimiento intrauterino son respuestas maternas o fetales a un origen común de insuficiencia vascular placentaria. Esta es determinada por una enfermedad temprana del trofoblasto, reflejada en una mala adaptación de las arterias espirales, lesión endotelial, fenómenos de trombosis, desbalance entre sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores tanto a nivel local (uterino) como sistémico y cambios hemodinámicos comunes. El defecto de placentación en el embarazo inicial, es en la actualidad motivo de investigación.

#### REFERENCIAS ESCOGIDAS

1. Davidge S, Hubel C, Brayden R et al. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79:897-901.
2. Ivankovic M, Gorman A, Mezzano D et al. Bleeding time in normal pregnancy and preeclampsia. 39th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. San Antonio, Texas, 1992:171.
3. Ivankovic M, Bianchi M, Pereira J et al. Bleeding time in normal pregnancy. *Thrombosis & Haemostasis*, 1992; 68(3):375.
4. Khong TY, Woy F, Robertson WB et al. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1049-1059.
5. Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Salas S. Hemodynamic changes in underweight pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79:908-912.
6. Taylor RN, Heilbron DC, Roberts JM. Growth factor activity in the blood of women in whom preeclampsia develops is elevated from early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1839-1844.
7. Valdés G, Espinoza P, Moore R et al. Urinary kallikrein and plasma renin activity in normal human pregnancy. *Hypertension* 1981; 3(SII):55-59.
8. Salas S, Rosso P, Espinoza R et al. Maternal plasma volume expansion and hormonal changes in women with idiopathic fetal growth retardation. *Obstet Gynecol* 1993; 81:1029-1033.