

Preeclampsia: un problema complejo para enfrentar desde su fisiología

Christian Alberto Piedrahita Ochoa¹, Bernardo Agudelo Jaramillo²

Resumen: la gestación es una condición fisiológica compleja que requiere de cambios en todos los sistemas orgánicos de la mujer y que compromete en gran medida adaptaciones cardiovasculares y hemodinámicas, así como cambios fisiológicos a nivel renal, hepático y endocrino. La preeclampsia es un síndrome específico de la gestación humana, cuyas características clínicas, hipertensión y proteinuria, aparecen un poco después de transcurrida la mitad de la gestación; estas características clínicas y las circunstancias ambientales y sociales que rodean la enfermedad, son de considerable cuidado por el impacto catastrófico que tiene sobre la salud y la vida tanto materna como fetal. La Organización Mundial de la Salud y las organizaciones médico-científicas de carácter internacional, han dispuesto de sistemas de clasificación de los desórdenes hipertensivos asociados al embarazo con el objetivo principal de facilitar el diagnóstico, el manejo y el seguimiento epidemiológico de estas condiciones, especialmente las relacionadas con la preeclampsia. Actualmente existe bastante información con respecto a la etiología y fisiopatogenia de la preeclampsia, y la identificación de los principales factores de riesgo asociados, que son recogidos en esta revisión. El equipo de salud debe jugar un papel activo en la implementación de estrategias que propicien la observación temprana, estricta, consciente y crítica de todas las maternas para identificar sutiles alteraciones y anticiparse a los eventos catastróficos asociados con los trastornos hipertensivos.

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión, proteinuria, gestación, mortalidad materna-infantil.

Piedrahita-Ochoa CA, Agudelo-Jaramillo B. Preeclampsia: un problema complejo para enfrentar desde su fisiología. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 547-560.

Módulo 27 (Salud sexual y reproductiva), número 1. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 22 de septiembre 2010; aceptado el 8 octubre de 2010.

Los problemas que afectan la gestación exigen un abordaje integral y multidisciplinario para garantizar el adecuado cuidado de la salud materna y fetal. En este proceso se pone a prueba la capacidad técnica, científica y sobre todo, la actitud de los proveedores de salud.

La morbilidad y la mortalidad materna son los indicadores más importantes para la evaluación de un sistema de salud, y en este sentido, Colombia se ha comprometido en la atención de las gestantes con el Plan de Choque y la Política de Salud Sexual y Reproductiva. En los

¹ Microbiólogo y Bioanalista, Estudiante de Maestría. Grupo Reproducción, Grupo Centauro, Sede de Investigación Universitaria. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. E-mail: christian.piedrahita@gmail.com, reproduccion@medicina.udea.edu.co

² Médico especialista en Ginecología y Obstetricia, MSc en Epidemiología. Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Coordinador Línea Salud Cardiovascular y Metabólica de la Mujer del Grupo Nacer-SSR. Medellín, Colombia.

últimos años se ha logrado en algunas regiones cambiar la tendencia y modificar parcialmente el perfil de causalidad de la mortalidad materna, pero los trastornos hipertensivos continúan amenazando la condición de salud de las mujeres.

La preeclampsia es un síndrome específico de la gestación humana, al parecer relacionado con el tipo de placentación. Las características clínicas que la identifican aparecen generalmente después de la vigésima semana, como son la hipertensión arterial (presión sistólica y diastólica igual o superior a 140/90 mm de Hg), y proteinuria (mayor o igual a 300 mg en la orina de 24 horas). La enfermedad es progresiva e irreversible, y compromete prácticamente toda la economía de órganos y sistemas de la mujer. No existe una explicación uni-causal de esta condición, y por lo tanto no es posible establecer un factor de riesgo suficientemente sensible para predecir con anterioridad su aparición. El único tratamiento validado y demostrado es la terminación de la gestación, el resto de las acciones terapéuticas ofrecidas son paliativas. El objetivo del tratamiento es disminuir la morbilidad agregada, evitar las complicaciones y reducir la mortalidad [1]. Este panorama complejo en su fisiopatogenia y evolución ubica a esta enfermedad como uno de los mayores determinantes del deterioro de la salud reproductiva de la mujer, con altos costos en morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

Existen múltiples condicionantes para esta situación, quizás los más importantes en nuestro medio sean las características étnicas, culturales, sociales y de oportunidad para la atención con calidad. La preeclampsia continúa cobrando vidas y el 85% de ellas son evitables. Para brindar adecuada atención a la gestante en crisis por complicaciones hipertensivas asociadas a la gestación, se exige un adecuado conocimiento de la compleja fisiopatogenia del fenómeno, la suspicaz interpretación de la semiología clínica y la oportuna atención con los más elevados estándares de calidad validados científicamente.

La gestación es una condición fisiológica compleja que compromete todos los sistemas orgánicos. Entre los cambios fisiológicos más relevantes están la modificación de los patrones endocrinos del ciclo reproductivo de la mujer, la modificación del patrón metabólico, las adaptaciones hemodinámicas y cardiovasculares, la respuesta inflamatoria sistémica controlada y la regulación del sistema inmune. La preeclampsia emerge en la gestación como una alteración de la adaptación de la respuesta inmune materna a antígenos paternos extraños presentes en las células del trofoblasto placentario. En este sentido, la respuesta de la gestante a la placenta se vuelve sistémica y compromete así todos los órganos de la mujer, entre los cuales el endotelio es el principal.

En esta revisión se pretende presentar de manera concreta una interpretación integral del problema desde lo epidemiológico hasta lo funcional, haciendo referencia al apoyo diagnóstico dado por el laboratorio clínico.

Adaptaciones cardiovasculares y hemodinámicas en la gestación normal

La presión arterial se reduce en la gestación desde el primer trimestre, como resultado de las interacciones hormonales, inmunológicas y bioquímicas, que se respaldan en la producción de sustancias vasoactivas y factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF), entre otros. Estos cambios promueven la perfusión útero-placentaria para proporcionar los nutrientes y el oxígeno necesarios para el desarrollo fetal, sin poner en riesgo las necesidades metabólicas de la madre. El transporte placentario de nutrientes desde la circulación materna a la fetal está directamente relacionado con la perfusión sanguínea del útero, que depende del gasto cardíaco materno y de la liberación de factores locales de control en la perfusión placentaria [2].

Tanto el compartimiento intravascular como el extravascular se aumentan en la gestación. El volumen sanguíneo circulante se eleva en un 40% a 50%, como se observa en la **figura 1** [3-5]. El volumen intravascular aumenta a expensas del volumen plasmático y en menor grado, por el aumento de los eritrocitos, con el resultado de una anemia de dilución que facilita la microcirculación útero-placentaria y de órganos vitales (ver **figura 1**) [5]; adicionalmente, se presenta hiponatremia moderada y reducción de la osmolaridad plasmática, como consecuencia del aumento de agua en este compartimento.

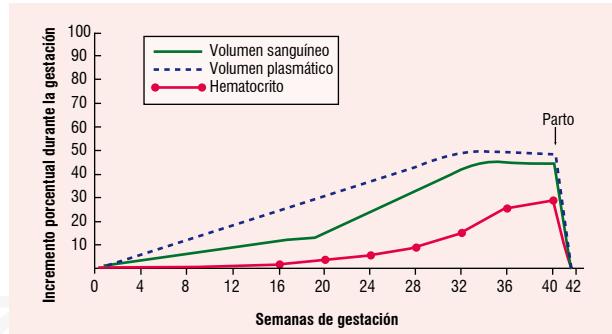


Figura 1. Cambios del volumen sanguíneo durante el progreso de la gestación, en semanas; el incremento en la volemia es principalmente debido al aumento en el volumen plasmático que se da, y es más notable desde la semana 20 de gestación [3].

Aparte de los cambios en la volemia y los cambios fisiológicos que éstos inducen, la frecuencia cardíaca se eleva en un 22% a 26% [6]. A pesar de una variabilidad significativa entre las mujeres embarazadas, la tasa de la frecuencia cardíaca en reposo se sitúa entre 84 y 96 latidos por minuto. Inevitablemente, con el aumento del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco aumenta entre un 30% a 50% [7-8]. El aumento del gasto cardíaco puede evidenciarse desde la semana 5 de gestación.

Uno de los cambios más notables en la gestación y que se hace manifiesto luego de la sexta semana es la reducción de la resistencia vascular periférica debida a la vasodilatación [9-10]. El endotelio se hace refractario al efecto vasopresor de la angiotensina II [11-12]. La reducción final del tono vascular es el resultado combinado de relajación del músculo liso vascular, y neoformación vascular por factores angiogénicos solubles como el VEGF y el PlGF. Algunas moléculas que juegan un papel fundamental en este proceso de reducción del tono vascular son el óxido nítrico [13], las prostaglandinas, la progesterona, el calcio y los neurotransmisores, como las catecolaminas [14].

En este sentido, todos estos cambios en la fisiología materna finalmente conducen a una reducción en la presión arterial durante la gestación. La presión arterial disminuye a partir de la séptima semana después de la última menstruación y alcanza su punto más bajo entre las 16 a 20 semanas, para luego iniciar desde la semana 28 la recuperación a los valores pregestacionales alcanzados en el tercer trimestre, como se observa en la **figura 2**. En promedio durante el primer trimestre, la presión arterial sistólica en reposo es de 103 ± 10 mm de Hg y la diastólica de 56 ± 10

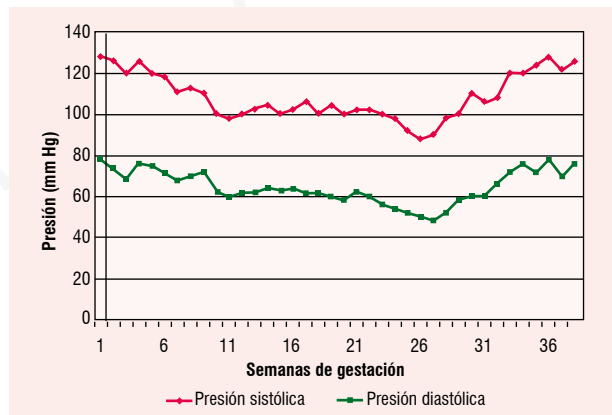


Figura 2. Representación de los cambios en la presión sanguínea conforme avanza la gestación (lectura del ruido Korotkoff V), la reducción de la presión diastólica y sistólica es progresiva y coordinada desde la primera semana hasta más o menos la semana 28 de gestación, donde comienza a aumentar a los niveles observados en el estado no gestante [16].

mm de Hg. En el tercer trimestre la presión arterial sistólica es de 109 ± 12 mm de Hg y la diastólica de 69 ± 9 mm de Hg [15-16]. Por esta razón, se considera que una presión arterial en cualquier momento de la gestación, que sea igual o superior a 130/80 mm de Hg debe considerarse como anormal.

A nivel de la interfase decíduo-placentaria se dan cambios del lecho vascular que se consideran críticos para el desarrollo normal de la gestación. La transformación arterial se caracteriza por degradación de las fibras elásticas y reticulares, desorganización del músculo liso en la capa media, degradación de la membrana basal endotelial y reemplazo de las células endoteliales por parte de las células trofoblásticas, como se representa en la **figura 3** [17-19]. Como consecuencia, los vasos aumentan el diámetro, su refractariedad a las señales vasoconstrictoras, y finalmente, aumentan su capacitancia. La deficiencia de estos cambios, descritos en la preeclampsia y en los trastornos del crecimiento fetal, se comportan como un “cuello de botella” para la adecuada nutrición de la placenta y del feto.

Cambios de la fisiología renal durante la gestación

La tasa de filtración glomerular es la medida por excelencia de la función renal, y ésta es evaluada por la depuración de creatinina. La tasa de filtración glomerular se incrementa en la gestación aproximadamente hasta un 50% y para el final del primer trimestre puede alcanzar un máximo de 180 mL/min, como se puede observar en la **figura 4** [20]. El flujo plasmático renal efectivo se incrementa alrededor de un 50% y permanece en este nivel hasta las semanas finales de la gestación, en las que declina a niveles del 15% a 25% [21]. Estos cambios se reflejan en la excreción del nitrógeno ureico sanguíneo (co-

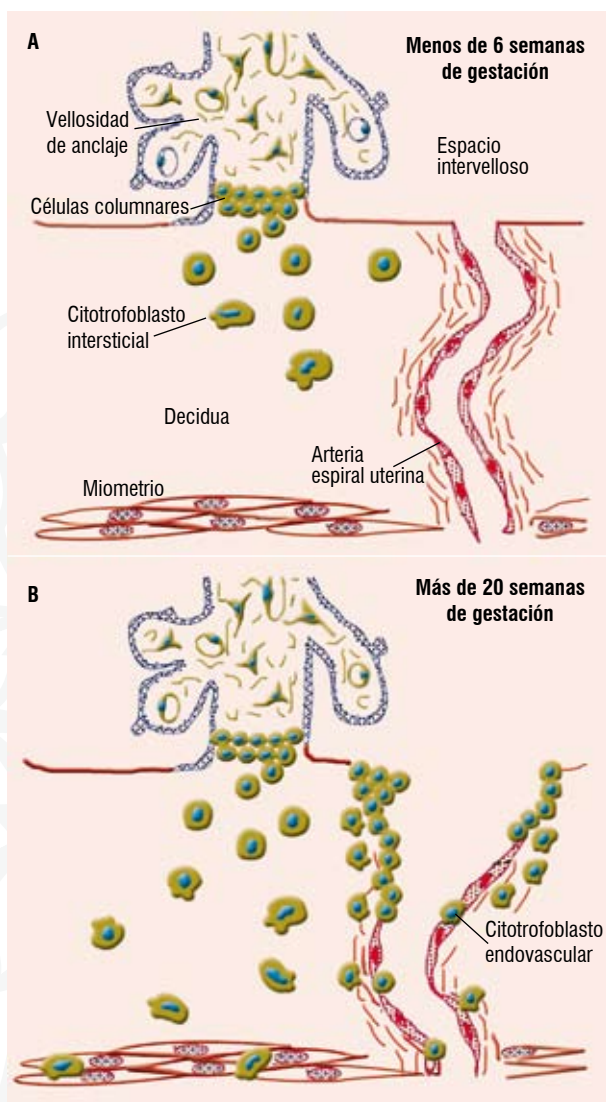


Figura 3. Transformación arterial en la interfase materno-fetal. Proceso de adhesión placentaria al endometrio y de invasión por las células citotrofoblásticas a las arterias espirales uterinas. (A) Antes de las primeras 6 semanas de gestación, las vellosidades de anclaje embebidas en la laguna de sangre materna inician el contacto con el endometrio y el citotrofoblasto extraveloso también inicia a invadir el espacio intersticial (decidua materna); durante estas semanas no hay transformación arterial. (B) Ya para la semana 20 de gestación y en adelante, el citotrofoblasto ha invadido y transformado las arterias espirales uterinas; las células trofoblásticas degradan las fibras elásticas y reticulares de la capa media, desorganizan el músculo liso y reemplazan las células endoteliales, promoviendo el aumento del diámetro de estas arterias y la reducción de la resistencia al flujo sanguíneo [31].

nocido como BUN) y de la creatinina, por lo cual se considera que la creatinina sérica superior a 0,8 mg/dL puede indicar alteración de la función renal. De hecho, el aumento de la tasa de filtración glomerular también puede originar un aumento de proteínas en orina, que en condiciones normales puede alcanzar hasta los 260 mg/día [22]. Sin embargo, una microalbuminuria mayor de 150 mg/día en una gestante, se ha asociado con enfermedad renal temprana, y el carácter evolutivo de la preeclampsia sugiere una evaluación estricta de la proteinuria que sea superior a los 150 mg/día (una cruz en la cintilla de diagnóstico urinario).

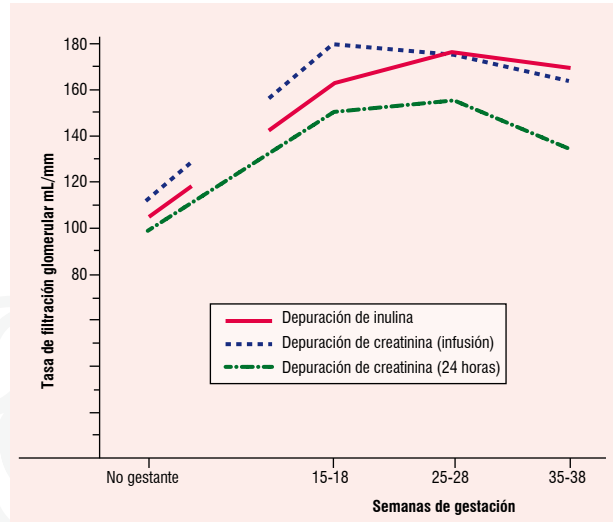


Figura 4. Tasa media de filtración glomerular medida por tres métodos en diez mujeres sanas de 15 a 18, 25 a 28, y 35 a 38 semanas de embarazo, y luego de 8 a 12 semanas post-parto (no embarazadas) [20].

A nivel de los túbulos renales también ocurren cambios importantes que tienen que ver con el aumento en la carga de sodio filtrado en respuesta al aumento de la tasa de filtración glomerular y a la progesterona, que a este nivel actúa como inhibidor competitivo de la aldosterona. De otra parte, también se da un incremento de reabsorción tubular de sodio y en consecuencia puede resultar una retención de sodio neta de 1 g por día [23]. Este incremento de la reabsorción de sodio posiblemente es consecuencia del aumento de las concentraciones circulantes de aldosterona y de deoxicorticosterona. El mecanismo regulatorio propuesto para el incremento de la aldosterona involucra al sistema renina-angiotensina-aldosterona, puesto que el aumento permanente de estrógenos eleva la síntesis de los precursores del sistema, como el reninógeno y el angiotensinógeno, y en consecuencia se aumenta la liberación de renina, la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I y angiotensina II, y culmina con el estímulo de secreción de aldosterona por la suprarrenal.

Los cambios de filtración glomerular se acompañan también del aumento de excreción de sustancias como la glucosa, ácido úrico, ciertos aminoácidos y otros metabolitos, así como de medicamentos [24]. Estas observaciones hacen del uroanálisis una herramienta clínica indispensable en situaciones como los trastornos hipertensivos y en otras condiciones clínicas que agravan su evolución.

Epidemiología de la preeclampsia

La mortalidad materna es un indicador de la calidad en la asistencia y en el cuidado de la salud de la gestante. Se considera muerte materna temprana todo deceso ocurrido desde el inicio de la gestación hasta los 42 días del puerperio, causada por complicaciones propias de la gestación como es la preeclampsia, conocida como causa directa, o por agravamiento de situaciones clínicas precedentes o agregadas, conocidas como causa indirecta [25]. Las causas directas son prevenibles en más del 85% de los casos con la asistencia oportuna y con calidad a la gestante enferma. Toda muerte materna tiene nombre y apellidos, y es el más fiel reflejo de la inequidad, la deficiencia del sistema de salud y la falta de visibilidad de la mujer como individuo determinante en la construcción social. Por esto, las Naciones Unidas han propuesto las Metas del Milenio para el año 2015, entre las cuales la meta 5 se refiere a

alcanzar una reducción de la mortalidad materna entre los años 1990 a 2015 del 75% [26]. Al inicio del siglo XXI, la mortalidad materna mundial fue en promedio de 400 muertes por cien mil nacidos vivos, con diferencias tan marcadas como ser menor de 10 por cien mil nacidos vivos en los países donde la brecha social y el reconocimiento de la mujer es óptimo, y donde se hace hasta lo imposible por brindar buena atención materna y perinatal, en contraste con los países en donde no se hace nada y no se reconoce a la mujer, con una mortalidad materna que supera las 1.000 muertes por cien mil nacidos vivos. Los desórdenes hipertensivos del embarazo son la segunda causa de mortalidad materna en el contexto mundial, y la primera en los países de Latinoamérica y el Caribe (27%) como se observa en la **tabla 1** [27]. La preeclampsia es la forma clínica que más muertes aporta a este indicador epidemiológico, su incidencia mundial está entre el 6% y el 8% de todos los embarazos [28], y a esta realidad no escapa nuestro país donde la preeclampsia tiene una incidencia aún mayor, que puede alcanzar valores superiores al 10%. La mortalidad materna en Colombia en el año 2007 alcanzó cifras de 75 por 100.000 nacidos vivos, y en estas muertes la preeclampsia y la eclampsia fueron la primera causa conocida y clasificada con 15 por 100.000 nacidos vivos, de acuerdo con las estadísticas vitales del DANE. De esta manera, la preeclampsia se constituye como la principal causa de muerte materna conocida en nuestro país. De acuerdo con datos del grupo Nacer-SSR de la Universidad de Antioquia, en el año 2009 el departamento de Antioquia tuvo una razón de mortalidad de 47 por 100.000 nacidos vivos [29], situación que muestra tendencia a la disminución desde el año 2006 por la reducción de la mortalidad por hemorragia obstétrica lograda por las acciones conjuntas de asesoría, acompañamiento, auditoría de la calidad e implementación de estrategias saludables como el programa Código Rojo, que viene realizando el grupo Nacer, en convenio con la Secretaría de Salud departamental y local. Pero la preeclampsia permanece estable en Antioquia como causa de mortalidad, con una frecuencia de 11,9% y sin cambios aparentes.

Tabla 1. Distribución conjunta de las causas de muertes maternas [27]				
	Países desarrollados	África	Asia	Latinoamérica y El Caribe
Número de muertes maternas	2.823	4.508	16.089	11.777
Hemorragia	13,4% (4,7-34,6)	33,9% (13,3-21,9)	30,8% (5,9-48,5)	20,8% (1,1-46,9)
Desórdenes hipertensivos	16,1% (6,7-24,3)	9,1% (3,9-21,9)	9,1% (2,0-34,3)	25,7% (7,9-52,4)
Infección/Sepsis	2,1% (0,0-5,9)	9,7% (6,3-12,6)	11,6% (0,0-13,0)	7,7% (0,0-15,1)
Aborto	8,2% (0,0-48,6)	3,9 (0,0-23,8)	5,7% (0,0-13,0)	12,0% (0,0-32,9)
Obstrucción de canal de parto	0,0%* (0,0-0,0)	4,1% (0,0-10,3)	9,4% (0,0-12,0)	13,4% (0,0-38,9)
Anemia	0,0%* (0,0-0,0)	3,7% (0,0-13,2)	12,8% (0,0-17,3)	0,1% (0,0-3,9)
VIH/SIDA	0,0%* (0,0-0,0)	6,2% (0,0-13,3)	0,0%* (0,0-0,0)	0,0%* (0,0-0,0)
Embarazo ectópico	4,9% (0,4-7,4)	0,5% (0,0-3,3)	0,1% (0,0-3,9)	0,5% (0,0-4,5)
Embolismo	14,9% (0,0-21,2)	2,0% (0,0-5,6)	0,4% (0,0-51,0)	0,6% (0,0-8,4)
Otras causas directas	21,3% (0,0-33,9)	4,9% (0,0-10,3)	1,6% (0,0-25,9)	3,8% (0,0-27,9)
Otras causas indirectas	14,4% (0,0-51,2)	16,7% (9,1-29,3)	12,5% (0,0-29,2)	3,9% (0,0-25,3)
Muertes no clasificadas	4,8% (0,0-22,9)	5,4% (0,0-21,8)	6,1% (0,0-16,2)	11,7% (0,0-20,4)

Los datos se agrupan en porcentajes (rango), a menos que se indique lo contrario.
* Cero indica que la condición no se reporta como una causa de muerte. Las muertes por esa causa podrían haber ocurrido, pero están enumeradas bajo otras clasificaciones o como muertes no clasificadas.

Clasificación de los desórdenes hipertensivos en el embarazo

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y las organizaciones científicas que velan por la salud de la mujer, asumen los desórdenes hipertensivos en el embarazo, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades. La clasificación clínica vigente de los trastornos hipertensivos rige por el consenso del 2000 [1] de la siguiente manera:

- **Hipertensión crónica.** Se define como el aumento de la presión arterial presente y observable antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación. La hipertensión se define como una presión arterial sistólica ≥ 140 mm de Hg o diastólica ≥ 90 mm de Hg. Dentro de esta clasificación, la hipertensión que se diagnostique por primera vez durante la gestación y que no se resuelva después del parto también se clasificará como hipertensión crónica.
- **Preeclampsia-eclampsia.** La preeclampsia está determinada por el aumento en la presión sanguínea durante el embarazo (elevación de la presión arterial gestacional) acompañada por proteinuria. El aumento de la presión arterial gestacional es definida como una presión arterial superior a 140 mm de Hg sistólica o a 90 mm de Hg diastólica, en una mujer que antes de la vigésima semana de gestación era normotensa. La ausencia de proteinuria en la enfermedad es altamente sospechosa al momento del aumento de la presión sanguínea, lo que hace de vital importancia indagar por la aparición de síntomas acompañantes como dolor de cabeza, visión borrosa y dolor abdominal, entre otros, o por resultados anormales de las pruebas de laboratorio, específicamente reducción del recuento plaquetario y aparición de valores anormales de enzimas hepáticas.

La eclampsia por su parte, se define como la ocurrencia de convulsiones en una mujer con preeclampsia, que no se puede atribuir a otra causa.

La preeclampsia severa consiste de una presión sanguínea sistólica de más de 160 mm de Hg o diastólica de más de 110 mm de Hg, complicada con proteinuria superior a 5 g/día y evidencia de daño renal. Los signos y síntomas que de manera variable también se presentan con la preeclampsia severa son la jaqueca, alteraciones visuales, alteraciones motoras o sensoriales, confusión, dolor epigástrico o en el cuadrante superior derecho, alteraciones de la función hepática, oliguria, edema pulmonar, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, oligohidramnios (poco líquido amniótico) y restricción del crecimiento fetal intrauterino.

- **Preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica.** La preeclampsia puede ocurrir en mujeres hipertensas y en estos casos el pronóstico tanto para la madre como para el feto es peor que en la forma aislada. La sospecha de preeclampsia superpuesta exige del clínico la observación de cerca del desarrollo de la gestación. Se debe hacer el diagnóstico de preeclampsia superpuesta a hipertensión crónica de acuerdo con los hallazgos descritos en la **tabla 2**.
- **Hipertensión gestacional.** La hipertensión gestacional es la que se presenta en gestantes con aumento de la presión sanguínea detectada por primera vez después de la mitad del embarazo, sin proteinuria. Este diagnóstico cubre posiblemente fases tempranas de la preeclampsia en las cuales sólo aparece hipertensión sin proteinuria, así como aquellas mujeres que no tienen el síndrome de preeclampsia pero sí hipertensión. Si la proteinuria no se desarrolla y la presión arterial regresa a los niveles normales antes de las 12 semanas postparto, el diagnóstico de hipertensión transitoria del embarazo puede ser asignado, en tanto que si la hipertensión persiste, la clasificación será entonces hipertensión crónica.

Tabla 2. Características de la preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica	
Formas de preeclampsia	Signos clínicos
Mujeres con hipertensión y proteinuria, antes de la vigésima semana de gestación, con cualquiera de los siguientes síntomas:	Aumento súbito de la proteinuria
	Aumento repentino de la presión arterial en una mujer cuya hipertensión ha sido controlada
	Trombocitopenia (recuento plaquetario <100.000/μL)
Mujeres con hipertensión y sin proteinuria antes de la vigésima semana de gestación, con:	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST) a niveles anormales
	Aparición posterior de proteinuria, definida como la excreción urinaria de proteínas ≥300 mg/día

Etiología y fisiopatogenia de la preeclampsia

Los principales factores de riesgo asociados a la preeclampsia se describen en la **tabla 3**. Muchos de estos factores pueden confluir durante el embarazo y hacen que su indagación sea un requisito importante en la vigilancia y el control de la gestante, para garantizar el progreso de una gestación saludable y reducir al máximo los riesgos de la enfermedad.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la preeclampsia		
Factor	Riesgo relativo (IC 95%)	Referencia
Nuliparidad <i>versus</i> multiparidad	2,91 (1,28 a 6,61)	[47]
Preeclampsia en embarazos previos	7,19 (5,85 a 8,83)	[47]
Edades “extremas” (mujeres mayores de 40 años)	1,96 (1,34 a 2,87)	[47]
Edades “extremas” (mujeres menores de 17 años)	2,98 (0,39 a 22,76)	[47]
Historia familiar de preeclampsia	2,90 (1,70 a 4,93)	[47]
Hipertensión diastólica crónica	1,38 (1,01 a 1,87)	[47]
Hipertensión sistólica crónica	2,37 (1,78 a 3,15)	[47]
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	9,72 (4,34 a 21,75)	[47-48]
Diabetes mellitus (pregestacional y gestacional)	3,11 (1,61 a 6,00)	[49]
Gestación múltiple	2,93 (2,04 a 4,21)	[47]
Índice alto de masa corporal previo al embarazo	2,47 (1,66 a 3,67)	[47]
Poco tiempo con la pareja antes del embarazo o uso de preservativo por mucho tiempo	2,37 (1,01 a 5,58)	[45, 50-51]
Historia del compañero sexual cuya pareja anterior haya presentado preeclampsia	1,8 (1,2 a 2,6)	[52]

Dadas las características polimórficas de la preeclampsia y la sutil evolución de los procesos fisiopatogénicos, muchos de los eventos que soportan la enfermedad ocurren en el nivel celular y molecular, particularmente a nivel placentario. En este sentido se han descrito alteraciones de la diferenciación e invasión del trofoblasto, con marcada reducción de la transformación de las arterias espirales uterinas y con respuesta alterada del sistema inmune materno contra aloantígenos placentarios; en la **figura 5** se detalla este proceso [30-33]. En la preeclampsia se evidencian alteraciones histológicas placentarias, que cursan con una perfusión inadecuada de la unidad feto-placentaria, restringen la disponibilidad de nutrientes y oxígeno en el embrión y, finalmente, promueven un incremento de la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada en la madre, que se manifiesta con disfunción endotelial [34]. Algunas evidencias

demuestran que el alo-reconocimiento por parte del sistema inmune materno, fundamentalmente por las células NK (*Natural Killers*), juega un papel muy importante en la constitución de un ambiente de citoquinas localizado en la interfase materno-fetal propicio para la proliferación, la diferenciación trofoblástica, la constitución de árbol vascular fetal de la placenta y la inmuno-tolerancia de los antígenos fetales. En este sentido, algunos autores sostienen que la preeclampsia es posiblemente una condición que emerge como consecuencia de las alteraciones en la interacción entre el sistema NK/citotrofoblasto en el lecho decidual, y la producción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF-}\alpha$).

A nivel sistémico, en las mujeres con preeclampsia hay aumento de factores solubles, cuya principal fuente se considera sea la placenta [35-37]. Entre estos factores se describen citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 6 (IL-6) [36, 38], la IL-8 [36] y el $\text{TNF-}\alpha$ [38], así como también factores anti-angiogénicos como el receptor soluble del VEGF (sFlt-1 o sVEGFR1) [39-40] y la endoglina soluble [41-42].

Los efectos vasculares de estos factores pueden desencadenar disfunción endotelial sistémica con reactividad vascular, evidenciada en el desequilibrio de mecanismos protrombóticos/antitrombóticos, oxidativos/antioxidativos, inflamatorios/antiinflamatorios, y la alteración de la regulación en la permeabilidad vascular. En consecuencia se favorece el escape de proteínas y la reducción de la presión oncótica, que propicia el aumento de líquido intersticial y la aparición del edema, pérdida de la barrera de filtración glomerular seguida de proteinuria, y pérdida de líquido intravascular con hipoperfusión en la unidad útero-placentaria, y estados de susceptibilidad a la isquemia/hipoxia como en el sistema nervioso central y en el riñón [43-44].

La base molecular del desequilibrio placentario apenas empieza a vislumbrarse, pero persisten muchos componentes fisiopatogénicos desconocidos. Se ha postulado que la hipoxia es probablemente una condición importante en la disregulación de la producción y liberación de estos factores solubles [33, 40]. Además, la perturbación del eje renina-angiotensina-aldos-

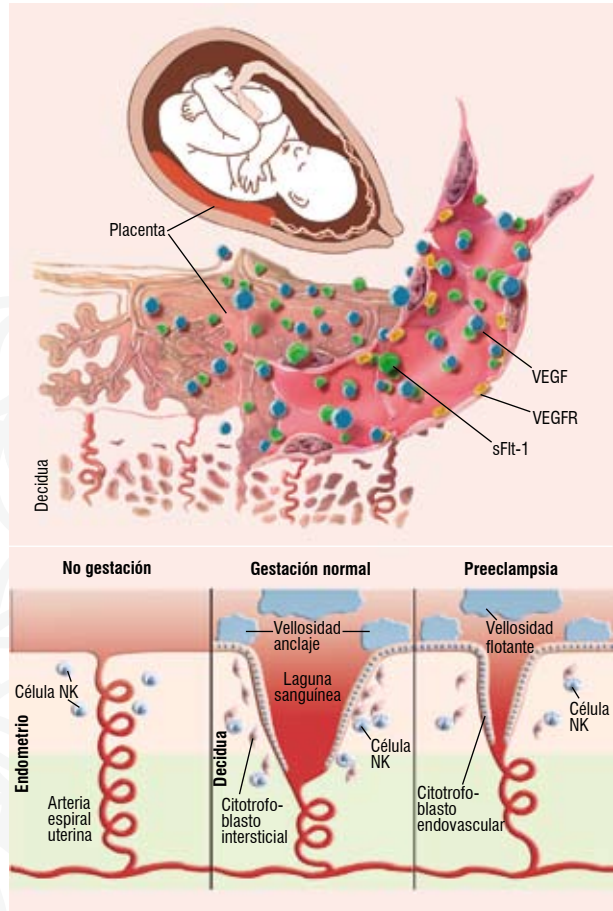


Figura 5. Transformación arterial deficiente en el endometrio, hallazgos en la preeclampsia. Las células trofoblásticas no transforman de manera adecuada las arterias espirales uterinas, conduciendo a la inadecuada perfusión sanguínea y a un estado isquémico de la placenta, la diferenciación trofoblástica a células invasivas es regulada por el ambiente de citoquinas y la respuesta inflamatoria en el endometrio. La placenta es fuente de mediadores proinflamatorios y del sFlt-1 que compite con el receptor del VEGF expresado en el endotelio y que induce disfunción endotelial [57]. Convenciones: VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; sFlt-1: receptor soluble del VEGF; VEGFR: receptor del VEGF.

terona [45], el exceso de estrés oxidativo y liberación de radicales libres del oxígeno [46], la mala adaptación inmunológica [47] y la susceptibilidad genética [48], pueden contribuir con la patogénesis de la preeclampsia, como se describe en la **figura 6** [33].

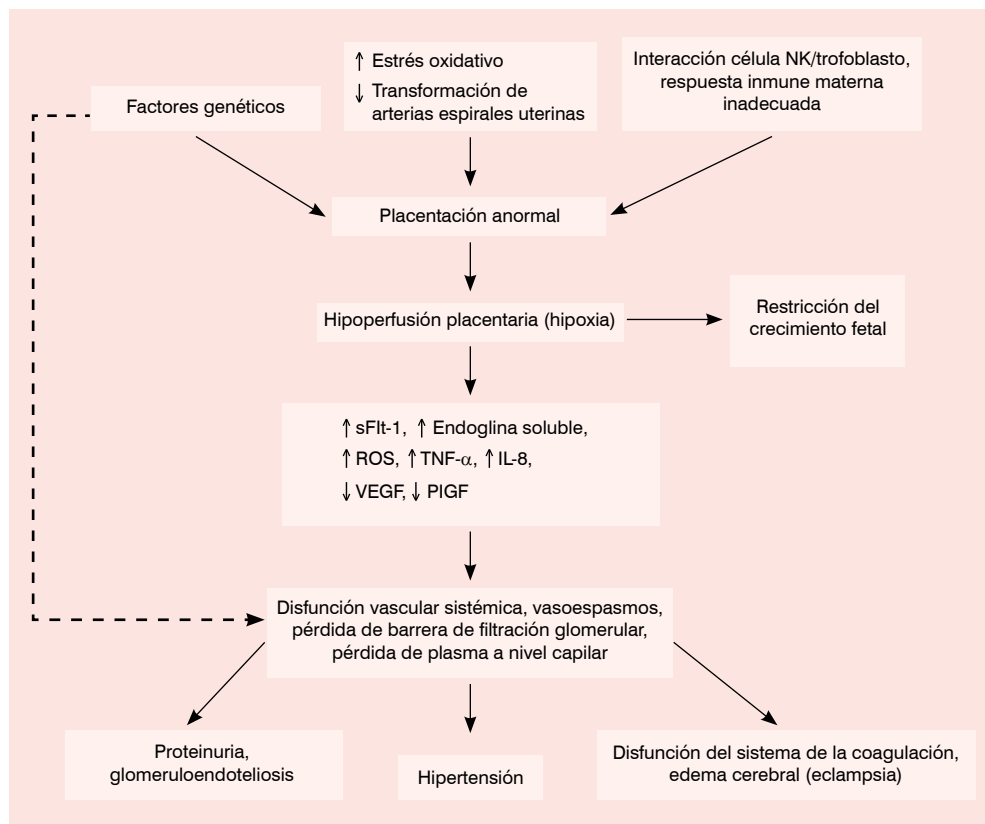


Figura 6. Mecanismos moleculares asociados a la patofisiología de la preeclampsia [33]. Convenciones: VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular; sFlt-1: receptor soluble del VEGF; ROS: especies reactivas del oxígeno; TNF-α: factor de necrosis tumoral; IL-8: interleuquina 8; PIGF: factor de crecimiento placentario.

Evaluación por el laboratorio

Muchas de las alteraciones de la función orgánica, fundamentalmente las que comprometen la función renal, hepática, y de la coagulación, deben ser exploradas de manera rutinaria en las pacientes con preeclampsia, ya que éstas reflejan la situación sistémica de la enfermedad y su progreso. Sin embargo, en la actualidad no hay disponible prueba alguna de laboratorio que pueda servir como marcador pronóstico de la preeclampsia. En la **tabla 4** se describen los hallazgos de laboratorio que sirven de apoyo al clínico cuando se enfrenta a la paciente con sospecha de preeclampsia.

Conclusiones

Quizás la estrategia más importante para anticiparse a los eventos catastróficos asociados con los trastornos hipertensivos, principalmente con la preeclampsia, sea la observación temprana, estricta, consciente y crítica del equipo de proveedores de salud materna, soportada en el análisis conjunto del laboratorio y la clínica. En este momento

Tabla 4. Hallazgos por el laboratorio de importancia para el control, seguimiento y clasificación de la preeclampsia

Hallazgo	Preeclampsia moderada	Preeclampsia severa
Proteinuria	>300 mg/día	>5.000 mg/día
*Oliguria	Ausente	Presente <500 mL/día
Nivel de creatinina sérica	Normal a moderadamente elevado ≤ 1 mg/dL	Anormal ≥ 1 mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	Normal a moderadamente elevada ≤ 70 U/L	Elevada ≥ 70 U/L
Bilirrubina total	Normal a moderadamente elevada $\leq 1,2$ mg/dL	Elevada $\geq 1,2$ mg/dL
Ácido úrico	Normal a moderadamente elevado ≤ 6 mg/dL	Elevada ≥ 8 mg/dL
Deshidrogenasa láctica (LDH)	Normal a moderadamente elevada <600 U/L	Elevada ≥ 600 U/L
Recuento plaquetario	Normal a moderadamente reducido ≥ 100.000 plaquetas/ μ L	Reducidas ≤ 100.000 plaquetas/ μ L

* La oliguria no es necesariamente un hallazgo por el laboratorio, pero es un signo importante para evaluar

crítico juegan un papel fundamental los profesionales del laboratorio cuando tienen la oportunidad de percibir en primera instancia las alteraciones sutiles de los exámenes parámetros. Una voz de alerta temprana y oportuna, del tipo propuesto por la estrategia *Rapid Response Team* (RRT, equipo de respuesta rápida), puede impactar benéficamente en la evolución del proceso continuo e irreversible que caracteriza a esta enfermedad. A su vez es fiel reflejo del sistema de calidad que se disponga todo sistema de atención en salud. De esta forma se podrían identificar sutiles alteraciones que dan cuenta de la evolución inicial del proceso hacia la complicación. El seguimiento basado estrictamente en las manifestaciones clínicas y semiológicas podría ser tardía, y en ocasiones insuficiente, debido a las múltiples manifestaciones funcionales de la gestación normal.

Abstract: Pregnancy is a complex physiological condition that requires changes in all organ systems of women and involves great cardiovascular and hemodynamic adaptation, as well as physiological changes in the kidneys, liver and endocrine system. Preeclampsia is a specific syndrome of human gestation, its clinical manifestations, hypertension and proteinuria appear after the second half of gestation; these clinical, environmental and social circumstances surrounding the disease are of considerable importance due to their catastrophic impact on maternal health and fetal life. The World Health Organization and the international medical and scientific organizations have provided classification systems for gestational hypertensive disorders in order to facilitate the diagnosis, management and epidemiological monitoring of these conditions, especially those associated with preeclampsia. Currently, there is considerable information regarding the etiology and pathogenesis of preeclampsia, and the identification of major risk factors, which are included in this review. The health team must play an active role in implementing strategies that encourage early, strict and conscious observation of all pregnant women to identify subtle changes and anticipate the catastrophic events associated with hypertensive disorders.

Keywords: Preeclampsia, hypertension, proteinuria, pregnancy, maternal and infant mortality.

Piedrahita-Ochoa CA, Agudelo-Jaramillo B. Preeclampsia: a complex problem to tackle from its physiology. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 547-560.

Module 27 (Sexual and reproductive health), number 1. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on September 22, 2010; accepted on October 8, 2010.

Bibliografía

1. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
2. **Pridjian G.** Placental transfer, fetomaternal interaction. Placental physiology and its role as go between. In: Avery G, Fletcher MA, Macdonald MG, ed. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (ed 5). Philadelphia: JB Lippincott Co; 1999: 125-131.
3. **Pirani BB, Campbell DM, MacGillivray I.** Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973; 80: 884-887.
4. **Rovinsky JJ, Jaffin H.** Cardiovascular Hemodynamics in Pregnancy. I. Blood and Plasma Volumes in Multiple Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 93: 1-15.
5. **Scott DE.** Anemia in pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1972; 1: 219-244.
6. **Clapp JF, 3rd, Capeless E.** Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469-1473.
7. **Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W.** Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060-1065.
8. **Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM.** Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; 121: 1768-1775.
9. **McLaughlin M, Roberts JM.** Hemodynamic changes in pregnancy. In: Lindheimer M, Cunningham FG, Roberts JM, ed. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy* (ed 2nd). Stamford: Appleton & Lange; 1999; 92-95.
10. **Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, et al.** Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998; 54: 2056-2063.
11. **Chesley LC, Talledo E, Bohler CS, Zuspan FP.** Vascular Reactivity to Angiotensin II and Norepinephrine in Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 91: 837-842.
12. **Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC.** The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43: 854.
13. **Lopez-Jaramillo P.** Calcium, nitric oxide, and preeclampsia. *Semin Perinatol* 2000; 24: 33-36.
14. **Nisell H, Hjemsdahl P, Linde B.** Cardiovascular responses to circulating catecholamines in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Clin Physiol* 1985; 5: 479-493.
15. **MacGillivray I, Rose GA, Rowe B.** Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci* 1969; 37: 395-407.
16. **Christianson RE.** Studies on blood pressure during pregnancy. I. Influence of parity and age. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 509-513.
17. **Ashton SV, Whitley GS, Dash PR, Wareing M, Crocker IP, Baker PN, et al.** Uterine spiral artery remodeling involves endothelial apoptosis induced by extravillous trophoblasts through Fas/FasL interactions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 102-108.
18. **Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M.** The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27: 939-958.
19. **Damsky CH, Fisher SJ.** Trophoblast pseudovasculogenesis: faking it with endothelial adhesion receptors. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 660-666.
20. **Davison JM, Hytten FE.** Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1974; 81: 588-595.
21. **Lindheimer MD, Barron WM, Davison JM.** Osmoregulation of thirst and vasopressin release in pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 257: F159-169.
22. **Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O.** Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 984-989.
23. **Barron WM, Lindheimer MD.** Renal sodium and water handling in pregnancy. *Obstet Gynecol Annu* 1984; 13: 35-69.
24. **Davison JM, Hytten FE.** The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82: 374-381.
25. **Dirección Seccional de Salud de Antioquia.** Protocolo de Vigilancia Epidemiológica para la Mortalidad Materna y Perinatal: <http://www.dssa.gov.co/index.php/salud-publica/protocolos>; 2010.
26. **Naciones Unidas.** Objetivo 5, mejorar la salud materna. Objetivos de desarrollo del milenio, informe 2010: <http://mdgs.un.org/unsd/mdg/Home.aspx>; 2010: 30-38.
27. **Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF.** WHO analysis of causes of ma-

- ternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066-1074.
28. **Sibai BM, Caritis S, Hauth J.** What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003; 27: 239-246.
29. **Dirección Seccional de Salud de Antioquia.** Mortalidad materna por regiones y municipios de Antioquia: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/mortalidad>; 2009.
30. **Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ.** Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-2164.
31. **Kaufmann P, Black S, Huppertz B.** Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
32. **Lyll F, Bulmer JN, Duffie E, Cousins F, Thériault A, Robson SC.** Human trophoblast invasion and spiral artery transformation: the role of PECAM-1 in normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am J Pathol* 2001; 158: 1713-1721.
33. **Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA.** Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol* 2010; 5: 173-192.
34. **Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD.** Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 876-881.
35. **Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW.** Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 309-316.
36. **Jonsson Y, Ruber M, Matthiesen L, Berg G, Nieminen K, Sharma S, et al.** Cytokine mapping of sera from women with preeclampsia and normal pregnancies. *J Reprod Immunol* 2006; 70: 83-91.
37. **Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ.** Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140: 21-26.
38. **Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P.** Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 243-249.
39. **Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al.** Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.
40. **Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franckne F, et al.** Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod* 2008; 23: 1407-1415.
41. **Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al.** Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
42. **Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA.** Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008; 59: 61-78.
43. **Baumwell S, Karumanchi SA.** Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 2007; 106: c72-81.
44. **Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, Kakkar AK, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al.** Analysis of coagulation cascade and endothelial cell activation during inhibition of vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor pathway in cancer patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1500-1505.
45. **Brown MA, Wang J, Whitworth JA.** The renin-angiotensin-aldosterone system in pre-eclampsia. *Clin Exp Hypertens* 1997; 19: 713-726.
46. **Hubel CA.** Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222: 222-235.
47. **Robillard PY, Hulseley TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E.** Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception. *Lancet* 1994; 344: 973-975.
48. **Found SA, Conley YP, Lyons-Weiler JF, Jeyabalan A, Hogge WA, Conrad KP.** Altered global gene expression in first trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 15-24.
49. **Duckitt K, Harrington D.** Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330: 565.
50. **Pattison NS, Chamley LW, McKay EJ, Liggins GC, Butler WS.** Antiphospholipid antibodies in pregnancy: prevalence and clinical associations. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 909-913.
51. **Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L.** Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1062-1070.

52. **Dekker GA.** Risk factors for preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42: 422-435.
53. **Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF.** An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. JAMA 1989; 262: 3143-3147.
54. **Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM.** Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia: population based study. BMJ 1998; 316: 1343-1347.
55. **Broughton Pipkin F.** Risk factors for preeclampsia. N Engl J Med 2001; 344: 925-926.
56. **Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al.** Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med 2001; 344: 867-872.
57. **Parham P.** NK cells and trophoblast: partners in pregnancy. J Exp Med 2004; 200: 951-955.



Templo del Buda Dorado
Bangkok, Tailandia
Carlos Lozano M.