

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACAN  
HOSPITAL GENERAL "DR MIGUEL SILVA"

**"VASODILATACION MEDIADA POR FLUJO  
COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA"**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

**GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

**DRA. SONIA DOLORES HURTADO AGUILERA**

ASESOR:

**DR. ROGELIO VALLEJO CASTRO**

COASESOR:

**DRA. MARIA SANDRA HUAPE ARREOLA**

MORELIA MICHOACAN, MEXICO, SEPTIEMBRE 2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## AGRADECIMIENTOS.

A mis padres porque gracias a su ejemplo de fortaleza y superación, a su capacidad de lucha y entrega, pero sobre todo gracias a su amor incondicional soy una persona feliz y realizada.

A mis abuelitos por ser otros padres para mi y enseñarme a luchar por lo que quiero, por su ejemplo de fuerza, superación y por hacerme sentir su amor y su apoyo incondicional.

A mi esposo por elegir compartir su vida conmigo y por hacer de cada momento a su lado algo maravilloso.

A mis hermanos por su amor y por cada uno de los momentos compartidos en la niñez y durante toda nuestra vida.

Al Dr. Rogelio Vallejo Castro, al Dr. Eugenio Castillo Huerta, al Dr. José Antonio Sereno Coló y al Dr. Pedro Aguilasocho Montoya por su sinceridad, por su interés en mi enseñanza, por el tiempo dedicado, por darme la oportunidad de disfrutar aprendiendo a su lado y sobre todo por su amistad y cariño.

A la Dra. Teresa Ballesteros y a la Dra. Sandra Huape por todo el esfuerzo y el tiempo dedicado a mi tesis y sobre todo por ser unas lindas personas.

Al Dr. Mario Trigueros Velázquez por todo lo que me enseñó pero sobre todo por darme la oportunidad de conocer a una persona maravillosa y un gran médico.

A mis amigos residentes Lulù, Marisol, René, Elisa, Iván, Nadia, Gabriel y Luciano por los conocimientos que recibí de cada uno, por cada momento compartido y sobre todo por la amistad que surgió.

A los doctores Ricardo Casimiro, Rosa Avelar, Dolores Villalón, Ana Gloria Alonso, Yara Pineda, Alfonso Martínez, Mario Guzmán, Humberto Díaz, Adolfo Leyva,, Angélica Arellano, Víctor Corona, Ricardo Carranza, Héctor Núñez, José Luis Aguilar, por todas las enseñanzas y el tiempo dedicad a mi formación.

A mis compañeros residentes, a las enfermeras del hospital en especial a Eva, Meche, Paz, Amparito, Alde, Rosy, a Susi, y a todo el personal del hospital por trabajar con una sonrisa y hacer del trabajo algo agradable.

A los doctores Ricardo Casimiro, Rosa Avelar, Dolores Villalón, Ana Gloria Alonso, Yara Pineda, Alfonso Martínez, Mario Guzmán, Humberto Díaz, Adolfo Leyva,, Angélica Arellano, Víctor Corona, Ricardo Carranza, Héctor Núñez, José Luis Aguilar, por todas las enseñanzas y el tiempo dedicado a mi formación.

Al Hospital General Dr. Miguel Silva y a todo su personal por darme una formación sólida, por el crecimiento personal y profesional, también por albergarme durante cuatro años haciendo que me sintiera feliz de estar aquí.

## CONTENIDO.

	página
Agradecimientos.	
Contenido.	
Introducción.	1
Antecedentes.	2
Teorías etiológicas de la preeclampsia-eclampsia.	6
Fisiopatología de la disfunción endotelial.	7
Clasificación de la EHIE.	9
Profilaxis de preeclampsia-eclampsia.	11
Métodos predictivos de preeclampsia-eclampsia.	12
Justificación.	17
Objetivo.	18
Hipótesis.	18
Metodología.	18
Resultados.	21
Conclusiones.	29
Discusión.	30
Bibliografía.	31

## INTRODUCCION.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es la primera causa de morbimortalidad materno-fetal, por lo que es de suma importancia trabajar en la disminución de su incidencia, la cual actualmente se encuentra entre el 6 y 8 % a nivel nacional y 7% en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

La etiología de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo aun hoy en día se desconoce, por lo que su manejo se enfoca a la resolución del embarazo tratando de evitar las complicaciones maternas y en lo posible fetales, teniendo en algunas ocasiones pobres resultados debido a que no es posible hacer el diagnostico temprano.

Sin embargo, se ha establecido la disfunción endotelial como la base fisiopatologica de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, así, se ha dirigido las investigaciones recientes a la prevención de dicha disfunción, y a la detección temprana de los cambios en la función endotelial.

La prevención de la disfunción endotelial se ha intentado de diversas maneras, entre ellas las dosis bajas de aspirina durante el embarazo, suplemento de calcio, de magnesio, de zinc, antioxidantes, entre otros, sin que se obtenga resultados satisfactorios.

La detección temprana se ha propuesto por medio de valoración de la función renal, de la coagulación, medición de diferentes sustancias implicadas en la función endotelial, vasodilatación mediada por flujo, entre otras. Estas técnicas no han tenido resultados concluyentes por lo que se continua en la búsqueda de métodos predictivos que permitan el diagnostico temprano y por lo tanto una disminución en la morbimortalidad materno-fetal.

## PROLOGO.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) es la primera causa de morbilidad materno-fetal, por lo que es de suma importancia trabajar en la disminución de su incidencia, la cual actualmente se encuentra entre el 6 y 8 % a nivel nacional y 7% en el Hospital General “Dr. Miguel Silva”.

La etiología de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo aun hoy en día se desconoce, por lo que su manejo se enfoca a la resolución del embarazo tratando de evitar las complicaciones maternas y en lo posible fetales, teniendo en algunas ocasiones pobres resultados debido a que no es posible hacer el diagnóstico temprano.

Sin embargo, se ha establecido la disfunción endotelial como la base fisiopatológica de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, así, se ha dirigido las investigaciones recientes a la prevención de dicha disfunción, y a la detección temprana de los cambios en la función endotelial.

La prevención de la disfunción endotelial se ha intentado de diversas maneras, entre ellas las dosis bajas de aspirina durante el embarazo, suplemento de calcio, de magnesio, de zinc, antioxidantes, entre otros, sin que se obtenga resultados satisfactorios.

La detección temprana se ha propuesto por medio de valoración de la función renal, de la coagulación, medición de diferentes sustancias implicadas en la función endotelial, vasodilatación mediada por flujo, entre otras. Estas técnicas no han tenido resultados concluyentes por lo que se continúa en la búsqueda de métodos predictivos que permitan el diagnóstico temprano y por lo tanto una disminución en la morbilidad materno-fetal.

## **RESUMEN.**

**PROBLEMA:** La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo es la principal causa de morbi-mortalidad materno fetal, de los padecimientos que complican el embarazo, con una incidencia del 6 a 8% a nivel nacional, sin que se conozca hasta ahora la etiología, por lo que su prevención es la mejor forma de atacar este problema, sin embargo no existe un método predictivo confiable que permita anticipar en quienes se desarrollara este problema.

### **JUSTIFICACION.**

Es de gran importancia poder evaluar clínicamente la función endotelial en mujeres con riesgo de desarrollar enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, se ha utilizado diferentes métodos intentando encontrar la forma de predecir la aparición de Preeclampsia antes que los datos clínicos aparezcan, sin embargo la mayoría de ellos son invasivos y los que no lo son no tienen resultados satisfactorios. El método de la medición ultrasonográfica del calibre de la arteria humeral pre y post estimulación mecánica del endotelio a este nivel, es un método no invasivo que se ha utilizado recientemente para evaluar la función endotelial y se han obtenido resultados prometedores. Por lo tanto es necesario realizar un estudio que determine cual es el estado de la función endotelial en pacientes de nuestro medio que sean susceptibles de desarrollar enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo y además poder establecer si la evaluación de la función endotelial tiene algún factor predictivo en cuanto al desarrollo de EHIE.

### **OBJETIVOS.**

- Valorar la vasodilatación mediada por flujo en pacientes embarazadas sanas en la semana 20 y 28.
- Comparar los valores de vasodilatación de las pacientes que no desarrollan enfermedad hipertensiva del embarazo contra las que si lo hicieron.
- Correlacionar los valores de vasodilatación dependiente de flujo con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.

### **HIPÓTESIS:**

La vasodilatación dependiente de flujo, como indicador de la función endotelial, se encuentra disminuida en pacientes embarazadas que desarrollan enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en relación a las que no lo hacen.

### **DISEÑO DE LA INVESTIGACION.**

ESTUDIO PROSPECTIVO, CLINICO, LONGITUDINAL Y EXPERIMENTAL.

## **MATERIAL Y METODOS.**

### **Población.**

89 pacientes embarazadas sanas captadas en control prenatal.

### **Criterios de inclusión.**

- Embarazadas sanas
- De 14 a 44 años.
- Que den su consentimiento para participar en el estudio.
- Que tengan 20 semanas de gestación.

### **Criterios de no inclusión.**

- Hipertensión previa.
- Embarazos gemelares.
- Diabetes.
- Hipertiroidismo.
- Nefropatías.

### **Criterios de eliminación.**

Pacientes que no tengan las dos evaluaciones de la función endotelial y que no sea atendida en esta institución la resolución de su embarazo.

### **Procedimientos.**

1. Explicar la prueba a la paciente.
2. Realizar historia clínica.
3. Realizar estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea IV, examen general de orina)-
4. Firma del consentimiento con testigo.
5. Hacer las siguientes recomendaciones:
  - No vasoactivos en las ultimas 24 hrs. (incluyendo descongestivos nasales) .
  - Evitar ejercicio el día de la prueba.
  - Sentarse 20 minutos antes de subir a la camilla.
  - Ayuno  $\geq$  a 6 horas.
6. Pasar a camilla a decúbito supino (reposar mínimo 10 min.)
7. Tomar la presión en antebrazo izquierdo con baumanómetro semiautomático en 2 ocasiones.
8. Anotar ambas presiones y sacar la media.
9. Tomar la imagen con ultrasonido doppler color de la arteria humeral derecha, colocando el brazo en ligera abducción y ligera rotación externa.
10. Marcar el lugar de toma del ultrasonido doppler.
11. Guardar la imagen.
12. Crear hipoxia de brazo derecho insuflando el baumanómetro aneroide 60 mmHg por arriba de la media sistólica y mantenerla por 5 minutos.
13. Dejar descansar por 1 minuto posterior a la hipoxia.
14. Tomar nuevamente ultrasonido doppler colocando el transductor en el mismo sitio que se marcó, durante el momento de máxima distensión de la arteria.
15. Guardar imagen previa medición del diámetro de la arteria humeral.

### **Variables de estudio.**

- Presión arterial sistólica.
- Presión arterial diastólica.
- Diámetro de la arteria humeral.

### **Definición de criterios y variables.**

Embarazadas sanas se consideran aquellas a las que posterior a realizar historia clínica, exploración física y revisión de estudios básicos no se encuentra patología evidente.

Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo: es la elevación de la presión después de la semana 20, por arriba de 140/90 mmHg.

### **Unidades de medidas y escalas de clasificación.**

Presión arterial en mmHg.

Diámetro de arteria radial en mm.

### **RESULTADOS.**

Se incluyó en el estudio a 89 pacientes embarazadas sanas, de las cuales 7 desarrollaron preeclampsia, lo cual representa el 7% de incidencia, lo que se encuentra dentro de lo reportado en la literatura. De estas pacientes 57 fueron primigestas y 32 multigestas, entre estos los grupos no hubo diferencias estadísticamente importantes después de hacer una prueba de Chi<sup>2</sup>, ni entre las que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron y tampoco se encontró diferencia entre las primigestas y las multigestas. Este estudio se realizó en todas las pacientes entre las 17 y 19 horas.

La diferencia entre los diámetros pre y posestimulación a la semana 20 no fue estadísticamente significativo entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron, sin embargo el valor de p fue  $< .08$  con una prueba t de dos colas y de  $.04$  en una prueba t de una cola, lo que nos habla de que aún a la semana 20 los resultados se acercan a valores estadísticamente significativos y por lo tanto puede intentarse la valoración de la prueba a la semana 22 o 24 y valorar los resultados con la intención de una detección más temprana.

La diferencia entre los diámetros pre y posestimulación a la semana 28 de gestación sí tuvo significancia estadística, ya que las pacientes que presentaron preeclampsia tuvieron una delta en promedio de 0.4, en comparación con las que no desarrollaron preeclampsia que presentaron una delta promedio de 0.8, lo que significa el doble de dilatación en promedio en las pacientes que no presentan preeclampsia comparadas con las que sí la desarrollan, así, se encontró una  $p < 0.002$  Entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia se encontró solo una paciente con una delta mayor a 0.5 en la semana 28.

La presión arterial sistólica muestra una diferencia significativa a la semana 20 y 28 de gestación entre las pacientes que sí desarrollaron preeclampsia y las que lo hicieron, con una diferencia promedio de 6.5 mmHg. a favor de las que presentaron hipertensión a la semana 20 y 7.7 mmHg a la semana 28, con cifras de presión sistólicas de 121 mmHg vs 114 mmHg a la semana 20 y 120 mmHg vs 112 mmHg a la semana 28 de embarazo.

La presión arterial sistólica no presentó diferencias estadísticamente significativas a la semana 20, pero sí a la semana 28 de gestación, con una diferencia de 5 mmHg a favor de las que sí presentaron preeclampsia, con una presión diastólica promedio de 71 mmHg vs 66 mmHg respectivamente.

Se determinó la sensibilidad de la vasodilatación mediada por flujo siendo de 85% a la semana 28 y 71% a la semana 20; la especificidad fue de 84% a la semana 28 y 63% a la semana 20; los falsos positivos fueron de 15% a la semana 28 y 36% a la semana 20; los falsos negativos fueron 14% a la semana 28 y 28% a la semana 20; el valor predictivo positivo fue de 31 a la semana 28 y de 14 a la semana 20; el valor predictivo negativo fue de 98 a la semana 28 y de 96 a la semana 20; el odds ratio fue de 31.8 a la semana 28 y de 4.3 a la semana 20.

Con los resultados anteriores podemos considerar que la vasodilatación mediada por flujo es un predictor de preeclampsia útil en la aplicación clínica a la semana 28 y que a la semana 20 aunque tiene resultados pobres éstos son comparables a los obtenidos con otras pruebas utilizadas, superándolas en algunos parámetros.

Se determinó la sensibilidad de la vasodilatación mediada por flujo siendo de 85% a la semana 28 y 71% a la semana 20; la especificidad fue de 84% a la semana 28 y 63% a la semana 20; los falsos positivos fueron de 15% a la semana 28 y 36% a la semana 20; los falsos negativos fueron 14% a la semana 28 y 28% a la semana 20; el valor predictivo positivo fue de 31 a la semana 28 y de 14 a la semana 20; el valor predictivo negativo fue de 98 a la semana 28 y de 96 a la semana 20; el odds ratio fue de 31.8 a la semana 28 y de 4.3 a la semana 20.

Con los resultados anteriores podemos considerar que la vasodilatación mediada por flujo es un predictor de preeclampsia útil en la aplicación clínica a la semana 28 y que a la semana 20 aunque tiene resultados pobres éstos son comparables a los obtenidos con otras pruebas utilizadas, superándolas en algunos parámetros.

### **CONCLUSIONES.**

De acuerdo a los resultados de este estudio podemos concluir que la vasodilatación mediada por flujo es una prueba no invasiva y accesible en nuestro medio que valora la función endotelial con resultados adecuados a la semana 28 de gestación y por lo tanto es útil en la predicción de preeclampsia. Los resultados obtenidos a la semana 28 de gestación superan los obtenidos por la prueba de las mancuernas que es la prueba con mejores resultados. Los resultados de la prueba a la semana 20 de gestación se acercan a los valores estadísticamente significativos lo que nos habla de la posibilidad de utilidad de la prueba después de la semana 20 y antes de la semana 28 de gestación.

El resultado del análisis del estudio realizado en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el año 2004 donde también se valoró la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia con el mismo método arroja básicamente los mismos resultados que el actual, por lo anterior considero de vital importancia continuar la investigación acerca de la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia ya que los resultados en 167 pacientes (78 del estudio anterior y 89 del estudio actual) la avalan hasta el momento como una prueba adecuada para la predicción y por lo tanto disminución de la morbi-mortalidad materno fetal en nuestro medio.

### **DISCUSION.**

Las investigaciones realizadas alrededor de la vasodilatación mediada por flujo se han realizado con diferentes variaciones en la metodología sin que se pueda valorar la utilidad real de cada una. En el estudio actual está descrita una metodología clara que puede establecerse para próximos estudios por ser práctica, sin embargo no ha sido descrita en ningún otro estudio (además del mencionado anteriormente) y por lo tanto requiere mayor número de pacientes para ser valorada en toda su magnitud.

Dado que la función endotelial se ve influenciada por múltiples factores entre ellos la temperatura ambiental es conveniente el uso de un termómetro para valorar la posible influencia en los resultados de la prueba, sin embargo cabe mencionar que los dos estudios realizados en este hospital fueron tomados a diferentes horas y en diferentes épocas del año.

La vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia, de acuerdo a este estudio tiene gran utilidad en la semana 28 de gestación al igual que la presión arterial sistólica a la semana 28 y 20 de gestación aunque ésta última con baja sensibilidad. Los resultados de la vasodilatación mediada por flujo a la semana 20 de gestación se acercan a valores estadísticamente significativos, por lo que es conveniente en estudios posteriores valorarla después de la semana 20 y antes de la semana 28 de gestación para buscar la menor edad gestacional a la que pueda utilizarse en forma eficaz como predictor de preeclampsia.

Considero adecuado continuar el estudio acerca de la vasodilatación mediada por flujo ya que demostró ser de utilidad como predictor de preeclampsia y aconsejo un estudio comparativo entre la vasodilatación mediada por flujo y la prueba de las mancuernas ya que son las que mejores resultados tienen como pruebas predictivas de aplicación práctica, con mediciones de la vasodilatación a la semana 24 y 28 de gestación y con la valoración de la temperatura ambiental para determinar la influencia de esta en las variaciones de los resultados.

## ANTECEDENTES.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (EHIE) ha sido conocida con muchos nombres entre ellos: epilepsia pueril, convulsio gravidarum, eclampsia parturientum, trabajo de parto con convulsiones, apoplejía histérica, toxemia del embarazo y preeclampsia-eclampsia entre otras.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo ya era conocida por los griegos y antes del siglo XVIII ya se daba el nombre de eclampsia a la hipertensión presentada en el embarazo y acompañada de fenómenos neurológicos.

Existen fuentes muy antiguas que sin hablar claramente de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, específicamente de la eclampsia, nos hace suponer que esta enfermedad ya era conocida, entre estos documentos se encuentra el papiro Kahun, fechado en 2200 años a.C. donde se menciona que las mujeres durante el parto podían morderse la lengua, lo que nos habla muy probablemente de convulsiones.

En el Atharva-Veda y el Sushruta, libros hindúes de fechas antiguas pero desconocidas, se menciona un amuleto que se usaba en los últimos meses del embarazo para evitar las convulsiones. También se ha escrito que la literatura antigua china (sin mencionar las fuentes) ya señalaba la existencia de la eclampsia sin especificar cual era el conocimiento que se tenía en esa época y por supuesto sin llamarla por este nombre.

Antes del siglo IV a.C. los griegos ya conocían la eclampsia y la mencionan en el “Coan Prognosis” el cual fue escrito antes de la era hipocrática, en este documento se señala el mareo, la cefalea y las convulsiones en el embarazo como problema grave. Hipócrates escribió: “es letal para las embarazadas el que haya convulsionado con cualquiera de las enfermedades agudas”, diferenciando así la eclampsia de la epilepsia.

En el siglo I de nuestra era Celso relaciono las convulsiones letales con la extracción de fetos muertos. En el siglo II d.C. Galeno menciona que “la epilepsia, la apoplejía, las convulsiones y la tetania eran letales”, tal vez

tenía en mente la eclampsia, la cual no se diferenciaría de la epilepsia en los siguientes 1600 años.

Roslin en 1513 ya comenta el mal pronóstico para la madre en casos de muerte fetal, inconsciencia y convulsiones. En 1596 Gabelkover distinguió cuatro tipos de epilepsia según su origen: la cabeza, el estomago, el útero y las extremidades frías, también específico que solo el útero grávido produce convulsiones y que las madres sienten una mordida en el útero y diafragma que las lleva a pensar que algo esta carcomiendo sus corazones (¿dolor epigástrico?, este síntoma atribuido a Chaussier en 1824).

Hasta antes de finales del siglo XVII y principios del siglo XVIII no se había diferenciado la epilepsia de la eclampsia, probablemente porque la obstetricia estaba en manos de las comadronas. En Francia se publican los primeros documentos que hablan de eclampsia, ya que ahí fue donde la obstetricia fue tomada por primera vez en manos de médicos varones.

Mauriceau en 1668 en su primer libro publicado no menciona nada acerca de la eclampsia, ya en 1694 menciona que las primigestas tienen mayor riesgo de convulsiones que las multíparas; que el riesgo es mayor para la madre y el feto cuando ella no recupera la conciencia entre convulsiones; que las convulsiones iniciadas durante el embarazo son mas peligrosas que las iniciadas después del parto y que las convulsiones son mas peligrosas si el feto esta muerto. Lo anterior nos hace suponer que ya había diferenciado entre la epilepsia y la eclampsia.

De Sauvages en 1739 en su libro Patología Metódica diferencio la epilepsia de la eclampsia, llamando por primera vez a esta enfermedad con este nombre y atribuyendo a Hipócrates el término, sin que esto quede claro ya que hay varias discusiones acerca del significado de la palabra eclampsia (destello, brillantez, epilepsia, etc.). De Sauvages clasifico la eclampsia en relación con diversas causas: hemorragia, dolor intenso, eclampsia parturientium, entre otras. La eclampsia parturientium de De Sauvages fue incluida en las clasificaciones de enfermedades de Vogel (1764), Cullen (1771) y Sagar (1776). A partir de 1776 el termino eclampsia se utilizo en Francia y en Europa en diferentes publicaciones y durante 200 años se uso como nombre genérico de las convulsiones de

causa aguda, siendo hasta 1961 cuando se descarta todas las definiciones excepto la obstétrica.

Ryan en 1831 reconoció la eclampsia como una enfermedad independiente de la epilepsia y señaló que las convulsiones podían ocurrir durante el último trimestre, durante el trabajo de parto o en el posparto, con pronóstico desfavorable ya que 33% morían. Desde 1828 ya se recomendaba una dieta baja en proteínas y alta en vegetales para profilaxis de eclampsia y un rústico control prenatal en los últimos meses del embarazo 30 años después aún se recomendaba las flebotomías dos o tres veces durante el embarazo como profilaxis.

En 1839 Rayers Landmark dio la primera evidencia de que los riñones estaban involucrados en la absorción de proteínas en las embarazadas edematosas. En 1843, Lever reportó la proteinuria y por muchos años se consideró que la enfermedad hipertensiva del embarazo tenía su origen en alteraciones renales o hipertensivas, sin embargo Lever señaló que la eclampsia era diferente a la hipertensión por daño renal ya que la proteinuria desaparecía rápidamente después del parto. .

En 1855 se publica un artículo de Demanet el cual vincula las convulsiones en el embarazo con el edema. En 1874 Mahomed relacionó los trazos esfigmográficos con la hipertensión y escribió que la proteinuria y el edema participaban en el trastorno predisponerte a la hipertensión arterial durante el embarazo.

En 1875 Basch aporta el esfigmomanómetro el cual permite a Lebedeff y Porochjakow demostrar que la presión en el trabajo de parto es mayor que en el puerperio temprano. Vinay en 1894 utiliza un aparato de Potain y demuestra que la presión arterial está elevada en pacientes con proteinuria. En 1901 se llegó a la conclusión de que la eclampsia era causada por una toxina. En 1903 Cook y Briggs mejoran el esfigmomanómetro de Riva Rocci (muy parecido al actual), demostrando que el embarazo normal cambia muy poco la presión hasta el trabajo de parto, no así en las pacientes preeclámpicas. En 1926 se reconoce a la hipertensión arterial

esencial y al daño renal secundario a ésta como un componente importante de los trastornos hipertensivos del embarazo.

En 1964 Zuspan y Ward escriben el tratamiento de la paciente ecláptica el cual incluía diuréticos, mamectomía, interrupción del embarazo, inducción de hipotensión, sedación, sangrías, purgas, empaquetamiento, exposición ventral del útero, aplicación de sonda vesical y rectal, descapsulación renal, drenaje de líquido cefalorraquídeo, trepanación, legrado posparto, oforectomía, etcétera.

En 1975 Lindheimer y Fred Zuspan organizaron la primera reunión de científicos dedicada al estudio de los trastornos hipertensivos del embarazo, a partir de entonces se han realizado innumerables congresos y simposios dedicados a esta enfermedad. A partir de entonces se ha obtenido muchos avances pero sin lograr dilucidar la etiología de la preeclampsia-eclampsia y por lo tanto, continuamos tratando la enfermedad en forma sintomática, sin que el tratamiento haya sido modificado en forma importante en los últimos 50 años, ya que el tratamiento consiste en la interrupción del embarazo, antihipertensivos y control del daño sistémico. Este manejo a pesar de ser efectivo continua siendo poco satisfactorio en lo que a morbilidad materno-fetal se refiere.

Por lo anterior se continúa buscando la manera de prevenir y predecir la preeclampsia-eclampsia, así, en los últimos años se ha dirigido las investigaciones a descubrir la fisiopatología de la preeclampsia, encontrando la disfunción endotelial como el daño subyacente y por lo tanto se ha intentado prevenir o disminuir dicha disfunción sin que se tenga resultados positivos. Debido a ello se ha buscado pruebas predictivas que permitan hacer un diagnóstico temprano y por ende un tratamiento oportuno que disminuya la morbilidad materna y en lo posible la fetal. En las páginas siguientes hablaremos de las teorías etiológicas, la fisiopatología, la clasificación y los métodos empleados para profilaxis y predicción, en especial de la vasodilatación mediada por flujo que es el tema central de esta tesis.

## TEORIAS ETIOLOGICAS DE LA PREECLAMPSIA.

La preeclampsia es conocida como la enfermedad de las mil teorías ya que no ha sido posible demostrar su etiología y ninguna de estas teorías explica todos los casos de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, a pesar de que se ha buscado incansablemente su origen hasta el momento solo se ha demostrado que el daño fisiopatológico común es la disfunción endotelial. Sin embargo, existen muchas teorías acerca de la etiología de esta enfermedad y dentro de las teorías más importantes que explican el daño endotelial se encuentran las siguientes:

- Genética.
- Inmunológica.
- Invasión trofoblástica anormal.

- Teoría de origen genético.

Se ha demostrado que hay mayor incidencia de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en pacientes con antecedentes de preeclampsia en madre o hermanas. Se ha confirmado una relación significativa entre el antígeno leucocitario humano (ALH) DR4 y la preeclampsia; también se ha relacionado una alteración genética mitocondrial mediada por FNT, susceptibilidad a la preeclampsia localizada en el cromosoma 7 o en el cromosoma 4 en el gen que sintetiza el óxido nítrico; se ha encontrado un gen relacionado con una mutación de los canales de calcio; así mismo se considera que mutaciones trombofílicas se asocian a preeclampsia incluyendo la mutación de Leiden; algunos artículos mencionan la existencia de alteración en el antígeno leucocitario humano G el cual tiene acción importante en la aceptación materna del tejido placentario.

- Teoría inmunológica.

Durante el embarazo existen cambios inmunológicos tempranos que permiten una tolerancia mutua entre la madre y el producto, al parecer dicha cambios están alterados en las pacientes preeclámpicas. Esta teoría está apoyada en el hecho que es más frecuente en pacientes primigestas o con nueva pareja, lo que implica la exposición a la información genética del espermatozoide del padre, así mismo tiene mayor incidencia en pacientes con poco tiempo de vida sexual con su pareja, es decir poca exposición al antígeno. Se ha encontrado la producción de anticuerpos, depósitos de complemento y liberación de citocinas en pacientes con preeclampsia.

- Teoría de la invasión trofoblástica anormal.

En el embarazo normal existe una invasión del trofoblasto a las arterias espirales ubicadas en el miometrio, se cree que esta invasión permite al trofoblasto la diferenciación adecuada hacia células con adecuada función endotelial en estos vasos y la destrucción del tejido muscular vascular. Dicha invasión ocurre en dos etapas, la primera de la semana de gestación 6 a la 12 aproximadamente, esta invasión reemplaza el endotelio por fibrina y destruye el tejido elástico medial y muscular de la pared arterial, después se cree que existe un periodo de descanso en la invasión hasta la semana 16 de gestación cuando se destruye totalmente el tejido muscular y la innervación autónoma de estos vasos, lo anterior ocasiona en la placenta un sistema de baja resistencia, baja presión y flujo sanguíneo elevado. En la preeclampsia la invasión es incompleta en las arterias espirales y por lo tanto hay un sistema de alta resistencia al flujo lo que ocasiona hipoperfusión e isquemia placentaria, iniciando la disfunción endotelial que lleva a vasoespasmo por reactividad vascular aumentada y a la hipertensión arterial.

## FISIOPATOLOGIA DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL.

La preeclampsia se caracteriza por disfunción endotelial y secundariamente vasoespasmo, alteraciones de la permeabilidad vascular activación de los sistemas de coagulación y hemostasis ocasionando mayor activación plaquetaria y por ende, aumento de tromboxano y desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras lo cual lleva a lesiones vasculares sistémicas incluyendo los sistemas vasculares útero-placentario y fetoplacentario.

La pared vascular se encuentra formada por tres capas la íntima o endotelio, media o muscular y adventicia (formada de tejido conjuntivo), el endotelio se encuentra formado por células unidas por colágeno, fibronectina y glucosaminoglicanos, éstas células funcionan como sensores de las señales humorales y hemodinámicas y también son responsables de generar respuestas a estos niveles. El endotelio se encuentra respondiendo constantemente a sustancias mediadoras del proceso inflamatorio y fuerzas físicas, así para llevar a cabo sus funciones se sintetizan diferentes

sustancias con el fin de mantener la integridad vascular y la fluidez de la sangre.

Las funciones del endotelio son el mantenimiento de la barrera de permeabilidad, la producción de sustancias anticoagulantes y antitrombóticas (prostaciclina, trombomodulina, activador de plasminógeno) y sustancias trombóticas (factor VIIIa de Von Willebrand, factor tisular, inhibidor de activador de plasminógeno, modulación del flujo sanguíneo y la reactividad vascular por medio de sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras, regulación de la inflamación y la inmunidad por medio de interleucinas y antígenos de histocompatibilidad, regulación del crecimiento celular por medio de factores estimulantes e inhibidores y la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad.

Entre las funciones más importantes se encuentra la regulación del flujo sanguíneo y el equilibrio de la coagulación. El flujo sanguíneo está regulado por sustancias vasodilatadoras siendo las más importantes el factor relajante derivado del endotelio (el óxido nítrico) y la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) la cual también es un inhibidor de la agregación plaquetaria; y sustancias vasoconstrictoras siendo las principales el tromboxano A<sub>2</sub> y la prostaglandina H<sub>2</sub>.

Se ha encontrado en las pacientes preeclámplicas diferentes mecanismos de lesión endotelial que ocasionan disfunción entre los cuales están los siguientes:

- \* Alta incidencia de antígeno leucocitario humano que ocasiona rechazo inmunológico y activación de neutrófilos liberando sustancias que ocasionan daño endotelial.
- \* Aumento en el estrés oxidativo que ocasiona activación de neutrófilos los cuales liberan proteasas y elastasas dañando el endotelio.
- \* Aumento de radicales libres de oxígeno y peróxidos lípidos que ocasionan alteración en la permeabilidad capilar lo que da como resultado proteinuria, pérdida de agua intravascular al intersticio llevando a hipovolemia y edema.
- \* Aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad, como respuesta a las necesidades calóricas aumentadas del embarazo y esto ocasiona lesión endotelial.
- \* Disminución de prostaglandinas y de óxido nítrico lo que ocasiona vasoconstricción, hipertensión y hemólisis, aumento de agregación plaquetaria lo que condiciona plaquetopenia, liberación de tromboxano (vasoconstrictor) y activa la coagulación dando depósitos de fibrina y hemólisis.

- \* Invasión deficiente del trofoblasto en las arterias espirales uterinas ocasionando disfunción endotelial por diferenciación inadecuada del trofoblasto
- \* Existe sensibilidad aumentada a la angiotensina lo que ocasiona vasoespasmo y daño endotelial.
- \* Existe aumento de algunas sustancias que se consideran marcadores del daño endotelial y algunas de ellas facilitadoras de este por diferentes mecanismos, entre ellas se encuentran la fibronectina, inhibidor del activador de plasminógeno, trombomodulina, moléculas de adhesión celular, endotelina y los ácidos grasos libres.

La disfunción endotelial ocasiona hipertensión arterial secundaria a vasoespasmo intenso y esto a su vez condiciona las alteraciones orgánicas conocidas.

## CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD HIPERTENSIVA INDUCIDA POR EL EMBARAZO.

La clasificación más útil y aceptada es la siguiente:

### 1.- HIPERTENSION INDUCIDA POR EL EMBARAZO.

- Preeclampsia leve: se presenta cuando después de la semana 20 hay dos o más signos de los siguientes: presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg, presión diastólica mayor o igual a 90 mmHg,, presión arterial media igual o mayor a 106 mmHg, proteinuria menor a 3 gr en 24 horas, afección renal o hepática y del sistema nervioso central mínima o ausente y/o edema persistente en extremidades o cara.
- Preeclampsia severa: se considera así cuando después de la semana 20 se presentan dos o más signos de los siguientes: presión sistólica igual o mayor a 160 mmHg, presión diastólica igual o mayor a 110 mmHg, presión arterial media igual o mayor a 126 mmHg, proteinuria mayor a 3 gr. en 24 horas y/o afección sistémica severa.

- Inminencia de eclampsia: la presencia de preeclampsia con uno o más de los siguientes signos presión arterial sistólica igual o mayor a 185 mmHg, presión arterial diastólica 115 mmHg, estupor, pérdida total o parcial de la visión, dolor epigástrico en barra o hiperreflexia generalizada.
- Eclampsia: se presenta cuando después de la semana 20 de gestación o en los primeros 14 días de puerperio se presentan convulsiones o estado de coma, asociado a preeclampsia.
- Síndrome de HELLP: Se presenta cuando la paciente con preeclampsia presenta plaquetopenia, hemólisis y elevación de enzimas hepáticas, la clasificación de Martin divide éste síndrome de la siguiente forma:
  - Tipo I: cuenta plaquetaria menor a 50,000/mm<sup>3</sup>.
  - Tipo II: cuenta plaquetaria entre 50,000 y 100,000 mm<sup>3</sup>.
  - Tipo III: cuenta plaquetaria entre 100,000 y 150,000 mm<sup>3</sup>.
- Preeclampsia recurrente.
- Enfermedad hipertensiva no clasificable.

## 2.- HIPERTENSION CRONICA.

- Demostración clínica bien documentada de cifras elevadas de presión arterial antes del embarazo o antes de la semana 20 de gestación.

## 3.- HIPERTENSION CRONICA ASOCIADA A PREECLAMPSIA.

- Se llama así a la hipertensión crónica sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación en la que aparece posterior a esta semana de embarazo afección sistémica de novo (proteinuria, elevación de transaminasas, ácido úrico, plaquetopenia).

## 4.- HIPERTENSION TRANSITORIA O TARDIA.

- La presencia de hipertensión arterial al final del embarazo, durante el parto o en el puerperio.

## PROFILAXIS DE LA PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA.

La prevención de cualquier enfermedad requiere el conocimiento de la etiología y patología, por lo que los estudios diseñados para reducir la incidencia de preeclampsia han tenido resultados negativos. Los métodos que se han utilizado son necesariamente empíricos puesto que se desconoce la causa y por lo tanto se dirigen a corregir una anomalía fisiopatológica, un desequilibrio químico o deficiencias en la dieta. Entre los métodos utilizados están los siguientes:

- Dieta baja en sal. No se ha encontrado pruebas convincentes de que la disminución en el consumo de sal disminuya la incidencia de preeclampsia y en recientes estudios se ha comentado la posibilidad de efecto contrario sin que esto sea concluyente.
- Diuréticos y agentes antihipertensivos. Se ha utilizado para intentar disminuir la incidencia en mujeres con hipertensión crónica, sin que se haya demostrado su efectividad.
- Suplemento de magnesio. Se ha señalado en algunos estudios la deficiencia de magnesio en la dieta prenatal, sin embargo no se pudo demostrar la eficacia del suplemento de magnesio en la disminución de preeclampsia.
- Suplemento de Zinc. Se ha encontrado disminución plasmática y placentaria en las mujeres con preeclampsia por lo que se ha realizado estudios con suplemento de zinc sin lograr conclusiones que apoyen la profilaxis con dicho suplemento.
- Aceite de pescado. El interés por el aceite de pescado surgió a partir de estudios observacionales además se relaciona los ácidos grasos con la disminución de la producción plaquetaria de tromboxano A<sub>2</sub> y la no inhibición de la producción de prostaciclina PGI<sub>2</sub> aumentando la vasodilatación y disminuyendo la agregación plaquetaria, así como alteración a la sensibilidad a la angiotensina II. Sin embargo no se tiene resultados convincentes de efectividad.
- Suplementos de calcio. Se ha observado disminución del calcio urinario en las pacientes preeclámpicas y por ello se han realizado estudios con suplemento de calcio (2 gr. /día) encontrando disminución de la respuesta a la angiotensina en algunos grupos de estudio, a pesar de ello los resultados son poco valorables por las

diferencias entre ellos y si hay aumento de la formación de cálculos renales por lo que no se recomienda en embarazadas sin riesgo aumentado.

- Agentes antitrombóticos. La preeclampsia se caracteriza por mayor activación plaquetaria y por ende, aumento de tromboxano y desequilibrio entre las sustancias vasodilatadores y vasoconstrictoras, por lo que se ha usado agentes antitrombóticos en su profilaxis. Se ha utilizado aspirina a dosis bajas (60 MG/día) la cual inhibe la síntesis de tromboxano A2 con efectos mínimos en la producción vascular de prostaciclina, favoreciendo la vasodilatación. Los resultados de los diferentes estudios en su mayoría demuestran beneficio solamente en las pacientes de alto riesgo, encontrando un aumento discreto del desprendimiento prematuro de placenta que estaría justificado frente al riesgo mayor de preeclampsia. También se ha utilizado aspirina a dosis baja en combinación con heparina cuyos primeros resultados apoyan la disminución en la incidencia de preeclampsia, pero aún sin resultados concluyentes.
- Existen otros estudios que investigan la utilidad de suplementos alimenticios con L-arginina y antioxidantes sin que se haya demostrado hasta el momento su utilidad.

## METODOS PREDICTIVOS DE PREECLAMPSIA-ECLAMPSIA.

Las pruebas predictivas se realizan en pacientes asintomáticas para definir cuáles de ellas desarrollaran preeclampsia, estas pruebas se basan en la patogenia, es decir, la disfunción endotelial, la cual cada vez es mejor conocida, sin embargo existen muchas variables que condicionan la adecuada función endotelial por lo que es difícil evaluarla.

En años anteriores la predicción se basó en detectar las manifestaciones conocidas de la enfermedad lo más tempranamente posible (hipertensión, proteinuria, hiperuricemia, aumento de resistencia vascular, aumento excesivo de peso), actualmente los esfuerzos se dirigen a la detección de alteraciones más cercanas a la patogenia de la preeclampsia, tales como la placentación defectuosa, disminución de la perfusión placentaria, activación plaquetaria y disfunción endotelial.

Entre las pruebas diseñadas para la detección temprana de la preeclampsia se encuentran las siguientes:

- La presión arterial. La presión arterial media en el segundo trimestre del embarazo para la predicción de preeclampsia tiene en algunos estudios realizados una sensibilidad de 43 a 67%, valores predictivos bajos entre 3 y 23% y un riesgo relativo de 2 o 3, esto con un valor límite de 90 mmHg. La presión arterial sistólica ha demostrado en varios estudios ser más importante en la predicción de preeclampsia, pero sin resultados adecuados por baja sensibilidad. El monitoreo de la presión arterial en 24 horas demostró ser la manera más eficaz la presión arterial para la predicción de preeclampsia con una sensibilidad de 22% y valor predictivo positivo de 15%, detectando 0.8 pacientes por cada 4 pruebas positivas.
- La presión arterial con cambio de decúbito, es segura, económica y puede usarse en cualquier embarazada. Se realiza tomando la presión en decúbito lateral en la parte superior del brazo, después se toma la presión en decúbito dorsal y si hay aumento de 20 mmHg o más se considera positiva, se encontró un valor predictivo positivo de 33% pero una sensibilidad tan baja (33%) que no permite usarla como prueba predictiva.
- El aumento de peso, se ha realizado de la semana 20 a 30 de gestación encontrando un valor predictivo positivo y un riesgo relativo muy bajos, lo que hace que esta prueba no sea útil.
- La proteinuria ha sido utilizada en varios estudios sin lograr demostrar su utilidad en la predicción de preeclampsia.
- La HGCh sérica, se ha relacionado el aumento en el valor de esta hormona con la mayor incidencia de preeclampsia, sin embargo los diferentes estudios demuestran que no es útil como predictor.
- La angiotensina II en solución intravenosa consiste en la aplicación de angiotensina para determinar la cantidad de ella que se requiere

para elevar la presión arterial diastólica 20 mmHg. por arriba la presión basal, se encontró que la sensibilidad iba del 33 al 78% con un valor predictivo positivo de 33% siendo aceptable en cuanto a esto, sin embargo por ser una prueba cara, agresiva y prolongada no se considera útil en la predicción masiva.

- La prueba de las mancuernas se considera positiva cuando hay aumento de la presión arterial diastólica aumenta por lo menos 20 mmHg. por arriba del valor basal después de un ejercicio breve con mancuernas, esta prueba se realizó a nulíparas entre la semana 28 y 32 de gestación encontrando sensibilidad de 80% y especificidad de 92%, con valor predictivo positivo de solo 20%, lo que sumado a su bajo costo, seguridad y accesibilidad hace que sea considerada una prueba buena, sin embargo se requieren estudios más amplios.
- El ácido úrico plasmático se ha medido a la semana 24 y 27 de gestación encontrando con valores mayores a 5.9 mg/dl. sensibilidad de 53%, especificidad de 65%, valor predictivo positivo de 6% y riesgo relativo de 1.5, su baja sensibilidad hace que esta prueba sea de poca utilidad.
- El calcio urinario en 24 horas se ha medido en la semana 24 de gestación, en nulíparas encontrando sensibilidad de 88%, valor predictivo positivo de 32% y riesgo relativo de 5.5 , por lo anterior se considera que es una prueba adecuada para la predicción ya que además es relativamente barata y segura. También se ha intentado la razón calcio-creatinina muestras únicas en nulíparas de 27 semanas sin que haya demostrado utilidad.
- La calicreína urinaria ha sido utilizada pero se ha encontrado resultados muy variables y los grupos estudiados no han sido suficientes para establecer su utilidad.
- La fibronectina plasmática se midió en nulíparas en el segundo trimestre arrojando resultados que la hacen una prueba de poca utilidad, ésto aunado a la necesidad de amniocentesis la descarta como prueba predictiva.
- Se ha realizado frotis de sangre periférica buscando deformidad del eritrocito por alteración vascular y se encontró esta alteración de la

semana 22 a la 26, teniendo una sensibilidad de 64%, especificidad de 90%, valor predictivo positivo de 25% y negativo de 98%, con riesgo relativo de 13.6, lo anterior hace de ésta una buena prueba, sin embargo se requieren más estudios para definir su utilidad real.

- La cuantificación de plaquetas y la activación de ellas en el segundo trimestre ha demostrado ser poco útil.
- El ultrasonido doppler se ha utilizado ampliamente buscando alteración en el flujo sanguíneo como predictor de preeclampsia, así, se ha utilizado la medición transcraneal de los índices de velocidad cerebral y la velocimetría doppler de la arteria uterina sin que se tenga resultados satisfactorios. En 1992 se empezó a utilizar la vasodilatación mediada por flujo medida con ultrasonido doppler de alta resolución para valorar la función endotelial en forma indirecta, en grupos de pacientes con disfunción endotelial de diferente etiología, demostrando que la resolución y precisión del ultrasonido para detectar cambios de 1 mm. en respuesta a la hiperemia reactiva y el coeficiente inter e intraobservador fue de 2%, mostrándose como una técnica altamente reproducible, confiable, segura, bien tolerada por los pacientes, económica y relativamente fácil de llevar a la mayoría de la población. Esta prueba se encuentra influida por varios factores que alteran la respuesta endotelial tales como la temperatura, la actividad física, el ritmo circadiano, la altura sobre el nivel del mar y el estado posprandial, siendo así debemos establecer las condiciones para evitar en lo posible la variabilidad por factores externos. Para evaluar la función endotelial en forma no invasiva se valora la respuesta del endotelio a un estímulo fisiológico como es el estrés de rozamiento por hiperemia reactiva, el cual se provoca con compresión durante 5 minutos sobre la arteria humeral con un manguito de esfigmomanómetro posterior a lo cual se retira la presión y se espera 60 segundos, se valora los diámetros pre y postestimulación, encontrando menor vasodilatación en las pacientes con disfunción endotelial. Se ha realizado este tipo de estudio en pacientes embarazadas sanas con la intención de utilizar este método como un predictor de preeclampsia, así se llevó a cabo en el Hospital General Dr. "Miguel Silva" de Morelia, Michoacán un estudio de incluyó 78 embarazadas sanas, primigestas con resultados que apoyan que puede utilizarse como predictor. En el estudio antes mencionado se encontró una incidencia de preeclampsia mayor a los reportado en la literatura, lo cual puede haber sido por ser primigestas sanas; no se determinó los valores necesarios para establecer la utilidad de la prueba predictiva en la aplicación clínica.

Debido a lo anterior es importante continuar investigando en un número mayor de pacientes en condiciones habituales si la vasodilatación mediada por flujo es un método efectivo y reproducible en la población michoacana y mexicana para la predicción de preeclampsia.

## JUSTIFICACION.

La enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo sigue siendo una enfermedad de etiología desconocida, por lo que en los últimos años las investigaciones se han dirigido a profundizar en la fisiopatología de la enfermedad. Se ha aceptado que la vía final común del proceso fisiopatológico, explicado por diversas teorías, es la disfunción o daño endotelial vascular.

Es de gran importancia poder evaluar en forma practica la función endotelial en mujeres con riesgo de desarrollar enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, ya que se ha utilizado diferentes métodos intentando encontrar la forma de predecir la aparición de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo antes que los datos clínicos aparezcan, sin embargo ninguno de ellos ha dado resultados satisfactorios además de ser invasivos, costosos y/o requerir de tecnología que no se encuentra al alcance de nuestra institución.

El método de la medición ultrasonográfica del calibre de la arteria humeral pre y post estimulación mecánica del endotelio a este nivel, es un método no invasivo que se ha utilizado recientemente para evaluar la función endotelial y se ha obtenido resultados prometedores. Existe un estudio realizado en esta institución con embarazadas sanas, en el 2004 en donde se evalúa la función endotelial por ultrasonografía, los resultados apoyan la relación entre la menor dilatación arterial humeral y el desarrollo de preeclampsia, por lo que es necesario realizar un estudio para obtener resultados más consistentes, determinar la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo así como el odds ratio para evaluar la utilidad real de este método y poder utilizar en la práctica diaria la vasodilatación de la arteria humeral como evaluación de la función endotelial y por lo tanto, como factor predictivo en cuanto al desarrollo de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

## OBJETIVOS GENERALES.

- Valorar la vasodilatación mediada por flujo en pacientes embarazadas sanas en las semanas 20 y 28 de gestación.
- Correlacionar los valores de vasodilatación en pacientes que desarrollaron enfermedad hipertensiva en relación a las que no lo hicieron.
- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, odds ratio, los falsos positivos y negativos de la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia.
- Establecer el valor real de la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia en la práctica clínica.

## HIPOTESIS.

. La vasodilatación dependiente de flujo puede ser utilizado en la práctica clínica como predictor de preeclampsia.

## METODOLOGIA.

Este estudio se realizó en el Hospital General “Dr Miguel Silva” de Morelia Michoacán, previa aceptación del comité de ética, bajo el consentimiento informado a los pacientes.

- Diseño de la investigación.

- \*Clínico.
- \*Prospectivo.
- \*Comparativo.
- \*Longitudinal.

- Población.

Se incluyeron 89 pacientes embarazadas sanas captadas en la consulta de control prenatal a las que se les realizó medición del diámetro de la arteria humeral derecha con ultrasonido doppler antes y después compresión mecánica de la arteria durante 5 minutos, las mediciones se realizaron en la semana 20 y 28 de gestación.

- Criterios de inclusión.
  - Embarazadas sanas
  - De 14 a 44 años.
  - Que den su consentimiento para participar en el estudio.
  - Que tengan 20 semanas de gestación.
- Criterios de no inclusión.
  - Hipertensión previa.
  - Embarazos gemelares.
  - Diabetes.
  - Hipertiroidismo.
  - Nefropatías.
  - Cualquier enfermedad que altere la función endotelial.
- Criterios de eliminación.
  - Pacientes que no tengan las dos evaluaciones de la función endotelial y que no sea atendida en esta institución la resolución de su embarazo.

- Procedimientos:
  - Realizar historia clínica y estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea IV, examen general de orina).
  - Hacer las siguientes recomendaciones antes de la prueba: no vasoactivos en las últimas 24 horas (incluyendo descongestivos nasales), evitar ejercicio el día de la prueba, sentarse 20 minutos de subir a la camilla y ayuno igual o mayor a 4 horas.
  - Reposar en decúbito supino mínimo 10 minutos.
  - Tomar la presión en antebrazo izquierdo con baumanómetro semiautomático en 2 ocasiones y sacar la media.
  - Tomar la imagen con ultrasonido doppler color de la arteria humeral derecha, colocando el brazo en ligera abducción y ligera rotación externa, marcar el lugar de toma del ultrasonido doppler y medir el diámetro de la arteria humeral.
  - Crear hipoxia de brazo derecho insuflando el baumanómetro aneróide 60 mmHg por arriba de la media sistólica y mantenerla por 5 minutos.
  - Retirar la compresión por 1 minuto posterior a la hipoxia.
  
  - Tomar nuevamente ultrasonido doppler colocando el transductor en el mismo sitio que se marcó, durante el momento de máxima distensión de la arteria, y medir el diámetro de la arteria humeral.
  
- Variables de estudio.
  - Presión arterial sistólica.
  - Presión arterial diastólica.
  - Diámetro de la arteria humeral.
  
- Definición de criterios y variables.
  - Embarazadas sanas se consideran aquellas a las que posterior a realizar historia clínica, exploración física y revisión de estudios básicos no se encuentra patología evidente.
  - Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo: es la elevación de la presión después de la semana 20, por arriba de 140/90 mmHg.
  
- Unidades de medidas y escalas de clasificación.
  - Presión arterial en mmHg.
  - Diámetro de arteria radial en Mm.

## ANALISIS ESTADISTICO.

Se realiza estadística descriptiva, la prueba t de Student para la comparación entre grupos de variables cuantitativas. También se utilizó la correlación de Pearson y se determinó la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, los falsos positivos y negativos.

## RESULTADOS.

Se incluyó en el estudio a 89 pacientes embarazadas sanas, de las cuales 7 desarrollaron preeclampsia, lo cual representa el 7% de incidencia, lo que se encuentra dentro de lo reportado en la literatura. De estas pacientes 57 fueron primigestas y 32 multigestas, entre estos los grupos no hubo diferencias estadísticamente importantes después de hacer una prueba de Chi<sup>2</sup>, ni entre las que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron y tampoco se encontró diferencia entre las primigestas y las multigestas. Este estudio se realizó en todas las pacientes entre las 17 y 19 horas.

La diferencia entre los diámetros pre y posestimulación a la semana 20 no fue estadísticamente significativo entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron, sin embargo el valor de p fue  $< .08$  con una prueba t de dos colas y de  $.04$  en una prueba t de una cola, lo que nos habla de que aún a la semana 20 los resultados se acercan a valores estadísticamente significativos y por lo tanto puede intentarse la valoración de la prueba a la semana 22 o 24 y valorar los resultados con la intención de una detección más temprana.

La diferencia entre los diámetros pre y posestimulación a la semana 28 de gestación sí tuvo significancia estadística, ya que las pacientes que presentaron preeclampsia tuvieron una delta en promedio de 0.4, en comparación con las que no desarrollaron preeclampsia que presentaron una delta promedio de 0.8, lo que significa el doble de dilatación en promedio en las pacientes que no presentan preeclampsia comparadas con las que sí la desarrollan, así, se encontró una  $p < 0.002$  Entre las pacientes

que desarrollaron preeclampsia se encontró solo una paciente con una delta mayor a 0.5 en la semana 28.

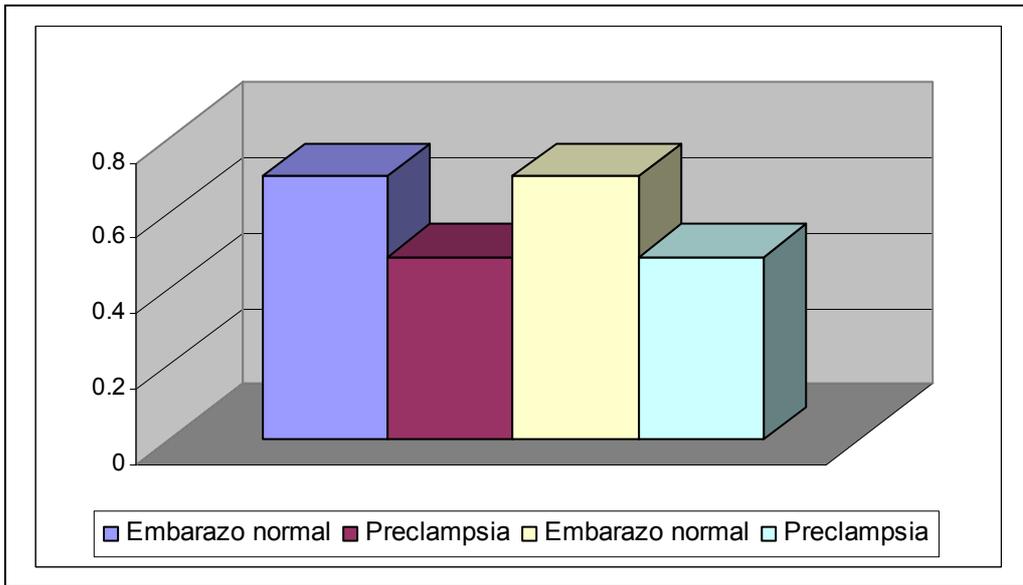
La presión arterial sistólica muestra una diferencia significativa a la semana 20 y 28 de gestación entre las pacientes que sí desarrollaron preeclampsia y las que lo hicieron, con una diferencia promedio de 6.5 mmHg. a favor de las que presentaron hipertensión a la semana 20 y 7.7 mmHg a la semana 28, con cifras de presión sistólicas de 121 mmHg vs 114 mmHg a la semana 20 y 120 mmHg vs 112 mmHg a la semana 28 de embarazo.

La presión arterial sistólica no presentó diferencias estadísticamente significativas a la semana 20, pero sí a la semana 28 de gestación, con una diferencia de 5 mmHg a favor de las que sí presentaron preeclampsia, con una presión diastólica promedio de 71 mmHg vs 66 mmHg respectivamente.

Se determinó la sensibilidad de la vasodilatación mediada por flujo siendo de 85% a la semana 28 y 71% a la semana 20; la especificidad fue de 84% a la semana 28 y 63% a la semana 20; los falsos positivos fueron de 15% a la semana 28 y 36% a la semana 20; los falsos negativos fueron 14% a la semana 28 y 28% a la semana 20; el valor predictivo positivo fue de 31 a la semana 28 y de 14 a la semana 20; el valor predictivo negativo fue de 98 a la semana 28 y de 96 a la semana 20; el odds ratio fue de 31.8 a la semana 28 y de 4.3 a la semana 20.

Con los resultados anteriores podemos considerar que la vasodilatación mediada por flujo es un predictor de preeclampsia útil en la aplicación clínica a la semana 28 y que a la semana 20 aunque tiene resultados pobres éstos son comparables a los obtenidos con otras pruebas utilizadas, superándolas en algunos parámetros.

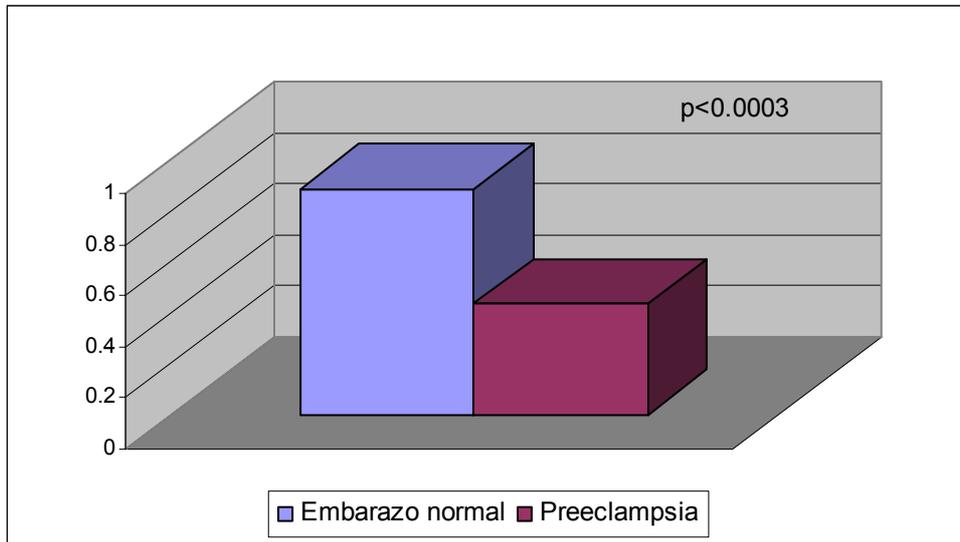
## MULTIGESTAS Y PRIMIGESTAS EN RELACION AL DESARROLLO DE PREECLAMPSIA.



Gráfica 1.

En la gráfica 1 se muestra que después de realizar una prueba Chi2 no hubo diferencias entre los grupos de multigestas y primigestas respecto al desarrollo de preeclampsia.

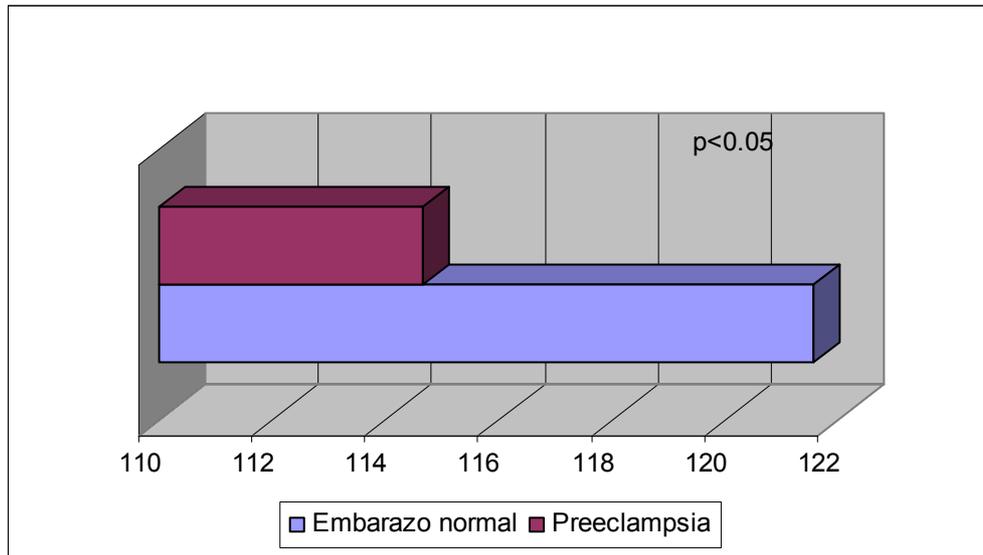
## DIFERENCIA EN EL DIAMETRO DE LA ARTERIA HUMERAL A LA SEMANA 28.



Gráfica 2.

Esta gráfica muestra la diferencia entre los diámetros (deltas), de la arteria humeral en la semana 28 de gestación, entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron. El diámetro promedio de las pacientes con preeclampsia fue de 0.4 y el de las que no desarrollaron la enfermedad fue 0.8, con estos valores se encuentra una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0.0003$ .

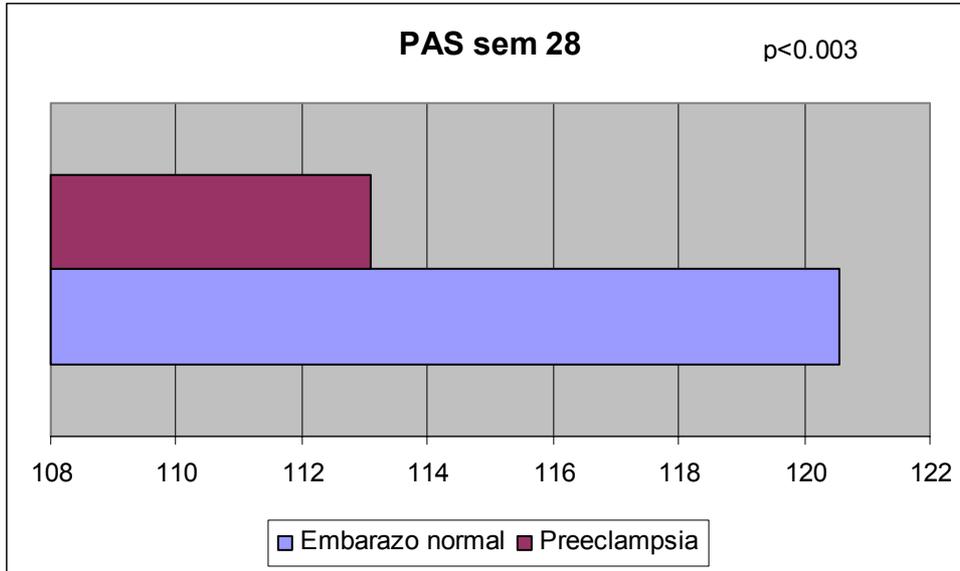
## DIFERENCIA EN LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA A LA SEMANA 20.



Gráfica 3.

Esta gráfica representa la diferencia entre la presión arterial sistólica en la semana 20 de gestación entre las pacientes que cursaron con preeclampsia y las que no. La presión arterial sistólica promedio fue de 121 mmHg en las que no presentaron preeclampsia vs 114 mmHg de las que sí lo hicieron.

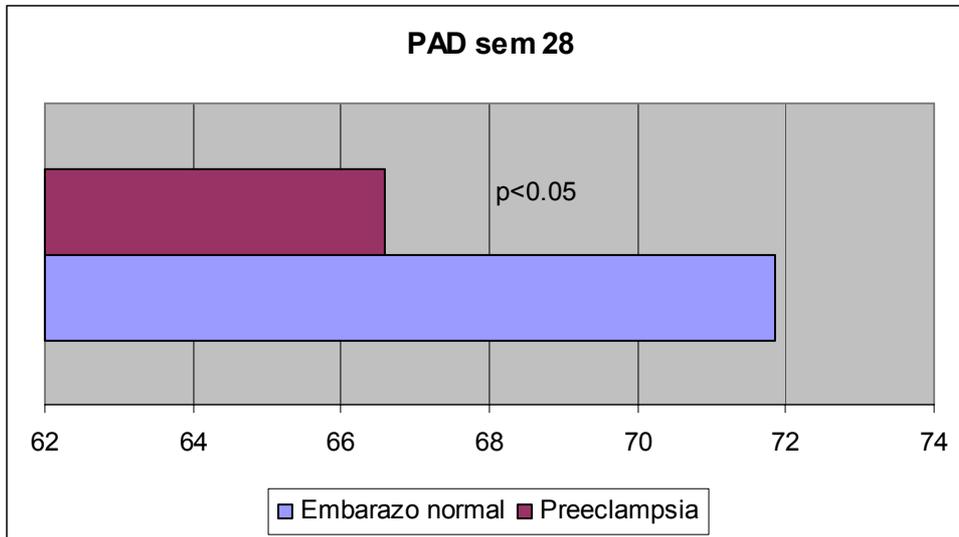
DIFERENCIA EN LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA  
A LA SEMANA 28.



Gráfica 4

Esta gráfica representa la diferencia entre la presión arterial sistólica en la semana 28 de gestación entre las pacientes que cursaron con preeclampsia y las que no. La presión arterial sistólica promedio fue de 120 mmHg en las pacientes que sí presentaron hipertensión vs 112 mmHg de las pacientes que se continuaron normotensas.

DIFERENCIA EN LA PRESION ARTERIAL DIASTOLICA A LA SEMANA 28.



Gráfica 5.

La gráfica 5 nos muestra la diferencia de presión diastólica a la semana 28 entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia y las que no lo hicieron, con una presión diastólica de 71 mmHg en promedio de las pacientes que presentaron hipertensión vs 66 mmHg de las que no lo hicieron.

Se determinó la sensibilidad de la vasodilatación mediada por flujo siendo de 85% a la semana 28 y 71% a la semana 20; la especificidad fue de 84% a la semana 28 y 63% a la semana 20; los falsos positivos fueron de 15% a la semana 28 y 36% a la semana 20; los falsos negativos fueron 14% a la semana 28 y 28% a la semana 20; el valor predictivo positivo fue de 31 a la semana 28 y de 14 a la semana 20; el valor predictivo negativo fue de 98 a la semana 28 y de 96 a la semana 20; el odds ratio fue de 31.8 a la semana 28 y de 4.3 a la semana 20.

Con los resultados anteriores podemos considerar que la vasodilatación mediada por flujo es un predictor de preeclampsia útil en la aplicación clínica a la semana 28 y que a la semana 20 aunque tiene resultados pobres éstos son comparables a los obtenidos con otras pruebas utilizadas, superándolas en algunos parámetros.

## DISCUSION.

Las investigaciones realizadas alrededor de la vasodilatación mediada por flujo se han realizado con diferentes variaciones en la metodología sin que se pueda valorar la utilidad real de cada una. En el estudio actual está descrita una metodología clara que puede establecerse para próximos estudios por ser práctica, sin embargo no ha sido descrita en ningún otro estudio (además del mencionado anteriormente) y por lo tanto requiere mayor número de pacientes para ser valorada en toda su magnitud.

Dado que la función endotelial se ve influenciada por múltiples factores entre ellos la temperatura ambiental es conveniente el uso de un termómetro para valorar la posible influencia en los resultados de la prueba, sin embargo cabe mencionar que los dos estudios realizados en este hospital fueron tomados a diferentes horas y en diferentes épocas del año.

La vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia, de acuerdo a este estudio tiene gran utilidad en la semana 28 de gestación al igual que la presión arterial sistólica a la semana 28 y 20 de gestación aunque ésta última con baja sensibilidad. Los resultados de la vasodilatación mediada por flujo a la semana 20 de gestación se acercan a valores estadísticamente significativos, por lo que es conveniente en estudios posteriores valorarla después de la semana 20 y antes de la semana 28 de gestación para buscar la menor edad gestacional a la que pueda utilizarse en forma eficaz como predictor de preeclampsia.

Considero adecuado continuar el estudio acerca de la vasodilatación mediada por flujo ya que demostró ser de utilidad como predictor de preeclampsia y aconsejo un estudio comparativo entre la vasodilatación mediada por flujo y la prueba de las mancuernas ya que son las que mejores resultados tienen como pruebas predictivas de aplicación práctica, con mediciones de la vasodilatación a la semana 24 y 28 de gestación y con la valoración de la temperatura ambiental para determinar la influencia de esta en las variaciones de los resultados.

## CONCLUSIONES.

De acuerdo a los resultados de este estudio podemos concluir que la vasodilatación mediada por flujo es una prueba no invasiva y accesible en nuestro medio que valora la función endotelial con resultados adecuados a la semana 28 de gestación y por lo tanto es útil en la predicción de preeclampsia. Los resultados obtenidos a la semana 28 de gestación superan los obtenidos por la prueba de las mancuernas que es la prueba con mejores resultados. Los resultados de la prueba a la semana 20 de gestación se acercan a los valores estadísticamente significativos lo que nos habla de la posibilidad de utilidad de la prueba después de la semana 20 y antes de la semana 28 de gestación.

El resultado del análisis del estudio realizado en el Hospital General “Dr. Miguel Silva” en el año 2004 donde también se valoró la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia con el mismo método arroja básicamente los mismos resultados que el actual, por lo anterior considero de vital importancia continuar la investigación acerca de la vasodilatación mediada por flujo como predictor de preeclampsia ya que los resultados en 167 pacientes (78 del estudio anterior y 89 del estudio actual) la avalan hasta el momento como una prueba adecuada para la predicción y por lo tanto disminución de la morbi-mortalidad materno fetal en nuestro medio.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Complicaciones medicas del embarazo, Burrow/ Ferris
- 2.-Normas y procedimientos en ginecología y obstetricia del INPER.
- 3.-Complicaciones médicas en el embarazo, Fiorelli.
- 4.-Hipertensión en el embarazo, Chesley.
- 5.- El oxido nítrico: implicaciones fisiopatológicas en la preeclampsia. Trabajo de revisión. Revista Cubana Biomed 2003; 22 (2):130-40
- 6.-Plasma nitric oxide levels and the expresion of P-selectin on platelets in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002;187(3):676-80.
- 7.-Maternal and fetal serum nitric oxide concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia. Am J obstet Gynecol 2000; 68 (3):207-14.
- 8.- Distinct factor in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacilin. Hypertension 1996; 28:758-64.
- 9.-Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia: A new hypotesis. Am J Obstet Gynecol 2002;187(3):626-34.
- 10.-Transcranial Doppler measuremen of cerebral velocity indices as predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:1667-72.
- 11.-Nitric oxide production with preeclampsia. Obstetrics and Gynecology 1999; 93 (3), 442-45.
- 12.-The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstetrics and Gynecology 1996; 171:944-8.
- 13.- Evaluation of nitric oxide as a mediator of severe preeclampsia. Am J Obstetrics and Gynecology 1996; 175:1013-7.
- 14.- The calcium –dependent nitric oxide production human vascular endothelial cells in preeclampsia. Am J Obstetrics gynecology 1996;174: 1056-60.
- 15.- Relationships between nitric oxide syntesis and increase in systolic blood pressure in women with hypertension in pregnancy. Hypertension pregnancy 1993; 12: 85-92.
- 16.- Elevated levels of serum nitrate, a stable end product of nitric oxide, in women with preeclampsia. Br J Obstetrics gynecology 1997; 104: 538-43.
- 17.- Endothelial dysfunction in uterine circulation in preeclampsia: Can estrogens improve it? Am J Obstetrics Gynecology 2002; 187 (6):1608-16.
- 18.-Vascular function in preeclampsia. Am J Physiology 2000;47:38-48.
- 19.-Oxidative stress in the pathogeneisis of preeclampsia.Am J Physiology 1999;222: 222-35.

- 20.- Preeclampsia: evidence for impaired shear stress-mediated nitric oxide release in uterine circulation. *Am J Obstetrics and gynecology* 2000;183: 160-6.
- 21.- Mechanisms of endothelium dependent relaxation in myometrial resistance vessels and their alteration in preeclampsia. *Hypertension Pregnancy* 1999; 18: 57-71.
- 22.- Placental apoptosis in preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology* 2000,96:271-6.
- 23.- Maternal plasma cellular fibronectina concentrations in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstetrics and Gynecology* 2002;187(3):595-601.
- 24.- Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. *The Ne England J of Medicine* 1998; 329 (17): 1213-18.
- 25.- Risk factor associated with preeclampsia in nulliparous women.. *Am J obstetrics Gynecology* 1997;177:1003-10.
- 26.- Calciuria y su relación con peso materno y creatinina en orina en embarazo temprano como predictor de preeclampsia. *Revista del Hospital Materno infantil Ramón Sardá* 2000; 19(3):100-107.
- 27.-Presencia del equinocito en el síndrome preeclampsia-eclampsia manifestación subclínica del síndrome? *Cirugía y cirujanos* 2003;71 (6):455-459.
- 28.- Hipocalciuria durante el embarazo como factor de riesgo de preeclampsia. *Ginecología y obstetricia de México* 2004;75:570-4.
- 29.-Efecto de antioxidantes en la prevalencia de incremento del riesgo de preeclampsia-eclampsia. *The lancet* 1999;354(4):220-26.
- 30.-Elevated plasma endotelial microparticles: preeclampsia versus gestacional hipertensión. *Am J obstetrics and gynecology* 2004;191:1418-31.
- 31.-The clinical study on urinary albumin and calcium output in 24 hours to serve as early markers for pregnancy induced hipertensión. *Obstetrics Gynecology*.
- 32.- Frotis de sangre periférica y alteración orgánica en la preeclampsia-eclampsia. *Cirugía y cirujanos* 2000;64 (4):430-38.
- 33.- Urinary calcium/creatinine ratio as a predictor of preeclampsia. *Am J hipertensión* 1998;11:839-43.