



EL DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA ES UNA MANIFESTACIÓN DE ENFERMEDAD VASCULAR SEVERA EN EL EMBARAZO

Percy Pacora

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la prevalencia y factores de riesgo del desprendimiento prematuro de placenta (DPP). **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de DPP que ocurrieron en el Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé, en Lima, durante 19 años, en dos periodos: 1) del 1 de enero 1980 al 31 de diciembre 1989; 2) del 1 de enero 1991 al 31 diciembre 1999, se realizó un análisis retrospectivo de la información perinatal de los casos de DPP registrados en el Sistema Informático Perinatal (SIP) del hospital. El diagnóstico de DPP fue realizado mediante la visualización macroscópica de un coágulo sanguíneo en la cara materna de la placenta insertada en el segmento uterino superior. **RESULTADOS:** El DPP ocurrió en 0,4% de los embarazos (464/107 854). Los factores de riesgo asociados al DPP fueron: genéticos y/o hereditarios (mala historia reproductiva: muerte fetal previa 28% [129/464], parto pretérmino previo 9% [26/284]); emocionales (multiparidad 74% [296/462], muerte fetal previa 9% [26/284]); sociales (ausencia de control prenatal 71% [329/464], grado de educación bajo 11% [19/180]); nutricional, vascular y metabólico (malnutrición materna 28% [47/169], edad mayor de 30 años 27% [122/459], preeclampsia-eclampsia 25% [116/464], sangrado vaginal por enfermedad vascular corioiddecidual o uteroplacentaria 100% [100/100], anemia 26% [46/180], asfixia perinatal 33% [154/464], desnutrición fetal/peso bajo al nacer 44% [153/348]); anatómica (rotura prematura de membranas pretérmino 4% [5/119], defecto congénito anatómico 3% [5/156]); e infeccioso (infección fetal y sepsis neonatal 8% [13/156], infección puerperal 3% [15/464]). No se encontró asociación con embarazo gemelar, sexo fetal varón, tabaquismo, ni empleo de drogas ilícitas. **CONCLUSIONES:** El DPP es la manifestación de una enfermedad vascular severa cuyo origen es multifactorial y ocurrió en 0,4 % de los embarazos en mujeres de Lima. EL DPP se asocia con mayor morbilidad materna/perinatal, parto prematuro y mortalidad perinatal.

PALABRAS CLAVE: Desprendimiento prematuro de placenta; Gestación; Mortalidad perinatal; Enfermedad vascular.

Rev Per Ginecol Obstet 2005; 51:39-48

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the prevalence and risk factors associated to abruptio placentae (AP) in a group of pregnant women in Lima. **MATERIAL AND METHODS:** Restrospective study of all cases of patients with AP attended at San Bartolome Mother and Child Teaching National Hospital in Lima within 19 years was done in two periods: 1) From January 1, 1980 through December 31, 1989; 2) From January 1, 1991 through December 31, 1999. AP diagnosis was performed

through macroscopic visualization of blood clot at maternal face of placenta. **RESULTS:** AP prevalence during the study period was 0,4% (464 /107,854 birth). Risk factors associated to AP were classified in: genetics and/or hereditary (poor reproductive history: prior fetal death 28% [129/464], prior preterm delivery 9% [26/284]); emotional disorder (multiparity 74% [296/462], prior fetal death 9% [26/284]); social deprivation (absence of prenatal care 71% [329/464], low level of education 11% [19/180]); nutritional, vascular and/or metabolic disorder (maternal malnutrition 28% [47/169], older than 30 year-old 27% [122/459], preeclampsia-eclampsia 25% [116/464], vaginal bleeding due to

Facultad de Medicina -Instituto de Patología UNMSM, Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé"



choriodecidual or uteroplacental vascular disease 100% [100/100], chronic anemia 26% [46/180], perinatal asphyxia 33% [154/464], fetal undernourishment/low birthweight 44% [153/348]; anatomic disorder (preterm prelabor rupture of fetal membranes 4% [5/119], anatomic congenital defect 3% [5/156]); and, infection (fetal infection and neonatal sepsis 8% [13/156], puerperal infection 3% [15/464]). We did not find significant association of AP with twin pregnancy, fetal male sex, smoking, and use of illicit drugs. CONCLUSIONS: Abruptio placentae is a clinical manifestation of severe vascular disease in pregnancy with multifactorial origin and occurs in 0,4% pregnancies in Lima's women. AP is associated with significant increased maternal/perinatal morbidity, preterm birth and perinatal mortality.

KEYWORDS: *Abruptio placentae; Placenta; Pregnancy; Perinatal mortality; Vascular disease.*

Rev Per Ginecol Obstet 2005; 51:39-48

INTRODUCCIÓN

El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPP) (*abruptio placentae*, en inglés) constituye en una de las principales causas de morbilidad materna, fetal y neonatal. La incidencia del desprendimiento prematuro de placenta ha sido reportada en 1 en 86 (1,1%) a 1 en 206 (0,48%) de los nacimientos⁽¹⁻³⁾; en Lima, en 0,77% de los nacimientos⁽⁴⁾.

Los hallazgos epidemiológicos señalan que el DPP es una de las manifestaciones de enfermedad vascular en el embarazo⁽⁵⁻⁶⁾, ya que ocurre por rotura de la arteria espiral del útero, lo que permite que la placenta se separe total o parcialmente de la pared del útero antes del segundo periodo del parto.

La enfermedad vascular en el embarazo se manifiesta histológicamente por lesión del endotelio vascular de la madre (ej. vasos maternos uterinos) y/o del feto (ej. vellosidades coriales), como consecuencia de deficiente implantación y placentación del concebido por factores genéticos y medio ambientales^(5,6). La enfermedad vascular está presente en todas las complicaciones del embarazo y se ha encontrado asociada al 78% de las muertes fetales⁽⁷⁾ y 48% de las muertes maternas⁽⁸⁾, en Lima.

Debido a que existe escasa información sobre el DPP en nuestro medio, se realizó la presente investigación con la finalidad de determinar la prevalencia y los factores de riesgo asociados al DPP en un grupo de gestantes atendidas en Lima.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de todos los casos de desprendimiento prematuro placentario que ocurrieron en el Hospital Nacional Docente Madre-Niño San Bartolomé (HNDMNSB) en Lima durante 19 años. El estudio comprendió dos periodos:

Primer periodo (1980-1989): Se revisó las tarjetas de egresos de todos los nacimientos ocurridos entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1989, en el HNDMNSB. Estas tarjetas fueron confeccionadas por los médicos residentes y se encuentran guardadas en la oficina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos del HNDMNSB. A través de estas tarjetas de egreso se obtuvo el diagnóstico de desprendimiento placentario y el número de historia clínica. Esta información permitió recuperar la historia clínica materna de los casos identificados para el estudio.

Segundo periodo (1991-1999): Se obtuvo la información perinatal de todos los nacimientos registrados en el Sistema Informático Perinatal (SIP) del HNDMNSB, entre los años 1991-1999.

Las variables demográficas maternas fueron introducidas a una base de datos para su análisis estadístico. Se empleó estadística descriptiva y el programa SPSS, versión 11.

El diagnóstico de desprendimiento de la placenta se realizó en ambos periodos de estudio mediante la visualización macroscópica de un coágulo sanguíneo en la cara materna de la placenta, la cual se encontraba insertada en el segmento uterino superior (fondo uterino) en una paciente que presentaba metrorragia después de la semana 20 de gestación y antes del segundo periodo del parto.

RESULTADOS

Primer periodo

En el primer periodo de estudio, de un total de 56 347 nacimientos registrados, se identificó 284 casos (0,50%) de DPP (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de desprendimiento prematuro de placenta en Lima

Hospital	Periodo	Embarazos	Casos	Prevalencia
• San Bartolomé	1980-1989	56 347	284	0,50
• San Bartolomé	1991-1999	51 507	180	0,35
• Dos de Mayo ⁴	1990-1995	17 234	133	0,77



Tabla 2. Características maternas de las pacientes que presentaron desprendimiento prematuro de placenta (DPP) comparado con las pacientes de la población general.

Característica	DPP 284 (%)	Población general n= 56 347 (%)	OR (IC 95%)	p
• CPN ausente	210 (73,9)	11 776(20,9)	10,7 (8,23-14,01)	< 0,001
• Gestación previa	210 (73,9)	30 765 (54,6)	2,35 (1,81-3,07)	< 0,001
• Multiparidad	210 (73,9)	26 032 (46,2)	3,30 (2,53-4,31)	< 0,001
• Muerte fetal previa	87 (30,6)	11 044 (19,6)	1,81 (1,40-2,33)	< 0,001
- Abortos	47 (16,5)	7 606 (13,5)	1,27 (0,92-1,73)	NS
- Natimueertos	40 (14,1)	3 437 (6,1)	2,52 (1,80-3,53)	< 0,001

La Tabla 2 muestra las características de las mujeres que presentaron DPP comparado con la población general. No hubo diferencia en la edad mayor de 30 años (OR 0,90; IC95% 0,68-1,18).

Comparado con la población general, las pacientes con DPP presentaron en forma significativa mayor probabilidad de sangrado vaginal, atonía uterina, muerte fetal, parto pretérmino, distocia funicular, sufrimiento fetal, peso al nacer menor de 2,5 kg, muerte neonatal, Ápgar bajo (< 6) al minuto uno y al minuto 5, parto por cesárea, cesárea-histerectomía, transfusión sanguínea y preeclampsia (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones materno-fetales y neonatales de las pacientes que presentaron desprendimiento prematuro de placenta (DPP) comparado con las pacientes de la población general.

Característica	DPP n: 284 (%)	PG n: 56 347 (%)	OR (IC 95%)	p
• Sangrado vaginal	132 (46,5)	1 014 (1,8)	47,3 (37,2-60,3)	< 0,001
• Atonía uterina	48 (32,2)	46 (0,08)	249 (162-380)	< 0,001
• Muerte fetal	66 (23,2)	1 126 (2,0)	14,8 (11,2-19,6)	< 0,001
• Parto pretérmino	73 (25,6)	2 535 (4,5)	7,3 (5,61- 9,6)	< 0,001
• Distocia funicular	34 (19,7)	1 126 (2,0)	6,7 (4,63- 9,5)	< 0,001
• Sufrimiento fetal	43 (46,5)	11 634 (2,9)	6,0 (4,30- 8,29)	< 0,001
• Peso al nacer < 2,5 kg	89/170 (52,3)	4 338 (7,7)	13,1 (9,7- 17,8)	< 0,001
• Muerte neonatal	72/18 (7,8)	281 (0,5)	16,8 (10,1- 28,1)	< 0,001
• Ápgar minuto 1 < 6	51/161 (31,6)	3 268 (5,8)	13,2 (9,7- 17,8)	< 0,001
• Ápgar minuto 5 < 6	13/39 (33,3)	1 352 (2,4)	20,3 (10,4- 39,6)	< 0,001
• Cesárea	140 (49,3)	8 339 (14,8)	5,6 (4,43-7,1)	< 0,001
• Cesárea-histerectomía	48/140 (34,2)	10 (0,01) 114	5,8 (5,72-2291)	< 0,001
• Transfusión sanguínea	98 (34,5)	30 (0,05)	989 (641-1525)	< 0,001
• Toxemia	56 (19,7)	3,775 (6,7)	3,42(2,54-4,59)	< 0,001

DPP = desprendimiento prematuro de placenta; PG = población general

Tabla 4. Características maternas y neonatales en 180 gestantes con desprendimiento prematuro de placenta (DPP) comparado con 51, 307 gestantes sin DPP (Normal).

Características	DPP	Normal	p
• Edad, años	26,95 ± 6,40	25,98 ± 6,18	< 0,05
• Años de estudio, años	9,52 ± 2,50	9,83 ± 2,14	< 0,05
• Número de consultas prenatales	3,18 ± 3,19	4,04 ± 3,25	< 0,001
• Días de hospitalizada en embarazo	0,0 ± 0,0	4,93E ± 0,31	< 0,001
• Edad gestacional neonato, semana	36,13 ± 4,09	37,03 ± 6,91	< 0,01
• Ápgar minuto 1	5,66 ± 3,11	7,66 ± 1,34	< 0,001
• Ápgar minuto 5	7,08 ± 3,15	8,76 ± 1,09	< 0,001
• Edad del recién nacido, semanas	36,68 ± 3,32	38,81 ± 1,83	< 0,001
• Edad gestacional en primera visita	21,48 ± 8,36	23,80 ± 9,02	< 0,01
• Edad gestacional en última visita	35,01 ± 5,11	37,02 ± 3,97	< 0,01
• Peso del neonato, g	2697,95 ± 765,52	3230,79 ± 548,32	< 0,001
• Talla del neonato, mm	469,10 ± 42,95	489,34 ± 28,06	< 0,001
• Perímetro cefálico neonatal, mm	330,63 ± 34,80	340,37 ± 18,77	< 0,01
• Peso del neonato al egreso, g	2626,24 ± 655,46	3096,90 ± 500,10	< 0,001
• Días de hospitalización posparto	5,02 ± 7,69	3,74 ± 8,84	< 0,05
• Días de permanencia en el hospital	7,10 ± 11,81	5,21 ± 11,07	< 0,05

Valores representados en promedios ± desviación estándar

Se definió como preeclampsia al cuadro clínico de hipertensión arterial en paciente múltipara, obesa, con o sin proteinuria. La distocia funicular incluyó cordones cortos (<45 cm), cordones largos (> 80 cm) y laterocidencia de cordón. Tabla 3.

En el segundo periodo de estudio, de un total de 51 487 gestantes registradas en ese periodo de estudio, ocurrieron 180 casos de DPP (0,35%, Tabla 2).

La Tabla 4 muestra las características maternas y neonatales de la gestantes que presentaron DPP comparadas con aquellas gestantes que no lo presentaron.

Comparado con la población general, las gestantes con DPP presentaron en forma significativa mayor probabilidad de hemorragia en el embarazo (segundo trimestre, tercer trimestre, antes del parto) y sangrado vaginal (embarazo, parto y puerperio), cesárea electiva y parto por cesárea (emergencia y electiva), preeclampsia (hipertensión arterial crónica asociada a preeclampsia, preeclampsia-eclampsia, preeclampsia severa), parto pretérmino, otras patologías asociadas, madre interna-

**Tabla 5.** Riesgo materno (*odds ratio* - OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) en 180 gestantes con desprendimiento prematuro de placenta comparado con 51, 307 gestantes sin DPP.

Complicaciones maternas	OR	IC 95%	Valor de p
• Hemorragia tercer trimestre	202,08	146,91 – 277,97	< 0,001
• Hemorragia segundo trimestre	20,12	9,68 – 41,83	< 0,001
• Hemorragia antes del parto	35,08	25,49- 48,28	< 0,001
• Sangrado vaginal	30,0	21,81- 41,28	< 0,001
• Cesárea electiva	6,58	4,09 – 8,84	< 0,001
• Parto por cesárea	8,35	5,99 – 11,64	< 0,001
• Hipertensión crónica con preeclampsia	7,45	2,34 – 23,67	< 0,001
• Preeclampsia severa	6,92	4,66 – 10,28	< 0,001
• Preeclampsia-eclampsia	3,27	2,40 – 4,47	< 0,001
• Parto pretérmino	5,56	4,06- 7,61	< 0,001
• Otras patologías	4, 41	3,26 – 5,98	< 0,001
• Madre con hospitalización prenatal	2,96	1,89 – 4,64	< 0,001
• Amenaza parto pretérmino	2,83	1,32 – 6,06	< 0,001
• Infección puerperal	2,82	1,32 – 6,03	< 0,05
• Menos de 6 años de educación	1,98	1,23- 3,19	< 0,01
• Ausencia de control prenatal	1,60	1,17- 2,18	< 0,01
• Control antes de la semana 27	1,53	1,07 – 2,20	< 0,001
• Anemia crónica	1,46	1,04- 2,05	< 0,05

da antes del parto, amenaza de parto pretérmino, infección puerperal, menos de 6 años de educación escolar, ausencia de control prenatal, control antes de la semana 27 y anemia crónica (Tabla 5).

Las pacientes con DPP presentaron además significativa menor probabilidad de rotura prematura de membranas (OR 0,44, IC95% 0,21-0,90, $p < 0,05$), aborto espontáneo (OR 0,17, IC95% 0,04- 0,69, $p < 0,001$), parto vaginal (OR 0,12, IC95% 0,09- 0,17, $p < 0,001$), control prenatal en el hospital (OR 0,64, IC95% 0,47- 0,87, $p < 0,001$) y parto vaginal (OR 0,12, IC95% 0,09- 0,17, $p < 0,001$).

Comparado con los fetos y recién nacidos de gestantes que no presentaron DPP, el feto y el recién nacido de las gestantes con DPP presentaron, en forma significativa, mayor probabilidad de muerte fetal, Ápgar bajo en minuto 1, Ápgar bajo en minuto 5, peso bajo al nacer, examen físico anormal al nacer, membrana hialina, apnea, síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia neonatal intracerebral, infección neonatal, muerte perinatal, muerte neonatal, pequeño para la edad de gestación y reanimación neonatal. Tabla 6.

Tabla 6. Riesgo perinatal (OR) e intervalo de confianza al 95% (IC95%) en 180 gestantes con desprendimiento prematuro de placenta comparado con 51, 307 gestantes sin DPP (normales). Enero 1991-diciembre 1999.

Complicaciones perinatales	OR	IC 95%	p
• Muerte fetal	3,32	2,30-4,80	< 0,001
• Muerte perinatal	4,62	3,33-6,41	< 0,001
• Ápgar bajo en minuto 1	7,9	5,81-10,75	< 0,001
• Ápgar bajo en minuto 5	12,89	8,96-18,55	< 0,001
• Neonato de peso bajo	6,77	4,97-9,21	< 0,001
• Examen físico neonatal anormal	4,32	2,82-6,63	< 0,001
• Membrana hialina	8,32	3,37-20,50	< 0,001
• Apnea	9,72	3,05-31,00	< 0,001
• Síndrome de dificultad respiratoria	4,90	2,87-8,38	< 0,001
• Hemorragia del recién nacido	8,95	2,17-36,80	< 0,001
• Infección neonatal	2,73	1,54-4,83	< 0,01
• Recién nacido sano	0,33	0,23-0,47	< 0,001
• Muerte neonatal	11,74	7,02-19,61	< 0,001
• Neonato pequeño para edad gestacional	1,82	1,13-2,91	< 0,05
• Reanimación neonatal	5,12	3,38-7,75	< 0,001

DISCUSIÓN

Esta investigación sobre los factores de riesgos asociados al DPP durante 19 años de la atención materna en un Hospital Materno-Infantil en Lima demuestra que esta complicación del embarazo ocurrió en nuestra institución en 0,4% (464/107 854) de los embarazos. Su presencia en los dos periodos de estudio se asocia en forma constante con la muerte fetal, el nacimiento prematuro, la morbilidad neonatal, el peso bajo al nacer, asfixia perinatal, alteración al examen físico del recién nacido, parto por cesárea y gran morbilidad materna.

El DPP es una enfermedad vascular, porque ocurre como consecuencia de una lesión vascular en las paredes de las arterias espirales maternas de la decidua o en la luz de los vasos espirales. Debido a que los vasos maternos involucrados en la lesión han sido destruidos o han permanecido detrás del hematoma retroplacentario, se recomienda buscar las lesiones vasculares en las porciones adyacentes a la decidua y, especialmente, en la decidua capsularis. La aterosclerosis y trombosis se las demuestra muy a menudo en estos vasos.

Estas lesiones se distribuyen muy irregularmente y para establecer el estado vascular se requiere de un curetaje con cureta roma de la cavidad uterina luego de expulsada la placenta⁽⁹⁾.

Los factores de riesgo asociados al DPP encontrados en esta investigación lo podemos categorizar por su naturaleza y frecuencia en seis tipos⁽¹⁰⁾: 1) genéticos y/o hereditarios (mala historia reproductiva en la familia: muerte fetal previa 28% [129/464], parto pretérmino previo 9% [26/284]); 2) emocionales (multiparidad 74% [296/462], ausencia de control prenatal 71% [329/464], estrés prenatal 71%); 3) sociales (deficiente o ausente control prenatal 71% [329/464], bajo grado de educación 11% [19/180]); 4) nutricional, vascular y metabólico (malnutrición materna 28% [47/169], edad

mayor de 30 años 27% [122/459], preeclampsia 25% [116/464], sangrado vaginal por enfermedad vascular coriodecidual o uteroplacentaria 100% [100/100], anemia 26% [46/180], asfixia perinatal 33% [154/464], desnutrición fetal/peso bajo al nacer 44% [153/348]); 5) alteración anatómica (rotura prematura de membranas pretérmino 4% [5/119], defecto congénito anatómico 3% [5/156]); y, 6) infeccioso (infección fetal y sepsis neonatal 8% [13/156], infección puerperal 3% [15/464]).

En esta investigación no hemos encontrado una asociación entre embarazo gemelar, sexo fetal varón, tabaquismo, uso de drogas ilícitas y la ocurrencia de DPP. La Figura 1 describe la patogenia del DPP y comentaremos a continuación estos factores.

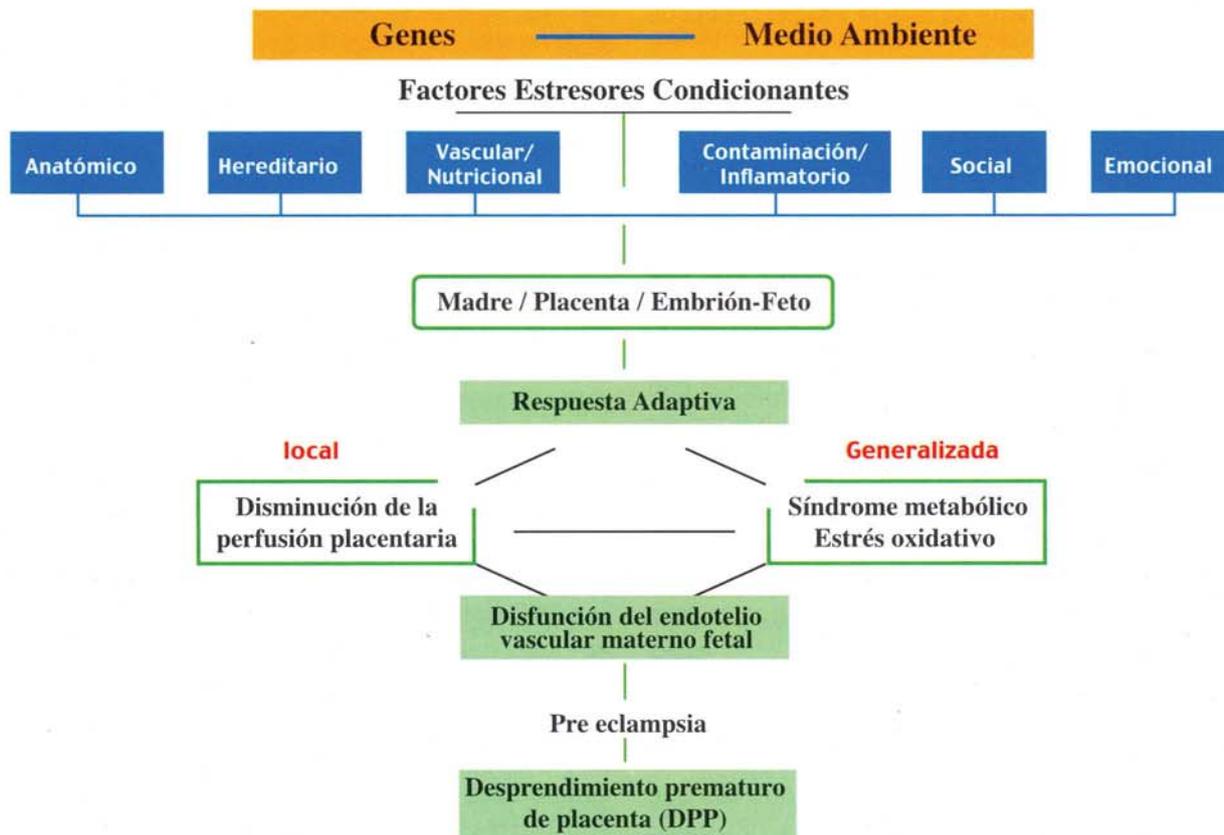


Figura 1. Interacción madre-placenta-feto en la preeclampsia. Los genes y el medio ambiente del individuo determinan la presencia de los factores estresores condicionantes de las enfermedades, las cuales por su naturaleza son de seis tipos: 1) anatómica, 2) hereditario, 3) nutricionales/vasculares, 4) agentes contaminantes físico-químico-biológicos/inflamatorios, 5) sociales y 6) emocionales. Estos seis factores estresores en forma aislada o simultánea influyen sobre el organismo vivo madre-concebido (embrión-feto), el cual debido a predisposición hereditaria responde al estrés con una respuesta adaptativa en dos formas: 1) local con disminución de la perfusión placentaria y 2) generalizada con el desarrollo del síndrome metabólico y la oxidación celular. Cuando esta respuesta adaptativa es superada por los factores estresores, se produce la disfunción del endotelio vascular materno (decidua) y fetal (trofoblasto), dando el cuadro clínico multifacético de preeclampsia. El desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta o DPP es una manifestación de la enfermedad vascular severa del embarazo.



Origen genético y/o hereditario

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que la concentración disminuida de colesterol HDL es un importante factor de riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica⁽¹¹⁾. La proteína colesterol-éster transferasa (CETP) es una proteína transportadora en reverso del colesterol, que media la transferencia de los ésteres de colesterol del HDL a lipoproteínas-ApoB, mejorando el transporte reverso del colesterol. La alta actividad de CETP reduce la concentración del colesterol HDL, mientras personas sin la actividad de CETP tienen altas concentraciones de colesterol HDL disminuyendo la susceptibilidad a la aterosclerosis⁽¹²⁾. Recientemente, una variante del gen B2 del CETP ha sido asociada al riesgo de enfermedad vascular coronaria. Esta variante se asocia a la presencia de DPP idiopático⁽¹³⁾.

En un estudio caso-control que incluyó 255 pacientes con DPP en tres maternidades de Lima, Sánchez y col⁽¹⁴⁾ encontraron que el antecedente de preeclampsia-eclampsia en la abuela materna se asocia con 2,2 veces mayor riesgo de desarrollar DPP durante la gestación. También encontraron que estas pacientes tuvieron 10 veces mayor probabilidad de haber tenido una muerte fetal. En el actual estudio, encontramos que las pacientes con DPP tuvieron 2,5 veces mayor probabilidad de haber tenido un natimuerto.

Además, se ha encontrado que las mujeres que tienen un hijo prematuro o con peso bajo tienen mayor probabilidad de presentar preeclampsia, DPP y parto por cesárea en los embarazos posteriores o en los embarazos de las hermanas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ y estas complicaciones se asocian a mutaciones genéticas de los factores de coagulación, predisponiendo a estos sujetos al síndrome clínico de trombofilia⁽¹⁸⁾. Así, en población caucásica se ha encontrado que las mutaciones genéticas del factor II A20210 y del factor V Leiden confieren un riesgo de 12,2 y de 9,1 veces de desarrollar DPP, respectivamente, independiente de la presencia de preeclampsia⁽¹⁸⁾. Además, se ha encontrado mayor frecuencia de trombosis venosas en familiares directos de mujeres que desarrollaron DPP⁽¹⁹⁾. Toda esta información nos sugiere que el DPP tiene un componente genético y/o hereditario.

La privación social y afectiva

El DPP se asocia al parto pretérmino⁽¹⁰⁾, como ha sido encontrado en nuestro estudio. Se reconoce que la falta de ayuda social unida a una privación emocional se asocian al parto pretérmino, lo cual se evalúa mediante el estado social (grado de educación, ingreso económico en el hogar), las condiciones laborales (trabajo manual, ambiente ergonómico, las horas de trabajo), actividades físicas y de transporte, actividades diarias, estilos de vida (permanencia en estación de pie) y el estado emocional relacionado a eventos pasados o recientes del embarazo, junto con factores estresores actuales. Mediante un estudio caso-control realizado en la ciudad de Quebec en 101 mujeres con parto pretérmino y 202 gestaciones pareadas en cuanto a paridad y edad gestacional, Moutquin⁽²⁰⁾ identificó siete factores de riesgo de un total de 117 variables estudiadas en un modelo multivariado: el índice de masa corporal (IMC) <20 (OR 3,96; IC95% 2,61-7,09), historia previa de parto pretérmino (OR 3,61; IC95% 1,12-11,65), historia previa de peso bajo al nacer (OR 2,24; IC95% 1,05-7,71), permanecer de pie en el trabajo mayor de 2 horas (OR 3,90; IC95% 1,53-9,91), DPP (OR 5,88; IC95% 1,20-28,76), infección urinaria (OR 4,4; IC95% 1,47-13,34) y puntaje de estrés mayor de 5 (OR 2,56; IC95% 1,20-5,54). Los eventos más estresantes fueron eventos relacionados con enfermedad de la familia, muerte, separación, violencia o apremios económicos⁽²⁰⁾. Debido a la característica retrospectiva de nuestro estudio, no se registro los aspectos de trastorno del ánimo. Sin embargo, el hecho que las mujeres que desarrollaron DPP tuvieron mayor probabilidad de un hijo en casa a quien cuidar (multiparidad) y mayor frecuencia de mala historia reproductiva (muerte fetal previa o hijo con bajo peso al nacer), nos sugiere que las mujeres que desarrollaron DPP estaban sometidas a un estado de estrés emocional intenso. El estrés del trabajo doméstico por la situación de multiparidad constituiría un factor estresor severo⁽²¹⁾. El estrés prenatal actuaría estimulando la mayor producción de hormona corticotropina placentaria (CRH) y ésta actuaría sobre la glándula adrenal estimulando la mayor producción de cortisol materno⁽¹⁰⁾. Wadhwa y col⁽²²⁾ han demostrado que la elevación de la concentración de CRH en sangre materna en la semana 33 se asocia a un



riesgo relativo, ajustado a otras variables obstétricas, de 3,3 veces de parto prematuro espontáneo y de 3,6 veces de restricción del crecimiento fetal.

La falta de ayuda social (privación social/afectiva) impediría a estas mujeres asistir al control prenatal oportunamente y tener un efectivo cuidado prenatal, como ha ocurrido en las mujeres peruanas en nuestro estudio y en el de otros investigadores^(4,14). Así, Sánchez y col⁽¹⁴⁾ encontraron que la ausencia de cuidado prenatal se asocia con 2 veces mayor riesgo de DPP. Además, la falta de un adecuado cuidado prenatal se asocia a parto pretérmino, restricción del crecimiento fetal y muerte perinatal⁽⁷⁾.

Infección intrauterina

La rotura prematura de membranas pretérmino (RPMP), la infección intrauterina y el oligohidramnios son factores de riesgo reconocidos del DPP⁽²³⁾. Ananth y col⁽²⁴⁾ han encontrado que: 1) la RPMP se asocia con 3,6 veces mayor riesgo de DPP comparado con las gestantes sin rotura de membranas; 2) la infección intrauterina se asocia con 9,7 veces de DPP comparado con las gestantes sin infección intrauterina; y, 3) cuanto mayor es el tiempo de rotura de las membranas mayor es el riesgo de DPP. Así, cuando las membranas permanecen rotas antes del término durante 24 a 47 horas y durante más de 48 horas, el riesgo de desarrollar DPP es de 2,37 y 9,8 veces, respectivamente. Cuando la RPMP se acompaña con infección intrauterina, el riesgo de DPP es de 9,0 veces comparado con gestantes con RPMP sin infección. Así mismo, cuando la RPMP se acompaña de oligohidramnios, el riesgo de DPP es 7,2 veces comparado con gestantes sin ruptura de membranas y sin oligohidramnios. Por lo tanto, las gestaciones con RPMP tienen un riesgo aumentado de desarrollar DPP. Este riesgo es mucho mayor en presencia de infección intrauterina u oligohidramnios y es mayor después de 24 horas de rotura de las membranas⁽²⁴⁾. En nuestra investigación, no hemos encontrado que las pacientes con DPP presenten mayor riesgo de RPM. Debido a que 71% (329/464) de las pacientes que desarrollaron DPP no tuvieron control prenatal, es posible que haya habido un subregistro de RPM en estas pacientes. Debido al hecho que estas pacientes tuvieron significativo mayor riesgo de infección puerperal y los

hijos que sobrevivieron tuvieron mayor riesgo de sepsis neonatal, comparado con las gestantes que no desarrollaron DPP (Tablas 5 y 6), podemos asumir que estas pacientes fueron portadoras de una infección intrauterina antes del parto.

En una serie de 45 placentas de partos pretérmino, hemos encontrado infección fetal en 28% (5/18) de los partos pretérmino con membranas íntegras y 56% en los partos con RPMP (15/27)⁽²⁵⁾. Además, la placenta con DPP se ha asociado con aislamientos de microorganismo en 40% (22/40) y la presencia de corioamnionitis en 30% (12/40) de los casos⁽²⁶⁾.

Los factores de riesgo del DPP en la mujer peruana son diferentes a los de la mujer norteamericana: Kramer y col⁽²⁷⁾, en un estudio de 36 875 nacimientos ocurridos en Montreal, Canadá, entre enero de 1978 y marzo de 1989, encontraron que la desnutrición fetal severa, la corioamnionitis, la rotura prolongada de membranas, hipertensión arterial asociada al embarazo (pregestacional, gestacional, preeclampsia), edad mayor de 34 años, estado civil soltera, fumar más de 10 cigarrillos al día y sexo fetal varón eran determinantes causales significativos del DPP. En el segundo periodo de nuestro medio, sólo 0,3% (180/51 487) de las gestantes fumaban.

Nosotros no hemos encontrado una asociación del hábito de fumar con el DPP. Tampoco hemos encontrado que el sexo fetal varón sea un factor de riesgo de DPP. Por las características retrospectivas de nuestro estudio, pudiéramos suponer que hubo un subregistro del hábito de fumar o del consumo de drogas ilícitas en los casos de DPP. Sin embargo, en un estudio caso-control realizado en tres hospitales de Lima, en donde se realizó una entrevista estructurada y estandarizada a las pacientes durante el parto y en el posparto, sólo 2% (6/255) fumaba y ninguna de las 255 pacientes con DPP refirió haber empleado drogas ilícitas antes ni después del actual embarazo⁽¹⁴⁾. De manera, podemos afirmar que el hábito de fumar y el empleo de drogas ilícitas en la mujer peruana no constituyen factores de riesgo importantes para la ocurrencia del DPP en Lima, como sí lo es en norteamericana, debido a la baja frecuencia de estos hábitos nocivos en la mujer peruana.



Ananth y col⁽²⁸⁾ estudiaron los factores de riesgo del DPP en 7'465,858 nacimientos simples y 193 266 nacimientos gemelares. Encontraron que el DPP es dos veces más frecuente en embarazos gemelares que en embarazos simples (12,2 por 1 000 nacimientos gemelares versus 5,9 por 1 000 nacimientos simples). La hipertensión crónica (RR = 2,38) y la preeclampsia (RR = 2,34) fueron factores de riesgo de DPP en embarazos simples, pero no en embarazos múltiples. El número de cigarrillos fumados diariamente demostraron una tendencia dosis-respuesta para el riesgo de DPP en embarazos simples y gemelares. El DPP fue más probable que ocurriera en fumadoras con hipertensión crónica (RR = 4,66 y 3,15) y eclampsia (RR = 6,28 y 5,08). En el grupo de gestantes limeñas estudiadas, no hemos encontrado que el embarazo gemelar sea un factor de riesgo de DPP. Tampoco Castilla y col⁽⁴⁾ encontraron tal asociación en población peruana.

El desprendimiento prematuro de placenta es una enfermedad vascular. Durante el embarazo normal, el citotrofoblasto se convierte de fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial (proceso denominado pseudovasculogénesis) e invade las arterias maternas espirales. Esta remodelación vascular (transformación fisiológica de las arterias espirales miometriales aumentan el flujo sanguíneo y el suministro de nutrientes al feto al final del primer trimestre. Las células del citotrofoblasto invaden completamente al endometrio decidualizado en el tercio interno del endometrio (invasión intersticial) e invaden los vasos uterinos (invasión endovascular). El DPP ocurre debido a la falta de la transformación fisiológica de las arterias espirales, que permite la transferencia de nutrientes al concebido. Actualmente, se sabe que la placentación defectuosa y la pobre perfusión placentaria son características del DPP, preeclampsia, restricción del crecimiento fetal y parto pretérmino^(29,35). Todas estas complicaciones vasculares del embarazo pueden ser anticipadas determinando la velocimetría Doppler de las arterias uterinas en la gestación⁽³⁰⁾.

Con relación al síndrome metabólico, la hiperhomocisteinemia da una posibilidad de riesgo (*odds ratio*) de 4,7 veces de presentar vasculopatía placentaria. La mutación C677T del gen 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) da un riesgo de 2,5. Aún, 2 a 3 años después del parto se

puede encontrar disfunción endotelial en estas personas. La combinación de hiperhomocisteinemia y factores trombóticos—como la resistencia de la proteína C activada (APC), proteína C, proteína S, antitrombina y factor V Leiden— aumenta el riesgo de DPP en 3 a 7 veces. El común denominador del efecto de la homocisteína en los vasos sanguíneos se encontraría en el proceso de proliferación celular, que requiere apropiados grupos metilos para la función adecuada (síntesis y expresión de ADN). Estos grupos metilos son liberados de la D-adenosilmetionina formada a partir de la metionina, luego de la remetilación de la homocisteína. Las concentraciones de los factores de coagulación y la homocisteinemia pueden ser modulados por vitaminas, ácido fólico y folatos⁽³¹⁾. A partir de varios estudios observacionales, se acepta que la deficiencia de folatos, la hiperhomocisteinemia y la homocigocidad para la variante termolábil de la MTHFR serían factores de riesgo de vasculopatía placentaria, tales como la preeclampsia, abortos espontáneos y el DPP⁽³²⁾.

La hipertensión arterial es consecuencia de isquemia uteroplacentaria. En un estudio prospectivo de 210,824 gestaciones simples en primigestas normotensas sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación que tuvieron parto a partir de la semana 24, Steer y col⁽³³⁾ han encontrado que los mayores niveles de presión arterial diastólica se asociaban en forma significativa a mayor edad gestacional, mayor índice de masa corporal materno, mayor estado socioeconómico y número de cigarrillos diarios fumados. Además, el peso al nacer y la mortalidad perinatal estaban estrechamente relacionados. La presión diastólica baja y alta se asociaban a recién nacidos pequeños para la edad de gestación y alta mortalidad perinatal. La presión sanguínea de la gestante normotensa antes de la semana 20 disminuye ligeramente y luego aumenta a partir de la semana 34. A partir de la semana 34, el peso al nacer era máximo cuando la presión arterial diastólica máxima se encontraba entre 70 y 90 mmHg. La relación entre el peso al nacer y la presión diastólica tiene forma de 'U', de manera que la mayor y menor presión arterial diastólica se asocia con recién nacidos con significativo menor peso al nacer. Este efecto se mantiene aún cuando se ajusta para la edad gestacional y el índice de



masa corporal. La mortalidad perinatal también presentaba igual relación⁽³³⁾. Estos hechos nos señalan que la presión arterial diastólica en la madre es reflejo de los mecanismos homeostáticos que utiliza la madre a fin de proveer suficientes nutrientes al feto para su adecuado crecimiento y desarrollo. Por lo tanto, la preeclampsia refleja isquemia uteroplacentaria. De manera que, en estas circunstancias, la hipertensión arterial y el DPP no son causa sino consecuencia de la enfermedad vascular de fondo que produce isquemia uteroplacentaria; y que, finalmente, ocasiona morbilidad materna/perinatal y alta mortalidad perinatal.

El daño vascular existe con o sin hipertensión arterial. Cuando se comparó las lesiones morfológicas de 158 placentas de preeclámpticas con 156 placentas de gestantes normotensas de partos que ocurrieron en semana 24 a 42, las placentas de preeclámpticas presentaron significativa mayor frecuencia de⁽³⁴⁾: arteriopatía decidual (OR 23,8), hipermadurez de las vellosidades (OR 12,4), trombosis intervellosa (OR 1,95), infartos centrales (OR 5,9) y trombosis en la circulación fetal (OR 2,8). La frecuencia del DPP y la tinción con meconio del líquido amniótico no fue diferente en los dos grupos de estudio. Sin embargo, las placentas de preeclámpticas presentaron significativamente a menor edad gestacional, mayor frecuencia de arteriopatía decidual, infarto central e hipermadurez de las vellosidades. Debido a que no es necesario la presencia de hipertensión arterial para que haya daño severo vascular en el lecho placentario (arteriopatía decidual o DPP) y en el tejido placentario (vasculopatía trofoblástica), la enfermedad vascular del embarazo, con o sin hipertensión arterial, se la ha denominado toxemia del embarazo, tal como fue acuñada por los clínicos antiguamente⁽²⁹⁾.

De manera que el DPP constituiría sólo una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad vascular severa del embarazo (Figura 1). Aún más, se ha encontrado que las mujeres que presentan DPP tienen 22% frecuencia de recurrencia en un segundo embarazo y, por lo general, recurre a una edad gestacional más temprana que el primer episodio, lo que nos estaría indicando que existe mayor daño vascular en relación al envejecimiento de la paciente⁽¹⁵⁾.

En conclusión, los resultados de esta investigación nos señala que el DPP es la manifestación de una enfermedad vascular severa cuyo origen es multifactorial y ocurre en 0,4% de los embarazos en mujeres de la ciudad de Lima, Perú. EL DPP se asocia con aumentada morbilidad materna/perinatal, parto prematuro y mortalidad perinatal. A diferencia de lo reportado en población norteamericana, no hemos encontrado que el DPP en la mujer limeña se asocie al tabaquismo, al sexo fetal varón y al embarazo gemelar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gabbe S, Niebyl J, Simpson J (Eds.). *Obstetrics: Normal and problem pregnancies* (4th ed.). New York: Churchill Livingstone. 2002.
- Knab DR. Abruptio placentae: an assessment of the time and method of delivery. *Obstet Gynecol.* 1978;52:625.
- Curam C. Intrapartum emergencies. *JOGNN.* 2003;32:802-13.
- Castilla F, Montoya A, Fernández A. Desprendimiento prematuro de placenta. *Ginecol Obstet.* 1997;43(2):125-31.
- Pacora P. La enfermedad vascular tiene varias denominaciones en el embarazo. Editorial. *Medicina Fetal: Novedades del Concebido 2004; Edición 4.* APEMEF, Lima, Peru.
- Younis JS, Samueloff A. Gestational vascular complications. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(2):135-1514.
- Huiza L, Pacora P, Ayala M, Buzzio Y. La muerte fetal y la muerte perinatal tienen origen multifactorial. *Anal Fac Med UNMSM* 2003;64(1):13-20.
- Beraún M, Perales T, Pacora P. El 70% de las muertes maternas en Lima ocurre en el puerperio y la principal causa es la enfermedad vascular. *Anal Fac Med UNMSM* 2004;65(suppl):51.
- Bernirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta*, Fourth Edition. Springer. 2000:426.
- Pacora P, Romero R. El Parto Pretérmino y El Recién Nacido Prematuro. En: Pacheco J (Editor). *Ginecología y Obstetricia*. Segunda Edición, Lima, Perú: MAD Corp SA. 2005.
- Yasumichi A, Nobuyoshi H. Aging and HDL metabolism in elderly people more than 100 year-old. *J Atheroscler Thromb.* 2004;11:246-52.
- Weitgasser R, Galvan G, Malaimare L, Derflinger I, Hedegger M, Lang J, Iglseder B, Ladurner G, Paulweber B. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and its relation to parameters of the insulin resistance syndrome in an Austrian cohort. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(10):619-27.
- Mahamed Ali FA, Faaten B, Ezzet A, Badawy H, Ramadan A, El-tobge A. Idiopathic abruptio placentae is associated with a molecular variant of the cholesteryl ester transfer protein gene. *Obstet Gynecol.* 2000;95(4):Abs 375.
- Sanchez S, Pacora P, Farfan H, Fernandez A, Chungfang Q, Ananth C, Williams M. Risk factors of abruptio placentae among Peruvian women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 (Remitido para publicación).
- Furuhashi M, Kurauchi O, Sukanuma N. Pregnancy following placental abruption. *Arch Gynecol Obstet.* 2002;267(1):11-3.
- Rasmussen S, Irgens LM, Dalaker K. A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13(1):9-21.
- Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol.* 2001;153(4):332-7.
- Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, Pizzi C, Volpe A, Benedetto C. Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica.* 2003;88:785-8.



19. Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG*. 2003;110(5):462-6.
20. Moutquin JM. Socio-economic and psychosocial factors in the management and prevention of preterm labour. *BJOG*. 2003;110(Suppl 20):56-60.
21. Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(3):669-74.
22. Wadhwa PD, Garite TJ, Porto M, Glynn L, Chicz-DeMet A, Dunkel-Schetter C, Sandman CA. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1063-9.
23. Elliott JP, Gilpin B, Strong TH Jr, Finberg HJ. Chronic abruption-oligohydramnios sequence. *J Reprod Med*. 1998;43(5):418-22.
24. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2004;104(1):71-7.
25. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, Qureshi F, Jacques SM, Kim JC, Kadar N, Romero R. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;11(1):18-25.
26. Rana A, Sawhney H, Gopalan S, Panigrahi D, Nijhawan R. Abruption placenta and chorioamnionitis-microbiological and histologic correlation. *Acta Obst Scand*. 1999;78(5):363-6
27. Kramer MS, Usher RH, Pollack R, Boyd M, Usher S. Etiologic determinants of abruptio placentae. *Obstet Gynecol*. 1997;89(2):221-6.
28. Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al. Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol*. 2001;153:771-8.
29. Pacora P, Oyarzún E, Belmar C, Huiza L, Santiváñez A, Romero R. La toxemia del embarazo (preeclampsia-eclampsia) es un síndrome materno-fetal multifactorial. *Rev Per Ginecol Obstet* 2004;50:223-31.
30. Goncalvez L, Romero R, Gervasi MT, Maymon E, Pacora P, Pilo G. Doppler velocimetry of the uteroplacental circulation. En: Fleisher A, Manning F, Jeanty P, Romero R, editors. *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Sixth Edition. USA: Mc Graw-Hill. 2001:285-314.
31. Eskes TK. Clotting disorders and placental abruption: homocysteine—a new risk factor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;95:206-12.
32. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, preeclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta*. 1999;20(7):519-29.
33. Steer PJ, Little MP, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliot P. Maternal blood pressure in pregnancy, birthweight and perinatal mortality: prospective study. *BMJ*. 2004;329:1312-7.
34. Moldenhauer JS, Stanek J, Warshak C, Khoury J, Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age dependent. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189:1173-7.
35. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, Rotmensch S, Romero R. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1063-9.