



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 2001; 47 (2): 85-94

Trabajos de revisión

PRECLAMPSIA Y ECLAMPSIA ECOS DE UNA PRESENTACIÓN

José Pacheco

Seguimos sin conocer la etiología de la preeclampsia-eclampsia. Incluso la denominación de hipertensión inducida por el embarazo -utilizada en la última década- no se ajusta a las modificaciones fisiopatológicas que ocurren en la enfermedad. Así, hoy conocemos que la hipertensión es un signo importante, consecuencia de la enfermedad y no la causa, y que aparece posiblemente para compensar la disminución del flujo sanguíneo que llega al feto¹. En algunas mujeres, la compensación se resquebraja y ocurre una enfermedad multisistémica severa, que resulta en hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia².

El conocimiento de la preeclampsia y eclampsia es importante en el Perú por la alta morbimortalidad materna y perinatal que ocasiona. Para el año 2000, la incidencia de hipertensión arterial (HTA) en el embarazo en Lima y Trujillo alcanzaba el 14%^{3,4} la eclampsia 8%^{5,6} y el síndrome HELLP 3,7%⁷. Es decir, parece que la enfermedad tiene cada vez mayor prevalencia, especialmente en los hospitales de tercer y cuarto nivel, representando en EsSalud la primera causa de muerte materna.

La morbimortalidad materna asociada a la hipertensión es por hemorragia intracerebral, eclampsia o disfunción de órgano terminal, siendo las secuelas la hipertensión secundaria persistente, morbilidad neurológica y alteración renal.

La morbimortalidad perinatal es reflejo del retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) y de prematuridad yatrogénica (25% de bebés con peso bajo nace con peso < 1500 g), por deterioro materno o de la condición fetal⁸. Es así, que las unidades de cuidados intensivos neonatales hoy están enriqueciendo su experiencia en la atención de bebés de peso muy bajo, tanto pretérmino como con retraso en su crecimiento, gracias a -diríamos mejor a causa de- la mayor frecuencia de preeclampsia-eclampsia en nuestros hospitales de referencia.

La presente actualización sobre la fisiopatología y los (pocos) avances en su manejo no tienen la pretensión de mostrar todo lo acontecido en los últimos años, sino incentivar, principalmente en los médicos jóvenes, a realizar todos los esfuerzos para contribuir en determinar la causa de la enfermedad, y así mejorar la morbimortalidad asociada.

¿QUÉ ES LA PREECLAMPSIA?

Para responder esta pregunta, es conveniente actualizar algunas definiciones. La hipertensión durante el embarazo consiste en una presión diastólica mayor igual 110 mmHg en cualquier ocasión o una presión arterial diastólica (PAD) mayor igual 90 mmHg al menos en dos oportunidades y ³ 4 horas aparte. La hipertensión severa es la PAD mayor igual 120 mmHg en cualquier ocasión o PAD ³ 110 mmHg al menos dos veces ³⁴ horas aparte. La proteinuria es la excreción de proteína > 300 mg en orina de 24 horas o



proteína ++ o más en prueba con cinta, en dos orinas obtenidas de chorro medio o por catéter. Sin embargo, aún hay controversia sobre los niveles de proteinuria que deben ser considerados patológicos⁹. El edema no es actualmente criterio diagnóstico de la preeclampsia, porque aparece en muchas gestantes normales. Además, tampoco se recomienda usar los aumentos de presión arterial sistólica de 30 mmHg o de PAD de 15 mmHg^{10,11}.

La última comunicación del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón, Sangre ¹⁰ recomienda que, al medir la presión arterial durante el embarazo, se debe utilizar el sonido Korotkoff K5 (desaparición) en lugar del K4 (atenuación). Además, la hipertensión gestacional¹² debe ser determinada, como se ha dicho en el párrafo anterior, sobre la base de por lo menos dos lecturas.

En Tabla 1 se observa la clasificación de las enfermedades hipertensivas en la gestación.

El Reporte del Grupo de Trabajo 2000 ha considerado la categoría "hipertensión gestacional" para describir la elevación de la presión arterial a partir de la mitad del embarazo y que no se acompaña de proteinuria; el diagnóstico se actualiza en el puerperio, como hipertensión transitoria del embarazo (la presión arterial regresa a la normalidad) o hipertensión crónica (la presión arterial permanece elevada)¹⁰.

Es importante diferenciar entre hipertensión arterial (presión arterial igual o mayor a sistólica de 140 mmHg o diastólica 90 mmHg) e hipertensión con proteinuria -el mayor indicador de la preeclampsia. La preeclampsia es un síndrome específico y sistémico del embarazo que afecta a la placenta, riñón, hígado y cerebro. Puede desarrollarse gradualmente o aparecer repentinamente, y puede variar entre leve y severa. En su forma más seria, la preeclampsia puede convertirse en eclampsia, que puede devenir en la muerte.

Las mujeres con hipertensión preexistente (crónica) o temprana tienen mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, y el pronóstico para la madre y el feto es peor que en los casos en los que la hipertensión se desarrolla por primera vez durante el embarazo. Casi una de cuatro mujeres hipertensas desarrollará preeclampsia durante el embarazo, típicamente durante la mitad del embarazo. Aquellas con proteinuria precoz en la gestación tienen mayor riesgo de pérdida fetal y otras complicaciones, independientemente de la preeclampsia ¹⁰.

Tala 1. Clasificación de las enfermedades hipertensivas en la gestación.
- Preeclampsia-eclampsia: Hipertensión con proteinuria que se desarrollan durante el embarazo. A su vez comprende la preclampsia , eclampsia y el síndrome HELLP.
- Hipertensión crónica : Hipertensión que está presente y se le detecta antes del embarazo o se le diagnostica antes de las 20 semanas de gestación.
- Hipertensión crónica (HTA) con preeclampsia sobreañadida : Hipertensión arterial crónica que se complica con proteinuria y edema.
- Hipertensión tardía y transitoria: hipertensión leve, que ocurre en la segunda mitad del embarazo, parto o puerperio.

La hipertensión crónica puede ser primaria o esencial y secundaria a algún problema en el riñón, sistema endocrino, enfermedades autoinmunes y otras causas (coartación de aorta, sistema nervioso central) ¹.



¿QUÉ SABEMOS SOBRE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA?

La fisiopatología de la enfermedad preeclampsia-eclampsia radicaría en una invasión trofoblástica defectuosa al miometrio y a las arterias espirales, aparentemente por razones inmunológicas.

Durante el embarazo temprano normal, la placentación ocurre en un ambiente de hipoxia relativa, que es esencial para el desarrollo apropiado del embrión. El flujo intervelloso aumenta a las 10 a 12 semanas de embarazo y resulta en exposición del trofoblasto a mayor tensión de O₂ (P_{O2}). Antes de esto, la provisión baja de oxígeno parece prevenir la diferenciación trofoblástica a fenotipo invasivo¹⁴.

Normalmente, las células del trofoblasto extraveloso invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y sus arterias espirales, rompen el endotelio y el músculo liso y reemplazan la pared vascular. Esto distiende las arterias uteroplacentarias, lo que aumenta el flujo sanguíneo a la placenta, la oxigenación y los nutrientes al feto^{14,15}. La invasividad del trofoblasto extraveloso es máxima en el primer trimestre de la gestación, con pico a las 10 a 12 semanas, disminuyendo luego. La invasión insuficiente contribuye al desarrollo de la preeclampsia, RCIU, HTA materna y proteinuria. En contraste, la invasión no restringida se asocia con trastornos premalignos, como la mola invasiva, y el coriocarcinoma maligno.

En la preeclampsia, por factores genéticos y/o inmunológicos, existe falla de la invasión trofoblástica a las paredes de arterias espirales durante la placentación. No se modifica la musculatura arterial a material fibrinoide, la luz arteriolar está disminuida. Hay aterosclerosis aguda, con agregación de fibrina, plaquetas y macrófagos cargados de lípidos, trombosis e infartos, lo cual puede bloquear las arterias. Por lo tanto, la perfusión placentaria disminuye hasta 50%, con menor flujo al feto, desnutrición crónica y RCIU (Figura 1).

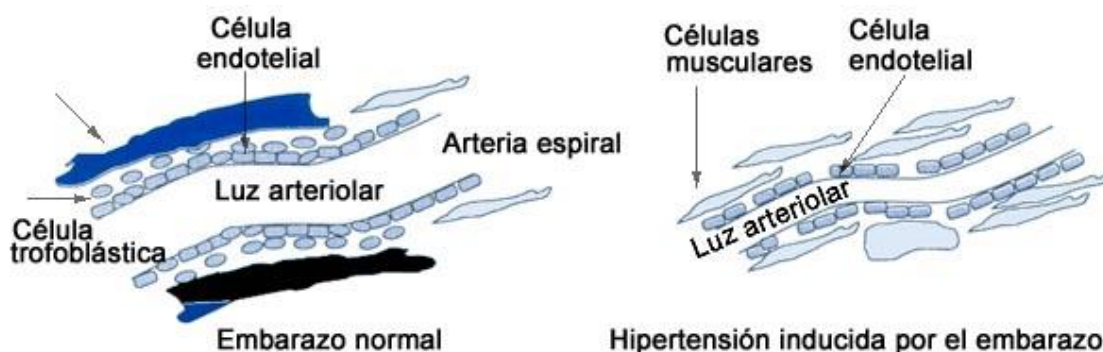


Figura 1. Invasión trofoblástica presente en el embarazo normal, alterado en la preeclampsia-eclampsia

La fisiología del endotelio se altera, con disminución de sus sustancias relajantes (prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico y factor hiperpolarizante del endotelio), aumento de las sustancias contractivas (aniones superóxidos, peróxidos lipídicos, tromboxano A₂ (TxA₂) y péptido endotelina 1) y modificaciones de las prostaglandinas vasodilatadoras (PGE₁, PGE₂) y vasoconstrictoras (PGF_{2a}, tromboxano A₂). La PGI₂ es un mediador relevante del flujo sanguíneo feto placentario, teniendo su deficiencia un rol importante en la preeclampsia¹⁶.



Tabla 2. Diagnóstico diferencial de las enfermedades hipertensivas en la gestación¹³

Clínica	Hipertensión Crónica	Hipertensión gestacional	Preeclampsia
- Inicio de hipertensión	< 20 semanas de gestación	Generalmente 3 ^{er} trimestre	20 semanas
- Grado de hipertensión	Leve o severa	Leve	Leve o severa
- Proteinuria	Ausente	Ausente	Generalmente presente
- Urato de Sodio > 5,5 mg	Raro	Ausente	Presente casi siempre
- Hemoconcentración	Ausente	Ausente	Enfermedad severa
- Trombocitopenia	Ausente	Ausente	Enfermedad severa
- Difusión hepática	Ausente	Ausente	Enfermedad severa

Con respecto a la superoxidación, un balance entre los mecanismos generadores y eliminadores de peróxido controlaría la actividad de la ciclooxigenasa y por ende, la velocidad de generación de prostaglandinas. La prostaciclina es un vasodilatador extremadamente potente y agente antiagregante plaquetario sintetizado en el endotelio vascular. Sus acciones son generalmente delicadamente balanceadas por aquellas del tromboxano, un potente vasoconstrictor que actúa localmente y es agente proagregante. Los peróxidos inhiben la sintasa de prostaciclina, pero no influye sobre la sintasa del tromboxano 17. Temprano en el embarazo normal, la excreción de un metabolito mayor de la prostaciclina, la 6-cetoprostaglandina F1(alfa), aumenta masivamente, pero no lo hace en mujeres que más adelante desarrollan hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia¹⁸. El efecto mayor es una disminución clara del efecto vasodilatador. La inhibición de la síntesis de prostaciclina

ocasiona la formación de células espumosas, el acumulo de esteres colesteril y aterogenesis. La aterosclerosis aguda, incluyendo la presencia de células espumosas, es un hallazgo característico en los especímenes de biopsia del lecho placentario, en mujeres que han tenido preeclampsia¹⁹.

Además, hay alteraciones de la coagulación, por aumento del inhibidor del activador de plasminógeno, disminución de la deformabilidad del eritrocito y de la velocidad de los hematíes en la microcirculación, hemólisis microangiopática y anemia hemolítica, aglutinación de plaquetas por aumento de TxA₂ y disminución de PgI₂ trombocitopenia por disminución del óxido nítrico; por otro lado, hay aumento del antígeno del factor VIII, de la actividad mitogénica (trombos, fibrosis, calcificación) y de los péptidos natriuréticos atrial y cerebral, así como disminución de buffers antioxidantes.

Consecuentemente, es muy importante para el manejo de la preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo (HIE) conocer que ella no es primariamente una enfermedad hipertensiva, sino un trastorno plurisistémico inducido por factores dependientes de la presencia de la placenta, cuyo blanco es el endotelio vascular. Por ello, las complicaciones son en el sistema vascular (hipertensión, coagulación intravascular diseminada-CID-, hemorragia y falla orgánica) y mala perfusión (RCIU, hipoxia fetal). De tal modo, sólo se prefiere tratar la hipertensión cuando la presión diastólica se eleve en el ámbito de riesgo de complicaciones cerebrales vasculares (PAD > 105-110 mmHg), debiéndose terminar además el embarazo lo antes posible²⁰.



Otros hallazgos en la fisiopatología de la preeclampsia-eclampsia se presentan a continuación. La actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y la cantidad de aldosterona en la HIE es menor que en las gestantes normotensas. La presión arterial media (PAM) se correlaciona negativamente con la actividad de ACE y la concentración de aldosterona. El sistema renina-angiotensina-aldosterona circulante está suprimido en la HIE 21.

Por citofluorimetría, las mujeres con HIE tienen mayor número de trofoblastos ($p < 0,005$) en sangre venosa que las gestantes normotensas²² y mayor nivel de moléculas de adhesión celular vascular-1 (VCAM-1), lo que es evidencia de activación endotelial²³.

En la preeclampsia se encuentra disminución de la sintasa de óxido nítrico (cNOS), la que se localiza inmunológicamente en los trofocitos y en el citoplasma de las células endoteliales vasculares^{24,25}.

En la preeclampsia severa hay mayor expresión de IgA, IgG, IgM y C3 en la pared vascular de la vellosidad placentaria y lecho placentario uterino que en la gestante normal ($P < 0,05$). Se encuentra engrosamiento y estenosis vascular, necrosis fibrinoide y aterosclerosis arterial aguda en los sitios de expresión positiva, siendo mayor la expresión cuando hay RCIU²⁶.

La hiperuricemia, que puede aparecer antes de la proteinuria, puede predecir RCIU y muerte intrauterina.

Las preeclámpticas muestran niveles menores de hormona somatomamotrófica (HPL) y estriol (E3) séricos, mientras en las diabéticas se elevan estas hormonas. Hay correlación positiva entre el E3 a las 32 y 36 semanas y el peso al nacer²⁷.

La flujometría Doppler con variación Laplace muestra mayor rigidez de las paredes de las arterias cerebrales en las gestantes con hipertensión, en especial en la preeclampsia, lo que no se detecta con el Doppler convencional. Además, en la preeclampsia habría vasoconstricción cerebral²⁸.

La concentración materna de péptido C e insulina en la HIE es mayor que en el grupo control, lo que tiene relación con los resultados perinatales adversos²⁹. Las mujeres que desarrollan HIE tienen niveles de insulina y de glucosa más elevados, con la prueba postingesta de 50 g de glucosa oral. Así mismo, las pruebas de tolerancia oral son anormales, existiendo intolerancia relativa a la glucosa desde el segundo trimestre. La resistencia a la insulina también ha sido vinculada al RCIU.

Un estudio de 24 290 embarazos únicos encontró asociación entre la HIE y la edad materna mayor (OR 1,04, $p < 0,0001$) y el índice de masa corporal materno al momento del parto (OR 1,14, $p < 0,0001$). Asimismo, encontró un riesgo de HIE residual entre las gestantes que tenían tolerancia a la glucosa.

Es decir, las pacientes con intolerancia a los carbohidratos tienen mayor riesgo de desarrollar HIE, pudiendo haber una etiología común³⁰. Las enfermedades asociadas a aumento de la resistencia a la insulina, como diabetes gestacional, síndrome de ovario poliquístico y obesidad, pueden predisponer a la enfermedad hipertensiva en el embarazo. Además, se observa anomalías metabólicas, como intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y niveles altos del inhibidor del activador del plasminógeno-1, leptina y factor de necrosis tumoral alfa^{31,32}.

De gran trascendencia es el hallazgo de que, al estudiar 15 años después a mujeres que habían tenido preeclampsia, 43% tenía hipertensión versus 4%, en el grupo control. En mujeres con HIE y más de un embarazo hubo mayor prevalencia de HTA si la HIE se repitió. También estas mujeres presentaron mayor relación cintura/cadera y más insulina



en plasma³³. El ginecoobstetra debe mostrar preocupación sobre estos hallazgos, desde el punto de vista de premencia.

Una revisión interesante sobre hipertrigliceridemia en la HIE como una forma de resistencia a la insulina ha sido publicada recientemente en nuestra Revista³⁴.

Genética de la Preeclampsia

Las mujeres tienen una predisposición genética a desarrollar preeclampsia³⁵, aunque el modo de herencia es incierto. El mapeo por exclusión no ha encontrado evidencia de relación a la región HLA e indica que el «gen de la preeclampsia) estaría en el cromosoma 1, 3, 9 ó 18³⁶. En 1993, Ward y col describieron una mutación en el gen de angiotensinógeno (cromosoma 1), que parecía estar asociado con una mayor tendencia a la preeclampsia³⁷. Las mujeres con cambios en un gen que divide las partículas de grasa tienen cuatro veces el riesgo de desarrollar preeclampsia³⁸.

El gen de la sintasa de óxido nítrico de la célula endotelial humana (eNOS) es candidata de la susceptibilidad a la preeclampsia/eclampsia (PE/E). Es posible que el locus resida en la región 7q36³⁹.

¿Se puede predecir la ocurrencia de la preeclampsia?

Se conoce que la mujer que ha sufrido preeclampsia tiene un mayor riesgo de 20% a 25% de repetir la enfermedad en un siguiente embarazo. La eclampsia puede recurrir en 1 a 2% y el síndrome HELLP en cerca de 5%⁴⁰. Ya se ha visto que la mujer hipertensa tiene mayor riesgo de sufrir preeclampsia. Por lo tanto, la anamnesis es de suma importancia, desde el punto de prevención, la que además deberá establecer si hay historia familiar de HTA o preeclampsia-eclampsia. Ahora podemos decir que será preciso extender el interrogatorio personal y familiar para averiguar sobre síndrome de ovario poliquístico, mala historia obstétrica, diabetes mellitus, obesidad.

Para la predicción diagnóstica de la HIE se utiliza la prueba del rodaje, fibronectina celular elevada (disfunción vascular), homocisteinemia (estrés oxidativo), aumento de la activina A e inhibina A (flujo materno-fetal), menor excreción de calcio urinario, hendidura típica de la onda de flujo diastólica de la arteria uterina en la flujometría Doppler (aumento de la resistencia vascular). Desdichadamente, a estas pruebas les falta sensibilidad y especificidad y son de valor limitado en la práctica clínica⁴¹⁻⁴³.

Exámenes auxiliares y mal pronóstico

Los hallazgos en los siguientes exámenes auxiliares pueden indicar un mal pronóstico: bilirrubina > 5 mg/dL (> 20 mmol/L), dehidrogenasa láctica LDH > 600 U/L, transaminasa oxalacética SGOT > 70 U/L, fosfatasa alcalina aumentada 2 a 3 veces, aumento del hematocrito o anemia por hemólisis, ácido úrico > 6 mg/dL, proteinuria > 5 g/24 h, disminución del estriol, plaquetopenia < 100,000.

En el estudio del feto, el mejor método auxiliar es la ecografía, la que da datos del crecimiento, desarrollo y actividad del feto, de la maduración de la placenta, la cantidad de líquido amniótico y el perfil biofísico. La cardiocografía anteparto no es totalmente fiable, y conduce a intervenciones innecesarias o medidas conservadoras sin garantía^{44,45}. Una variabilidad pobre predice mejor un mal resultado neonatal que la prueba no estresantes. Mas bien, el perfil biofísico fetal tiene poco falsos negativos y predice el riesgo de parálisis cerebral⁴⁶.



¿Se puede prevenir la hipertensión gestacional?

Desde que no conocemos la causa exacta de la preeclampsia, no sabemos como prevenirla. Se ha dicho que podrían reducir la incidencia de hipertensión, especialmente de la HTA con proteinuria, el suplemento de calcio (2 g/d), el Ácido acetyl salicílico a dosis baja (en el riesgo de HIE temprana), el suplemento de aceite de pescado, administración de antioxidantes (vitamina C y vitamina E). No parecen recomendables, por no haber demostrado beneficios, una mayor ingesta energética y proteica, disminución de la ingesta de sal, reducción de peso en las gestantes obesas, suplemento de magnesio, zinc, hierro y folato, aeróbicos y evitar factores estresantes⁴⁷⁻⁵⁰(Tabla 3).

Si bien la restricción de energía/proteína reduce la ganancia de peso materno semanal y el peso al nacer, no hay efecto claro sobre su ventaja en la HTA o preeclampsia, y mas bien puede ser dañino para el feto en desarrollo⁵¹⁻⁵⁴. La administración de hierro reduce el número de mujeres con hemoglobina menor de 10 ó 10,5 g/dL al final del embarazo. El suplemento con folatos en el embarazo parece mejorar la hemoglobina y el folato en sangre, pero sin efecto, beneficioso o dañino, en los resultados clínicos de madre y bebés^{55,56}.

El aceite de pescado no tiene efecto en el RCIU o la HIE⁵⁷ y la dieta restringida de sodio para prevenir o tratar la preeclampsia no es efectiva^{58,59}.

Se ha dicho que la única posibilidad de prevenir la preeclampsia sería la anticoncepción⁴⁰.

Tabla 3. Sugerencias para reducir la ocurrencia o empeoramiento de la preeclampsia
Probables
- ácido acetyl salicílico 80 a 100 mg/día
- suplemento de calcio 2 g/día
- administración de óxido nítrico
No han demostrado beneficios
- mayor ingesta energética y proteica
- suplemento de aceite de pescado
- administración de antioxidantes (vitamina C y vitamina E)
- disminución de la sal (salvo en casos de hipertensión arterial crónica)
- suplemento de magnesio, zinc, hierro y folato
- reducción de peso en la gestación de obesas
- aeróbicos
- evitar factores estresantes

Antiplaquetarios en la preclampsia

Un estudio aleatorio realizado en 1822 gestantes entre 12 y 32 semanas a quienes se administró aspirina 75 mg y en 1825 gestantes que recibieron placebo, no se encontró diferencia en lo que respecta a la presencia de preeclampsia proteinúrica, parto pretérmino, peso al nacer mayor de 1500 g o muerte perinatal. Tampoco hubo mayor sangrado materno o fetal⁶⁰. Sin embargo, un estudio de 42 ensayos bien diseñados, que incluyó mas de 32 000 mujeres, y ensayos de prevención en 30 563 gestantes, los agentes antiplaquetarios redujeron en 15% el riesgo de preeclampsia [RR 0,85, 95% IC, 0,78, 0,92]. El riesgo de parto menor de 37 semanas se redujo en 8%, hubo 14% menos muertes perinatales, pero no varió la frecuencia de pequeños para la edad gestacional (PEG). Se reportó bebés pequeños para la edad gestacional en 25 ensayos (20 349 mujeres), sin diferencia mayor entre los grupos (RR 0,92, 0,84 a 1,01). A pesar que la Librería Cochrane no pudo sacar conclusiones sobre los posibles efectos del tratamiento



con el ácido acetil salicílico a dosis baja en la preeclampsia^{12,61}, parece tener beneficios pequeños a moderados en la prevención de la preeclampsia^{62,63}. Personalmente, creo que su uso se justifica, especialmente si hay historia de HTAo preeclampsia, mala historia obstetricia o sospecha de existencia de anticuerpos antifosfolípidos⁶⁴.

Calcio, preeclampsia e hita

En la preeclampsia, la excreción de calcio se reduce proporcionalmente a la severidad, mientras aumentan las concentraciones de calcio libre intracelular, lo que contribuye a una mayor respuesta presora. Por dichos hallazgos, se ha sostenido que la administración de calcio durante la gestación pudiera disminuir la posibilidad de desarrollar preeclampsia.

En un estudio multicéntrico, aleatorio doble ciego, en cinco hospitales de maternidad de Australia, se administró a 456 nulíparas calcio 1,8 g/día vía oral, desde antes de las 24 semanas de gestación hasta término. Disminuyeron el riesgo de preeclampsia (RR 0,44 [IC, 0,21-0,90], $p = 0,02$) y el riesgo de parto pretérmino (RR 0,44 [95% IC, 0,21-0,90], $p = 0,02$), pero sin diferencia en la frecuencia de HTA⁶⁵.

En la revisión Cochrane, sólo encontraron 10 estudios sobre administración de calcio que merecieron ser incluidos en la evaluación. En ellos, la PA disminuyó con la suplementación con calcio (RR 0,81, 95% IC 0,74 a 0,89), más en las mujeres con riesgo de HTA y con calcio dietético bajo. El riesgo de preeclampsia disminuyó poco y no hubo efecto en el riesgo de parto pretérmino⁶⁶. Un estudio latinoamericano concluye que el calcio no previene la preeclampsia si la ingesta es mayor de 900 mg/día⁶⁷.

El dobesilato de calcio (Doxium ®) 2 g desde las 34 semanas hasta el parto, disminuyó la presión arterial media (PAM) de 118 a 99 mmHg, la proteinuria no varió, la fibronectina disminuyó, la cantidad de plaquetas, viscosidad sanguínea y deformabilidad del eritrocito fueron favorables. Parece que el dobesilato de calcio influye favorablemente sobre la PA y disminuye la necesidad de medicación y hospitalización en la HTA leve a moderada⁶⁸.

Como conclusión, aun existe controversia en el empleo de suplemento de calcio para prevenir la preeclampsia. Creo que es más conveniente orientar a la gestante a una dieta adecuada y balanceada, que incluya calcio, y que la administración exógena de calcio se justificaría en las dietas pobres en calcio y cuando hay intolerancia a los productos lácteos.

Óxido nítrico en la HIE

Cuando se estudia el óxido nítrico (NO), la relación $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ es mayor en el embarazo normal que en el control ($P < 0,01$), especialmente en el segundo trimestre. En la HIE severa, la relación $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ en la vena umbilical es menor que en el embarazo a término normal ($P < 0,01$) y la endotelina ET-1 es mayor⁶⁹.

En la HIE disminuye la sintasa del óxido nítrico (cNOS). La cNOS se localiza inmunológicamente en los trofocitos y en el citoplasma de las células endoteliales vasculares⁷⁰⁻⁷²

Los niveles de L-citrulina y la relación L-citrulina/L-arginina (que refleja la producción de NO) son mayores en las mujeres con preeclampsia severa que en los controles, HIE y preeclampsia leve. La producción de NO esta aumentada en la preeclampsia severa, posiblemente como fenómeno compensatorio por la mayor síntesis y liberación de vasoconstrictores y de agentes agregantes plaquetarios⁷³.

Con relación al empleo del óxido nítrico en el tratamiento y en la prevención de la HIE, la administración de dinitrato de isosorbida 5 mg vía sublingual provocó la disminución de la



PA materna-de 103 a 90,5 mmHg en 14 minutos-, aumento de la frecuencia cardiaca materna(de 97,3 a 115,7 látidos/ minuto en 12 minutos (P <,0001)) y disminución de la relación sistólica/diastólica de la arteria umbilical (de 3,07 a 2,58 en ocho minutos) y de la arteria uterina (de 3,27 a 2,38 en 10 minutos (P <,0001)). En siete de dote mujeres, la muesca diastólica temprana de la arteria uterina disminuyó o desapareció en seis minutos⁷⁴. Estos estudios abren una perspectiva en el manejo de la preeclampsia, pues la administración del óxido nítrico permitiría mejorar la condición de madre y feto.

¿Cuáles son las novedades en el manejo de la hipertensión en el embarazo?

No conociéndose a cabalidad la causa de la hipertensión del embarazo, el tratamiento de la enfermedad continúa siendo el mismo, el nacimiento del bebe y la placenta. Cuando tenemos un feto maduro, se debe terminar el embarazo lo antes posible. Si el feto está bien y el cérvix es favorable, se puede inducir el parto, indicándose la cesárea si hay sufrimiento fetal o RCIU. Cuando el feto es inmaduro, se determinara la condición del feto y de la madre. No se ha encontrado algún efecto de la restricción de actividad, con o sin admisión al hospital, sobre los resultados maternos o perinatales.

Se termina inmediatamente el embarazo si la hipertensión severa persiste postratamiento por 24 a 48 horas, si hay trombocitopenia, enzimas hepáticas elevadas, disfunción renal progresiva, signos premonitorios de eclampsia, ascitis materna determinada por ecografía o evidencia de sufrimiento fetal.

La prevención del daño de la sustancia blanca del feto y recién nacido, con o sin hemorragia intra-ventricular (HIV) severa, es critica para reducir la parálisis cerebral (PC) en prematuros. Los tratamientos antenatales de neuroprotección son los glicocorticoides (reducen la HIV severa por acción directa sobre cerebro, mejor función respiratoria y PA y hemodinámica mas estables) y el magnesio (reduce la PC, sin conocerse el mecanismo)⁷⁵.

Manejo de la hipertensión crónica

El empleo de agentes antihipertensivos es más efectivo que el no usar terapia para disminuir la incidencia de hipertensión severa. La metildopa (500 a 3000 mg/día en dos a cuatro dosis) y el labetalol (200 a 1200 mg/día en dos a cuatro dosis) son los más empleados, a pesar que todos los antihipertensivos parecen ser igualmente efectivos. No se ha encontrado efectos de este tratamiento en el resultado perinatal y no parece afectar la incidencia de pequeños para la edad gestacional, salvo con el atenolol. El tratamiento antihipertensivo de la hipertensión crónica leve a moderada beneficia a la madre, pero el impacto en el resultado perinatal es menos claro⁷⁶. El tratamiento antihipertensivo administrado en el prenatal probablemente debe ser continuado en el posnatal.

En 30 ensayos revisados, al emplear betabloqueadores para tratar la hipertensión crónica o la HIE leve a moderada, no queda claro si los beneficios perinatales son mejores que los riesgos. Para la hipertensión del embarazo severa de aparición tardía, el labetalol endovenoso es más seguro que la hidralazina o el diazóxido endovenoso⁷⁶. En el manejo de la HTA del embarazo de inicio temprano, la ketanserina produce una reproducción temprana y gradual de la presión arterial, así como la disminución moderada de la resistencia vascular sistémica, sin modificación del gasto cardíaco. La dihidralazina causa taquicardia marcada, con aumento considerable en el gasto cardíaco⁷⁷. Y en el tratamiento medicamentoso rápido de la HTA en el embarazo, el diazóxido 75 mg en bolo inyectable parece asociarse con hipotensión profunda que requiere tratamiento. La ketanserina es menos efectiva en bajar la presión arterial que la hidralazina; ambas no son buenas elecciones⁷⁸.

Es bueno saber que, cuanto mayor es la cada en la presión arterial medía por un tratamiento antihipertensivo, hay mayor número de bebes pequeños para la edad gestacional ($r^2= 0,48$, $p= 0,006$, 14 ensayos) y con menos peso al pacer. Se necesita



elucidar los beneficios y riesgos maternos y fetales por el empleo de antihipertensivos orales en el tratamiento de la HIE79.

Manejo de la preeclampsia

El manejo de la preeclampsia leve puede hacerse ambulatoriamente o con estadía corta en el hospital -en unidades obstétricas de día-, de manera de evaluar la hipertensión y el bienestar fetal. En la preeclampsia, las gestantes con preeclampsia temprana severa tienen mejor resultado perinatal si son manejadas de manera "expectante" pero los datos son insuficientes para estimar los riesgos a la madre. Para la hipertensión aguda severa más adelante en la gestación, se ha sugerido por muchos años el empleo del sulfato de magnesio, de hidralazina como droga de elección y el nifedipino, al que tienen mucha reticencia en su empleo los nefrólogos, cardiólogos y médicos internistas.

No hemos tenido hidralazina para uso parenteral en el Perú, y sólo hemos contado con las tabletas para empleo vía oral, cuyo uso no ha sido exitoso en disminuir la presión arterial, en nuestras manos. Recientemente hemos conocido que la hidralazina parenteral tampoco es una droga de elección, pues se asocia con más efectos maternos y perinatales adversos. Así, la revisión de 11 ensayos relevantes con 570 participantes^{80,81} no respalda las recomendaciones de utilizar hidralazina. Estos ensayos compararon hidralazina EV (5 a 10 mg en bolo, infusión 3 a 10 mg/hora -máximo 15 a 80 mg/hora- 6 20 a 40 mg IM) con otros agentes antihipertensivos, especialmente labetalol EV (10 a 20 mg en bolo en dos minutos, cada 10 minutos si es necesario) o nifedipino oral o sublingual (5 a 10 mg PO, cada 30 minutos según necesidad). Comparados con la hidralazina EV, los otros agentes se asociaron con menos hipotensión materna, menos cesáreas, menos desprendimiento prematuro de placenta y menos Apgar bajos; la bradicardia neonatal aumentó con labetalol, pero sólo uno de cada seis neonatos afectados requirió tratamiento⁷⁶.

En la preeclampsia severa, el tratamiento agudo de la HTA se efectúa con sulfato de magnesio (S04g) o nifedipino, de manera de prevenir las convulsiones; el S4 Mg puede ser asociado a agentes antihipertensivos. En nueve estudios, al comparar el sulfato de magnesio con placebo o no empleo de anticonvulsivante, el RR de eclampsia fue 0,33, 95% IC 0,11 a 1,02, sin diferencia en el riesgo de cesárea. El sulfato de magnesio es mejor que la fenitoína en reducir el riesgo de eclampsia (RR 0,05, 95% IC 0,00 a 0,84), pero hay mayor riesgo de realizar una cesárea²⁸. Al comparar, para el control de la PA, 48 horas de infusión de sulfato de magnesio seguido de tabletas de magnesio vía oral hasta tres días posparto vs metildopa 250 mg cuatro veces al día en período similar, tanto la sistólica (138 vs 148 mmHg; $p < 0,0001$) como la diastólica (92 vs 94 mmHg; $p < 0,05$) fueron menores en el grupo con magnesio. No hubo efectos adversos en la madre o el neonato⁸³.

Comparado con la fenitoína, el sulfato de magnesio para el tratamiento intraparto de la HIE no afecta los resultados de la estimulación con oxitocina, el intervalo desde la admisión hasta el parto, la prolongación del segundo período del parto, el parto con forceps y la cesárea ⁸⁴.

Por otro lado, contamos con una amplia experiencia en el Perú con el empleo del nifedipino vía oral. Diversos estudios han demostrado sus beneficios al disminuir la hipertensión materna, sin ocasionar alteración del bienestar fetal¹. Desde luego, este medicamento debe ser administrado sólo cuando la presión diastólica señala cifras mayores de 100 a 110 mmHg, de manera de evitar problemas vasculares y convulsiones. Además, una ventaja clínica del nifedipino es que, debido a que se lo indica vía oral, las enfermeras u obstetras lo pueden administrar de acuerdo a la necesidad (cada 20 a 30 minutos), en ausencia de un médico.

Con relación al nifedipino en el tratamiento de la hipertensión leve del embarazo, un estudio aleatorio en gestantes de 12 a 34 semanas con PAD 90 a 110 mmHg, el nifedipino



de liberación lenta 10 mg dos veces al día hasta el parto no rindió beneficio en el resultado del embarazo. En la práctica, el tratamiento de la hipertensión en el embarazo puede ser diferido hasta que la hipertensión se vuelva severa⁸⁵.

La interacción entre nifedipino y sulfato de magnesio produce debilidad muscular profunda de la madre⁸⁶, hipotensión materna y sufrimiento fetal, lo que también ha sido encontrado con la hidralazina⁸⁷. Aunque la magnitud del riesgo es probablemente pequeña, cuando se emplea sulfato de magnesio como profilaxis de la eclampsia se puede usar otros agentes, como labetalol, en lugar de nifedipino.

El parto será inmediato si el estado materno o fetal no se estabiliza. Debe haber un seguimiento posparto para determinar otras enfermedades hipertensivas o cardiovasculares coexistentes⁸⁸.

La mortalidad y morbilidad relacionadas a la prematuridad permanecen como problemas importantes cuando la hipertensión aguda severa se presenta antes de las 34 semanas de gestación, se estabiliza la PA y se difiere el parto. En dos ensayos se ha hecho un manejo "expectante"^{89,90} en 133 mujeres. El promedio de prolongación del embarazo fue 2,0 semanas (95% IC 1,4 a 2,6). El manejo "agresivo" comparado con el "expectante" resultó en morbilidad materna equivalente, menos pequeños para edad gestacional y más marcadores de morbilidad neonatal seria. Los ensayos, sin embargo, han tenido poco poder estadístico para descartar un exceso de morbilidad (por ejemplo, el síndrome HELLP) o mortalidad maternal⁷⁶.

Manejo de la eclampsia y el síndrome de Hellp

La eclampsia consiste en convulsiones epileptiformes asociadas a la HIE. Es causada por hipoxia cerebral debida a intenso vasoespasmo asociado a edema cerebral. La tomografía axial computadorizada (TAC) muestra isquemia cerebral por trombosis y edema⁹¹.

Las medidas a tomar en el manejo de la eclampsia son una supervisión adecuada en el control pre-natal, referencia oportuna al tercer nivel, reducir el intervalo entre convulsiones y el parto, cesárea temprana y administración rutinaria de S04Mg⁹².

El gel intracervical de prostaglandina E2 utilizando oxitocina inmediata, acorta la inducción del parto vaginal (14,3 horas de diferencia), mejor que el dispositivo vaginal de liberación controlada de prostaglandina E2 ⁹³

El siguiente es el manejo de la preeclampsia severa, eclampsia y síndrome HELLP que se realiza en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins ⁹⁴ Cuando la gestación está a término, se trata de controlar la hipertensión, revisándose el perfil fiepítico, la coagulación, presencia de hemólisis. La ecografía o TAC abdominal son indicados para descartar hemorragia subcapsular hepática. Se administra plasma fresco congelado en 30 minutos a una hora y concentrado de plaquetas, para reposición a < 50 000 plaquetas, recordando que 1 U eleva 10 000 plaquetas. Se indica paquete globular si la hemoglobina es menor de 8 g/dL, hemodiálisis en la insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipercatabólica, plasmaferesis en caso se sospeche la presencia de anticuerpos antiendoteliales. Mejorado el cuadro, se mantiene a la paciente en observación hasta el cuarto día posparto, momento cuando regresa al servicio de puerperio.

Algunos autores consideran el tratamiento conservador en el síndrome HELLP parcial, con el empleo de corticoides, los cuales mejoran las plaquetas, estabilizan clínicamente a la paciente, aceleran la madurez fetal, pero no mejoran AST y LDH ⁹⁵. Cuando la cesárea esta indicada en el síndrome HELLP, se sugiere la anestesia general, 10 unidades de concentrado de plaquetas si el número es menor de 50 000/mL, transfusiones en el



postoperatorio -según necesidad- y vigilancia intensiva durante 48 horas después del parto.

Anestesia general en la preclampsia severa

La disminución en mortalidad materna se debe, en parte, a mejores medios anestésicos empleados en obstetricia. Tanto la anestesia regional como la general tienen riesgos: la anestesia regional con sobrecarga de líquidos e hipotensión, y la anestesia general con aspiración de contenido gástrico. Un ensayo aleatorio, en 80 mujeres con preeclampsia severa encontró que la anestesia general se asoció con menos hipotensión materna e infusión de cristaloides, pero la anestesia espinal-epidural (no la epidural) se asoció con menos admisiones de recién nacidos a la unidad de cuidados especiales⁹⁶.

Definitivamente, algunas mujeres no son candidatas para anestesia regional, por plaquetas bajas o cardiotocografía fetal pobre, que requieren parto inmediato. Un ensayo en 25 mujeres preeclámpicas con anestesia general encontró que el labetalol endovenoso dado en forma profiláctica atenuó la respuesta hipertensiva (y taquicárdica) a la intubación⁹⁷.

Asimismo, se ha encontrado que la velocidad de flujo de la arteria cerebral media (Vm) aumenta después de la inducción con pentotal 4 a 5 mg/kg, seguida rápidamente de succinilcolina 1,5 mg/kg (para facilitar la intubación endotraqueal), en mujeres con preeclampsia severa. La secuencia rápida de inducción de anestesia general e intubación traqueal puede causar hipertensión severa⁹⁸.

Legrado uterino en el posparto inmediato

En un grupo de 60 parturientas con preeclampsia severa, el legrado uterino en el posparto inmediato disminuyó la PAM a las 16 horas posparto ($p < 0,0002$), mejoró la cantidad de orina ($p < 0,0002$) y el recuento de plaquetas aumentó entre las 12 y 24 horas poscurataje, mientras los controles mostraron disminución de las plaquetas en el mismo período ($p < 0,02$). Así, el legrado uterino parece acelerar la recuperación de la enfermedad, sin secuelas adversas⁹⁹.

Queda aún mucho por conocer. Pero, los que estamos inmersos en la atención ginecoobstétrica estamos obligados a revisar continuamente los avances en los problemas que causan mayor morbimortalidad materna y perinatal en nuestro país, dentro de los cuales tiene un sitio importantísimo la preeclampsia-eclampsia.