

FISIOPATOLOGÍA Y CAMBIOS MATERNOFETALES DE LA
ENFERMEDAD HIPERTENSIVA EN EL EMBARAZO*Pathophysiology and maternofetal changes of the hypertension disease during pregnancy***AUTOR:** María Guadalupe García Vázquez 1***RESUMEN**

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) es una de las principales causas de mortalidad materna, ya que afecta al 10% de todos los embarazos y se caracteriza por ser un trastorno sindrómico en mujeres con más de 20 semanas de gestación (SDG). En esta enfermedad, existen diferentes estados hipertensivos, siendo los más relevantes la preeclampsia (caracterizada por hipertensión y proteinuria) y la eclampsia (acompañada de convulsiones).

Es crucial abordar la fisiopatología de la EHE y reconocerla, ya que puede provocar cambios tanto en la función orgánica diaria como en la morfología, lo que aumenta el riesgo de muerte tanto para la madre como para el feto. Este mecanismo fisiopatológico se desarrolla debido a una anomalía subyacente, como un desarrollo anormal de la arteria espiral de la placenta y la invasión del trofoblasto. Como consecuencia, se producen factores lesivos para el endotelio, lo que provoca una vasoconstricción progresiva que termina dañando distintos órganos vitales, lo que pone en riesgo la vida de la madre.

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) are a leading cause of maternal mortality, occurring in approximately 10% of pregnancies. HDP is a syndromic disorder that occurs in women who are more than 20 weeks pregnant. This disease presents different hypertensive states, with the most relevant being preeclampsia (characterized by proteinuria and hypertension) and eclampsia (accompanied by seizures).

It is essential to address the pathophysiology of HDP and recognize it early, as it can cause changes not only in daily organ function but also in morphology that can result in the death of both the mother and the fetus. The pathophysiological mechanism of HDP develops due to underlying aberrations, such as abnormal development of the spiral artery of the placenta and invasion of the trophoblast, leading to endothelial remodeling. Consequently, factors that damage the endothelium are developed, resulting in progressive vasoconstriction that can damage various vital organs and put the mother's life at risk.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) es el problema médico más común durante el embarazo y una causa importante de muerte materna, junto con la hemorragia obstétrica. La única solución es el nacimiento del feto y la placenta. Se define como un síndrome clínico caracterizado por proteinuria, hipertensión, disfunción orgánica múltiple, aumento de la creatinina sérica o edema en una mujer embarazada con más de 20 semanas de gestación.

Es un trastorno endotelial causado por una perfusión deficiente hacia la placenta, lo que provoca la liberación de factores que dañan el endotelio y activan la cascada de coagulación (1). La frecuencia de la EHE es del 10% en las embarazadas, y el 5% de ellas desarrolla eclampsia. La incidencia es de 47.3 por cada 1000 nacimientos y es la principal causa de ingreso a la UTI debido a la hemorragia intensa que presentan las mujeres con hipertensión no controlada.

*Autor de correspondencia: María Guadalupe García Vázquez

Correo electrónico del autor de correspondencia: lupitagarvaz@gmail.com

¹ Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Es importante controlar la hipertensión durante el embarazo para evitar complicaciones graves tanto para la madre como para el feto (2).

La preeclampsia es una complicación del embarazo que puede afectar a distintas mujeres, siendo las madres primerizas las más vulnerables, seguidas de las que tienen embarazos múltiples, diabetes gestacional, trombofilias, nefropatías, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, entre otros factores (2,3).

Las manifestaciones clínicas que indican datos de severidad en la preeclampsia incluyen alteraciones visuales, cefalea, dolor epigástrico, trombocitopenia, alteraciones de la coagulación, falla renal o disfunción hepática. Estos síntomas son causados por la microangiopatía que se produce en diferentes órganos, como los riñones, cerebro, placenta e hígado, debido a la hipoperfusión placentaria que ocurre durante el embarazo. En los primeros estadios de gestación, la vasculatura de la placenta puede verse comprometida por problemas como la hipoxia, isquemia o la falta de perfusión, lo que provoca la liberación de factores angiogénicos en la circulación materna. Estos factores alteran la función endotelial sistémica de la madre y causan hipertensión, lo que se manifiesta en alguna de las distintas formas de la EHE (3).

GENERALIDADES

La hipertensión en el embarazo se divide en 5 categorías:

Preeclampsia-eclampsia:

Preeclampsia: Elevación de la TA mayor o igual a 140/90 mmHg y proteinuria significativa en pacientes con 20 o más SDG o bien, ausencia de proteinuria, pero datos clínicos como trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar, desórdenes cerebrales o visuales, entre otros.

Eclampsia: presencia de preeclampsia con convulsiones.

Hipertensión gestacional:

Aparición de TA sistólica y diastólica mayores o iguales a 140/90 mmHg después de las 20 SDG en una mujer con TA previamente normal.

Hipertensión arterial crónica con preeclampsia agregada:

Hipertensión crónica con desarrollo de preeclampsia o eclampsia en el embarazo y sin resolución de esta en el puerperio.

Hipertensión transitoria:

hipertensión arterial sin proteinuria en el embarazo o bien, que resuelve 12 semanas después de la resolución del embarazo.

Hipertensión crónica:

TA elevada antes de las 20 SDG o diagnosticada durante el embarazo sin resolución de esta después del periodo postparto (4).

MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

La preeclampsia es una enfermedad que puede tener múltiples factores de riesgo. Algunos de estos factores incluyen ser mujer mayor de 45 años, tener un índice de masa corporal (IMC) mayor de 30, tener un embarazo múltiple, tener familiares de primer grado con preeclampsia diagnosticada durante sus embarazos, haber desarrollado preeclampsia en embarazos previos, primiparidad, obesidad, trombofilias, diabetes o resistencia a la insulina (5,6).

Estos factores combinados con una respuesta inmunológica anormal materna a la implantación del producto de la concepción, lo que resulta en hipertensión. La placentación anormal es causada por genes fetales del padre, que generan una respuesta inflamatoria en la madre que tiene una afinidad por el endotelio, causando la EHE. Esta enfermedad se manifiesta a través de la activación de la cascada de coagulación, una función endotelial alterada, aumento de la resistencia vascular periférica y agregación plaquetaria. También se producen cambios en la pared arteriolar que aumentan la resistencia vascular periférica y el volumen arterial, disfunción hormonal o renal, engrosamiento arteriolar y una salida anormal de renina, lo que resulta en el aumento de la angiotensina II y, por lo tanto, en vasoconstricción (6).

La preeclampsia se compone de dos fases. La fase preclínica, que se produce antes de las 20 semanas de gestación. En esta fase, se observa un alto gasto cardíaco y bajas resistencias vasculares sistémicas, que son causadas por una alteración en la implantación placentaria temprana. Las anomalías resultantes en la perfusión placentaria conducen a la formación de radicales libres y a un entorno hipóxico. A medida que la enfermedad progresa y la hipoxia persiste, se produce daño endotelial que provoca cambios en el tono y permeabilidad vascular, aumento de la actividad simpática y un lento aumento de la presión arterial. Además, se produce una disminución en la producción de óxido nítrico, alteración de la vía vasodilatadora de la calicreína y disminución de la síntesis de prostaciclina, que son elementos clave de la vasodilatación. En esta fase, también se produce un aumento en la agregación plaquetaria, producción de tromboxano y endotelinas. Aunque esta fase es asintomática, la hipoperfusión de la arteria espiral y la hipoxia continua provocan infarto en las vellosidades, lo que causa un estado de inflamación generalizada con factores proinflamatorios que activan el endotelio y dan lugar a la fase clínica de la enfermedad. (6).

En esta segunda fase, que ocurre durante la segunda mitad del embarazo, se presenta hipertensión reactiva y proteinuria, así como alteraciones sistémicas que incluyen altas resistencias vasculares y bajo gasto cardíaco. Esta fase se caracteriza por vasoconstricción, reducción del volumen plasmático y activación de la cascada de coagulación, y es la etapa sintomática de la enfermedad.

Conforme avanza el embarazo, la hipertensión se vuelve sostenida y la madre desarrolla síndrome de fuga capilar, glomeruloendoteliosis e inflamación excesiva en los vasos, lo que causa daño endotelial y más vasoespasmo. Estos efectos se perpetúan debido a la estimulación continua del estrés oxidativo generado en la placenta y por los efectos inhibitorios del sFlt-1, sEng y endoglina soluble en la producción de óxido nítrico y prostaciclina, mientras que mediadores placentarios como la adrenomedulina y la neurocinina B generan vasoconstricción e hipertensión en conjunto con el sFlt-1 (5). (ver Figura 1)

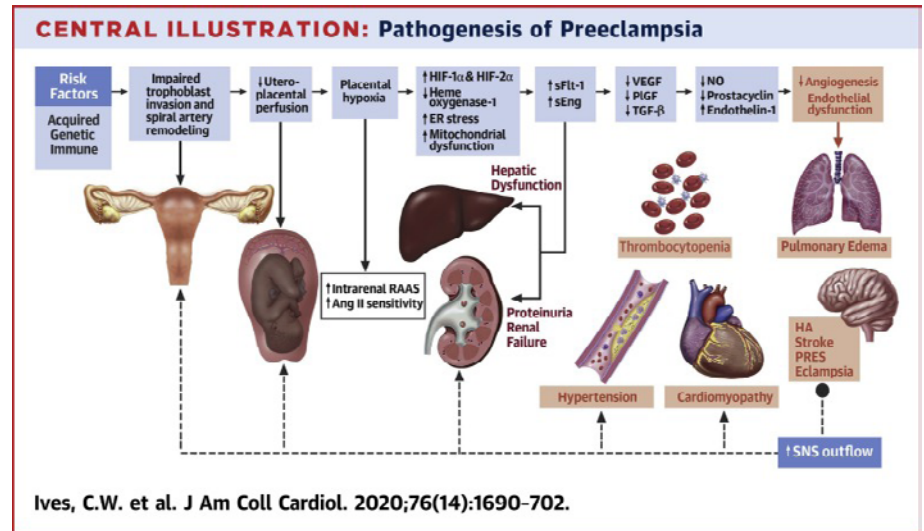


Figura 1. Patogénesis de la preeclampsia. Los factores desencadenantes detonan el remodelado de la arteria espiral e invasión desenfrenada del trofoblasto ocasionando hipoperfusión, hipoxia y disfunción endotelial. Además, activación de factores lesivos para el endotelio que disminuyen el ON, las prostaciclina y la endotelina-1 encargadas de la vasodilatación. Por ende, el acumulo de dichos factores ocasiona hipertensión y con ello, distintos problemas a nivel cardiovascular, hematológico, renal, pulmonar, neurológico, hepático, placentario, etc.

En la preeclampsia, se produce una cantidad excesiva de sFlt-1 por parte del trofoblasto vellosos, lo que neutraliza los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF), que son responsables de mantener la integridad endotelial y la vasodilatación al producir óxido nítrico (ON) y prostaciclina.

Esta falla en la producción de ON y prostaciclina, combinada con la hipoperfusión placentaria, hipoxia, isquemia y el vasoespasmo sistémico, contribuyen al desarrollo de la preeclampsia, así como a la activación del sistema de coagulación y la alteración en las citocinas circulantes (6).

Desarrollo placentario anormal

La preeclampsia es una enfermedad que depende del tejido placentario y no del feto. Por esta razón, la cura solo se produce después del alumbramiento, a menos que se haya diagnosticado y tratado previamente la hipertensión. La razón principal del desarrollo de la enfermedad es un defecto en el remodelado de la arteria espiral y la invasión trofoblástica. Estos procesos son cruciales para asegurar una adecuada perfusión e irrigación sanguínea en la placenta, la disfunción endotelial y la activación del fenotipo preeclámpico son las consecuencias de una falla en estos procesos. Los análisis inmunohistoquímicos de biopsias uterinas han demostrado que el citotrofoblasto

invasor conserva la expresión de los receptores de adhesión de las células epiteliales progenitoras, lo que les impide asumir su papel inhibitorio en la invasión trofoblástica que ocurre en un embarazo normal.

Durante el embarazo, la vasculatura uterina no puede regular eficientemente el flujo sanguíneo aumentado hacia el feto y la placenta, lo que conduce a una hipoperfusión cada vez más evidente a medida que avanza la gestación. Como resultado, se producen cambios en la placenta, incluyendo isquemia, necrosis fibrinoide, trombosis e infarto, que liberan factores que alteran la función celular endotelial materna y desencadenan los signos y síntomas de la preeclampsia. Sin embargo, una vez que se produce el parto, los factores antiangiogénicos se eliminan, el sistema de complemento se activa y el líquido extracelular se mueve al compartimento intravascular, lo que lleva a la resolución de la enfermedad (6).

Sistema cardiovascular

La preeclampsia puede causar alteraciones en el sistema cardiovascular debido a varios factores, como la hipertensión que aumenta la poscarga y la disminución de la precarga debido a la expansión patológica del volumen durante

el embarazo. Además, la activación endotelial puede generar filtración de líquido intravascular en el espacio extracelular. Con el inicio clínico de la enfermedad, el gasto cardíaco disminuye y aumentan las resistencias periféricas, lo que puede conducir a una disfunción diastólica. Esta disfunción se produce ya que los ventrículos no se relajan adecuadamente y no se llenan debido a la remodelación ventricular que contribuye a la formación de proteínas antiangiogénicas, las cuales son responsables de la disfunción de los podocitos y el edema endotelial. Finalmente, esto puede llevar al desarrollo de edema pulmonar cardiogénico. (7).

Volemia

Las pacientes con eclampsia presentan una reducción significativa en la expansión esperada de la volemia en comparación con una mujer sin embarazo, cuyo volumen sanguíneo es de aproximadamente 3000 ml, o con una mujer en un embarazo normal, cuyo volumen sanguíneo es de alrededor de 4500 ml.

Esto se debe a la presencia de vasoespasmo generalizado y filtración plasmática hacia el espacio intersticial, lo que provoca importantes repercusiones clínicas, como la disminución del hematocrito, que puede causar hemorragias durante el parto (7).

Cambios hematológicos

La preeclampsia y la eclampsia provocan un mayor consumo del factor VIII y un aumento en la concentración de fibrinopéptidos A y B, dímeros D, así como una disminución en la concentración de las proteínas reguladoras antitrombina III, y proteínas C y S. Además, en mujeres con preeclampsia, se puede presentar trombocitopenia de intensidad y frecuencia variables, dependiendo de la duración de la enfermedad. A medida que disminuye la cantidad de plaquetas, aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad de la madre y del feto. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, se recomienda acelerar el parto para evitar complicaciones adicionales (7).

Alteraciones de líquidos y electrolitos

La mujer con preeclampsia tiene mayor concentración de líquido extracelular que la embarazada sana, causando edema por la extravasación del líquido intravascular. También, la presión oncótica plasmática es menor, por lo que se favorece la salida del líquido hacia el intersticio y por ende, un aumento continuo del edema (7).

Riñón

En un embarazo normal, las funciones renales suelen aumentar. Sin embargo, en una mujer con preeclampsia, la perfusión renal y la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuyen debido al aumento de al menos 5 veces en la resistencia arteriolar aferente. Además, la baja filtración glomerular provoca un aumento en la concentración sérica de creatinina (>1 mg/mL) y ácido úrico, que a su vez provoca la acumulación de calcio debido a la reabsorción tubular.

Es común encontrar endoteliosis glomerular con disminución de la filtración, aumento de la creatinina y, en ocasiones, insuficiencia renal aguda como resultado de la alteración glomerular (Fig. 2).

Asimismo, para establecer el diagnóstico de preeclampsia, es fundamental la presencia de proteinuria. En mujeres embarazadas sin enfermedades renales previas, se deben excretar ≥ 300 mg de proteínas en 24 horas (>1 cruz) o una relación de 30 mg de proteínas por 1 mmol de creatinina o un cociente ≥ 0.3 mg/dl en una muestra de orina tomada al azar (7).

Hígado

En casos de preeclampsia grave, se puede observar una elevación de las transaminasas hepáticas, lo cual indica daño hepatocelular y se manifiesta con valores superiores a 500 U/L. El daño hepático puede provocar diversas manifestaciones clínicas, en los casos más graves, puede ocurrir hemorragia periportal, llegando a formarse un hematoma hepático que puede romperse. En tales situaciones, el tratamiento óptimo puede consistir en una cirugía de emergencia, un trasplante hepático o una embolización angiográfica, con el fin de salvar la vida de la madre y el feto (7). (Fig. 3)

PRONÓSTICO

La EHE puede causar una alta tasa de mortalidad materna, fetal y neonatal en países de bajos ingresos, debido a la dificultad para acceder a los servicios de salud y diagnosticar oportunamente la enfermedad. Por tanto, es fundamental detectar las distintas formas de la enfermedad para decidir el momento más adecuado para inducir el parto. De lo contrario, el pronóstico es desfavorable, ya que se relaciona con el parto prematuro espontáneo o inducido, la restricción del crecimiento intrauterino y la muerte fetal intrauterina (6).

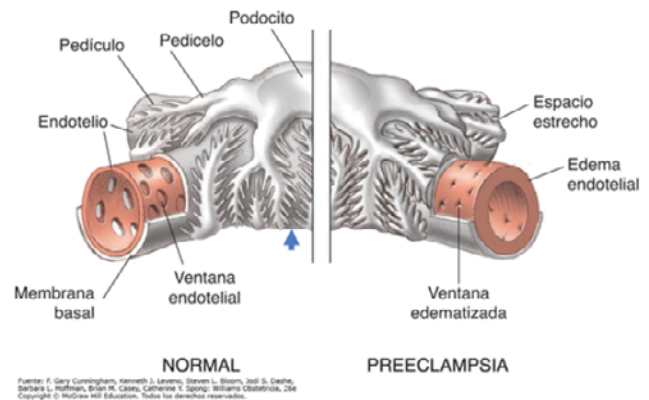


Figura 2. Endoteliosis capilar glomerular. El glomérulo afectado contiene células endoteliales edematosas con ventanas endoteliales angostas, al igual que pedículos estrechamente en contacto unos con otros a diferencia de un glomérulo normal.



Figura 3. Tomografía computarizada de abdomen en el posparto. Se observa un hematoma subcapsular grande (asterisco) con numerosas hemorragias en formas de llamas (flechas).

CONCLUSIÓN

La EHE es una enfermedad clínica que se caracteriza por hipertensión y se puede acompañar de proteinuria en una mujer embarazada de 20 semanas o más. Es un importante problema de morbilidad materna y fetal a nivel mundial, y es una de las complicaciones más comunes durante el embarazo junto con la hemorragia obstétrica. La enfermedad se caracteriza por causar hipoxia, hipoperfusión, isquemia e infarto placentario a través de una respuesta inmunitaria de la madre, que junto con factores de riesgo, desencadena vasoconstricción e inhibe la producción de factores vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaciclina. Como resultado, la vasoconstricción daña las paredes endoteliales, causando malformaciones y estrechamiento de las mismas, síndrome de fuga capilar, endoteliosis o edema endotelial y daño multiorgánico en la madre, principalmente en el corazón, riñón e hígado.

Por lo tanto, es un síndrome que debe ser priorizado, monitorizado y evaluado en todos los embarazos de alto riesgo lo más pronto posible desde su diagnóstico, debido a que las consecuencias en la vida de la madre y el feto pueden ser fatales. Las principales complicaciones de una EHE mal tratada o no diagnosticada a tiempo incluyen parto pretérmino espontáneo o iatrogénico, restricción del crecimiento intrauterino y muerte fetal intrauterina.

REFERENCIAS

1. Área de ginecoobstetricia. González Martínez J, & Espinosa Rey J, & Cedillo Pérez M, & Espinosa Rey I, & García L (Eds.), (2013). Guía Nacional para el examen de Residencias Médicas, 2e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1469§ionid=96460376>
2. Rogers V.L., & Roberts S.W. (2021). Preeclampsia-eclampsia. Papadakis M.A., & McPhee S.J., & Rabow M.W. (Eds.), Diagnóstico clínico y tratamiento 2021. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3002§ionid=255526927>
3. UpToDate. ASA Monitor. 2021. Preeclampsia: Pathogenesis. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/preeclampsia-pathogenesis?search=preeclampsia&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2019). Hypertension in pregnancy: ACOG practice bulletin on chronic hypertension in pregnancy (2019). Lippincott Advisor. Disponible en: <https://advisor.lww.com/lwa/document.do?bid=4&did=1064694&searchTerm=pregnancy&hits=pregnancy,pregnancies,gestation,gestations>
5. ACOG Emergence Therapy For Acute Onset Severe Hypertension With Preeclampsia or Eclampsia. ACOG 2011.
6. Lapidus, A. (2017). "Estados hipertensivos y embarazo". Consenso de Obstetricia FASGO 2017. Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/Consenso_Fasgo_2017_Hipertension_y_embarazo.pdf
7. Cunningham F, & Leveno K.J., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Spong C.Y., & Casey B.M. (Eds.), (2021). Capítulo 40: Síndrome de preeclampsia [Internet]. Williams Obstetricia, 26e. McGraw Hill. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3103§ionid=266018914>