
Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

PREECLAMPSIA, HIPERTENSIÓN GESTACIONAL Y RETARDO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO, ¿CONDICIONES RELACIONADAS O INDEPENDIENTES?

(Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions?)

Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqueel H, Farnot U, Bergsjø P, Bakketeig L, Lumbiganon P, Campodónico L, Al-Mazrou Y, Lindheimer M, Kramer M, for the World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group

Am J Obstet Gynecol 2006;194:921-31

Objetivo: Preeclampsia, hipertensión gestacional, y retardo de crecimiento intrauterino inexplicable pueden tener determinantes y consecuencias similares. En este estudio, comparamos determinantes y resultados perinatales asociados con estas circunstancias obstétricas.

Diseño del estudio: Analizamos 39.615 embarazos (datos del "WHO Antenatal Care Trial), de los cuales 2.2% estuvieron complicados con preeclampsia, 7% con hipertensión gestacional, y 8,1% con retardo de crecimiento inexplicable (e.g.: no asociado a tabaquismo materno, subnutrición materna, preeclampsia, hipertensión gestacional, o malformaciones congénitas). Comparamos los factores de riesgo asociados con estos grupos. Muerte fetal, parto pretérmino, y morbilidad severa y mortalidad perinatales fueron los resultados primarios. Análisis

de regresión logística fueron ajustados para el sitio de estudio, estatus socioeconómico, y (si era apropiado) peso del recién nacido y edad gestacional.

Resultados: Diabetes, enfermedad renal o cardíaca, hipertensión previa, infección del tracto urinario, edad materna elevada, embarazo gemelar y obesidad aumentan el riesgo de ambas situaciones hipertensivas. Antecedentes de embarazo de mayor tamaño para la edad gestacional, cirugía del tracto reproductivo, hemorragia preparto e infección del tracto reproductivo sólo aumentan el riesgo de hipertensión gestacional. Independientemente de la edad materna, la primiparidad fue un factor de riesgo sólo de preeclampsia. Ambas, preeclampsia e hipertensión gestacional, estuvieron asociadas a un mayor riesgo de muerte fetal y mayor morbilidad severa y mortalidad neonatales. Madres con

preeclampsia, comparadas con aquéllas que tuvieron retardo de crecimiento intrauterino inexplicable, tenían más probabilidades de tener historia de diabetes, enfermedad cardíaca o renal, hipertensión crónica, preeclampsia previa, índice de masa corporal mayor de 30 kg/cm², infección del tracto urinario y edades maternas extremas. Por el contrario, el

retardo de crecimiento intrauterino inexplicable estuvo asociado con mayor riesgo de bajo peso al nacer en embarazos previos, pero no con preeclampsia previa. Ambas circunstancias aumentan el riesgo de resultados perinatales independientemente, pero la preeclampsia estuvo asociada con un riesgo considerablemente mayor.

Dr. Raúl Mejía

Esta investigación se propone aportar elementos que ayuden a responder si la hipertensión gestacional, la preeclampsia y el retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) comparten un mismo origen fisiopatológico.

Por medio de este análisis secundario de una gran base de datos, se compara la presencia de factores de riesgo y protectores entre mujeres que han presentado alguno de estos problemas de salud y mujeres que han cursado embarazos sin complicaciones. Además, se comparan los resultados perinatales entre las mujeres de cada uno de los grupos estudiados.

Se analizaron cerca de 40.000 embarazos provenientes de cuatro países. Los centros donde se atendieron estas mujeres seguían un protocolo estandarizado de atención del embarazo y la información se obtenía de las historias clínicas.

Para definir edad gestacional se utilizaron las recomendaciones del Manual de la Organización Mundial de la salud. El diagnóstico de hipertensión arterial gestacional preeclampsia requirió la aparición de cifras de tensión arterial mayores a 140/90 mmHg, en la segunda mitad del embarazo, para diagnosticar preeclampsia a la hipertensión debía agregarse proteinuria (>300mg/24 hs o 2+ o más en la tirilla reactiva). Para diagnosticar RCIU el peso del recién nacido debía estar por debajo del percentilo 10 correspondiente a la edad gestacional. Los casos de RCIU se dividieron según las causas posibles: tabaquismo o desnutrición de la madre, asociada a preeclampsia o causa desconocida.

Los resultados perinatales estudiados fueron: muerte fetal, parto pretérmino, duración de la estadía del neonato en cuidados intensivos.

El 2.2% de las mujeres presentaron preeclampsia (0.5% asociada a RCIU), 7% de las embarazadas presentaron hipertensión gestacional (0.9% asociada a RCIU). La incidencia total de RCIU fue 13,3% (8.1% correspondía a RCIU de causa no explicada).

Las preguntas de investigación que este estudio intentó responder fueron:

¿Comparten factores de riesgo la preeclampsia y la hipertensión gestacional?

La presencia de diabetes, enfermedad cardíaca o renal se asociaron en forma significativa con preeclampsia e hipertensión gestacional [OR: 2.4 (1.5-3.6) y 2.7 (2.1-3.5) respectivamente]. Preeclampsia en embarazos anteriores, infección urinaria, edad materna mayor a 40 años, embarazo gemelar y obesidad materna (BMI > 30 kg/m²) se asociaron también con ambas complicaciones en forma significativa.

Los datos presentados parecerían indicar que estas dos entidades comparten algunos factores de riesgo. Es interesante que diabetes, enfermedad cardíaca y enfermedad renal se hayan estudiado juntas. Si bien estas enfermedades se acompañan de daño vascular subyacente, sería interesante un análisis posterior que valore en forma separada la asociación de cada una de ellas con hipertensión gestacional o preeclampsia.

¿Comparten factores de riesgo la preeclampsia y el RCIU de causa no explicada?

Los resultados que se muestran en este estudio sugieren que los factores de riesgo para presentar preeclampsia son distintos que los del RCIU. Si bien ambas entidades se considera que están relacionadas con insuficiencia placentaria, los determinantes para cada una de ellas serían distintos.

¿Los resultados perinatales de los embarazos complicados por hipertensión gestacional y preeclampsia, son similares? y ¿Los resultados perinatales de los embarazos con preeclampsia y los con RCIU de causa no explicada, son similares?

Los resultados perinatales fueron peores en las mujeres con preeclampsia. En estas mujeres el embarazo finalizó antes que en las mujeres con

hipertensión gestacional o las del grupo de referencia ($p < .01$), el peso del recién nacido fue significativamente menor que en los otros dos grupos ($p < .01$).

Los resultados perinatales de los embarazos con RCIU de causa no explicada son peores que el grupo de referencia y guardan ciertas diferencias con los resultados de las mujeres con preeclampsia.

A continuación se resumen los resultados perinatales de cada uno de los grupos

| Resultado perinatal | Preeclampsia | Hipertensión gestacional | RCIU | Grupo de referencia |
|------------------------------------|--------------|--------------------------|------|---------------------|
| Muerte fetal | 2.2% | 1.4% | 1.7% | 0.9% |
| Parto pretérmino | 27.4% | 11% | 5.8% | 8.8% |
| Parto antes de la S 32 | 4.8% | 1.1% | 0.7% | 1.6% |
| Recién nacido más de 7 días en UTI | 17.4% | 6.7% | 6.7% | 3.4% |
| Muerte neonatal | 2.4% | 0.7% | 0.8% | 0.5% |

Dra. Alicia Lapiduz

Este interesante trabajo, fue realizado por un grupo de investigadores, para el World Health Organization Antenatal Care Trial¹, dentro del cuál se destacan varios expertos argentinos.

Mucho se ha hablado acerca de si la preeclampsia (PE) y la hipertensión gestacional (HG) se trata de estadios diferentes de una misma patología, o si son entidades distintas, con orígenes y resultados disímiles.²

La preeclampsia complica hasta el 4% de todos los embarazos, siendo una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal.³ Dado que en la base fisiopatológica de muchas restricciones de crecimiento intrauterino (RCIU), se encuentran alteraciones placentarias similares a las de la preeclampsia, se generó la hipótesis de que la PE y la RCIU secundaria a insuficiencia placentaria comparten la etiología pero tienen diferentes manifestaciones clínicas.⁴

El objetivo de este estudio fue evaluar si la Preeclampsia, la hipertensión gestacional y la restricción del crecimiento intrauterino tienen determinantes similares y consecuencias parecidas.

Los autores hicieron un análisis secundario de los datos recolectados en el World Health Organization Antenatal Care Trial⁵, estudio que involucró a 24678 mujeres en 53 centros de atención prenatal y además incluyeron a 17073 embarazadas atendidas en 5 hospitales de Rosario (Argentina). Las características demográficas y la incidencia de las patologías en estudio fueron similares en todos los centros.

Comentario

En este artículo los autores muestran que la preeclampsia y la hipertensión comparten factores de riesgo, y que ambas presentan resultados perinatales adversos con mayor frecuencia.

El RCIU de causa no explicada, si bien también se acompaña de resultados perinatales adversos, tiene factores de riesgo diferentes que la preeclampsia y podría tratarse de una entidad distinta.

Después de un meticuloso trabajo estadístico, los investigadores encontraron similitudes entre la PE y la hipertensión gestacional, pero los resultados sugieren que la RCIU inexplicada (no asociada con el hábito de fumar, desnutrición, secundaria a HTA o malformaciones congénitas) sería una entidad diferente de la preeclampsia. Los autores, por otra parte, pudieron confirmar lo que ya es sabido, que la PE produce un riesgo mayor de morbilidad perinatal, pero además encontraron que la HTA gestacional sin proteinuria, aumenta el riesgo perinatal en forma independiente.

Una historia de enfermedad renal, diabetes, enfermedad cardíaca y preeclampsia son factores de riesgo tanto para PE como para HTA gestacional, sugiriendo que las dos condiciones están relacionadas ya sea a cambios fisiopatológicos renales y/o a anomalías vasculares que pueden condicionar a su vez una predisposición a estas patologías en futuros embarazos. Por otra parte, los investigadores encontraron también diferencias: la preeclampsia se asoció en forma independiente a la primiparidad y al asma bronquial, pero no así la HTA gestacional. El tabaquismo durante el embarazo mostró una tendencia a proteger respecto a la PE, pero el mecanismo permanece poco claro.⁶ Más aún, la HTA gestacional (a diferencia de la PE) podría asociarse con infección del tracto genital, hemorragia durante el embarazo y con antecedentes de cirugía del tracto genital.

Se sabe que la PE aumenta el riesgo de malos resultados perinatales, mayormente por su efecto reduciendo el peso al nacer, pero en éste y en otros estudios multicéntricos previos^{7,8}, la HTA gestacional no proteinúrica por sí misma puede aumentar el riesgo de muerte fetal, y morbimortalidad neonatal. Este es un alerta para los médicos que atienden a estas pacientes de la necesidad de un control estricto de las mismas.

Con respecto a la RCIU sin causa aparente, ésta se considera relacionada con una insuficiencia placentaria.⁹ En este punto, los autores reconocen las limitaciones que esta categorización supone, ya que por ejemplo el diagnóstico de tabaquismo se basó en la información brindada por las mismas pacientes y el del estado nutricional a su vez, se basó solamente en el Índice de Masa Corporal y la presencia de una anemia severa. Dado que en el trabajo original (no olvidemos que este es un análisis secundario de datos de un trabajo previo), no se investigó específicamente éste tema, no fueron investigados marcadores biológicos de insuficiencia placentaria, lo que hubiera contribuido a afinar el diagnóstico, excluyendo a aquellos recién nacidos “constitucionalmente pequeños” del grupo de RCIU. Sin embargo ellos consideran que la proporción de éstos debe haber sido baja ya que el grupo estudiado (percentilo <10^o) tuvo una morbimortalidad considerablemente mayor que el grupo control.

Con la PE se asociaban la diabetes, las enfermedades cardíacas y renales y la HTA crónica, pero esto no fue así para la RCIU. Esto que parecería contradecir la literatura, pero es sólo la consecuencia de excluir del análisis a los niños con Restricción de Crecimiento Intrauterino nacidos de madres con preeclampsia. Por lo tanto esas patologías contribuyen al riesgo de RCIU sólo a través de aumentar el riesgo de PE, pero no en forma primaria.

La RCIU relacionada con insuficiencia placentaria y la PE parecerían compartir en algunos casos la anomalía placentaria como una vía común.^{10, 11}

Recientemente, se han publicado estudios que han explorado un grupo de marcadores que podrían diferenciar estas dos condiciones: los niveles urinarios de Factor de Crecimiento Placentario (PIGF) se encontraron disminuidos 5 semanas antes del diagnóstico de PE, pero esa reducción no se observó en mujeres destinadas a tener un niño con RCIU.¹² Otro estudio que evaluó en este caso el ADN fetal circulante, mostró que se hallaba elevado en la PE, pero en niveles similares entre los controles y la RCIU.¹³ Por último, las mujeres con PE tienen un perfil diferente de los productos del complemento que aquellas que tienen fetos con RCIU.¹⁴ Sin embargo, aún son necesarias revisiones sistemáticas de estas evidencias para su cabal interpretación.

Los autores, en resumen, consideran que la preeclampsia y la hipertensión gestacional parecen ser enfermedades relacionadas, aumentando ambas el riesgo de morbilidad y mortalidad. Por el contrario, la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino.

Referencias:

1. Villar J, Ba'aqueel H, Piaggio G, Lumbiganon P, Belizan J, Farnot U, et al. WHO antenatal care randomized trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001;357:1551-64
2. Roberts J. Preeclampsia: a two stage disorder. In: Critchley H, Maclean A, Poston L, Walter J, editors. *Preeclampsia*. London:RCOG Press; 2003
3. Villar J, Say L, Gu" lmezoglu M, Merialdi M, Lindheimer M, Betran A, et al. Eclampsia and pre-eclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In: Critchley H, Maclean A, Poston L, Walter J, editors. *Preeclampsia*. London: RCOG Press; 2003. p. 189-207
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99
5. Villar J, Ba'aqueel H, Piaggio G, Lumbiganon P, Belizan J, Farnot U, et al. WHO antenatal care randomized trial for the evaluation of a new model of routine antenatal care. *Lancet* 2001;357:1551-64
6. Lain KY, Wilson JW, Crombleholme W, Ness RB, Roberts JM. Smoking during pregnancy is associated with alterations in markers of endothelial function. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1196-201
7. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun C, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:350-6
8. Steer P, Little M, Kold-Jensen T, Chapple J, Elliot P. Maternal blood pressure in pregnancy, birth weight and perinatal mortality in first birth: prospective study. *BMJ* 2004;329:1312-3.
9. Baschot A, Hecter K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatal* 2004;28:67-80
10. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, vanRooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-11

11. Di Paolo S, Volpe P, Grandaliano G, Stallone G, Schena A, Greco P, et al. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol* 2003;16:650-7
12. Levine RJ, Thadhani R, Qian C, Lam C, Lim KH, Yu KF, et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. *JAMA* 2005;293:77-85
13. Sekizawa A, Jimbo M, Saito H, Iwasaki M, Matsuoka R, Okai T, et al. Cell-free fetal DNA in the plasma of pregnant women with severe fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:480-4
14. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Tinnakom CH, Nien JK, et al. Preeclampsia and SGA differ in the maternal plasma complement split products profile. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12 (Suppl): 148 A