

Concentraciones aumentadas de PCR e IL6 y una menor vasodilatación mediada por flujo temprano en la gestación predicen el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo

Increased PRC and IL6 concentrations and lower early flow-mediated vasodilatation in gestation help predict the development of pregnancy-induced hypertension

RONALD GARCÍA, JOHANNA CELEDÓN, MIGUEL ALARCÓN,
CARLOS LUENGAS, FEDERICO SILVA, PATRICIO LÓPEZ-JARAMILLO •
BUCARAMANGA, SANTANDER

Resumen

Objetivo: el propósito de este estudio fue evaluar si concentraciones plasmáticas elevadas de marcadores inflamatorios y una función endotelial alterada preceden y están envueltas en el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo (HIE).

Métodos: doscientos veintiséis primigestantes menores de 25 años fueron incluidas antes de la semana 34 de gestación en un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se realizó evaluación basal de la vasodilatación mediada por flujo (VMF) en la arteria braquial utilizando un sistema de eco-doppler con transductor de 7.5 MHz (Aloka, vario-view SDD2200, Tokio, Japón). Adicionalmente, se determinaron las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva (PCR) y de interleucina 6 (IL-6) (IMMULITE 1000, DCP, Los Ángeles, CA) en 10 mujeres que desarrollaron HIE y en 20 controles pareados por edad materna y edad gestacional de ingreso al estudio.

Resultados: las mujeres que posteriormente desarrollaron HIE presentaron una menor VMF ($17.65\% \pm 9.33$ vs $24.81\% \pm 5.30$; $p < 0.01$), mayores concentraciones de PCR (3.6 ± 2.32 vs 1.99 ± 1.2 mg/L, $p = 0.02$) IL-6 (2.06 ± 0.55 pg/dL vs 1.64 ± 0.28 pg/dL, $p = 0.02$) y un mayor conteo leucocitario (11.7 ± 2.2 ($\times 10^6/L$) vs $8,1 \pm 1.9$ ($\times 10^6/L$), $p = 0.02$) en comparación con las embarazadas que permanecieron normotensas.

Conclusión: las gestantes que desarrollan HIE presentan desde temprano en el embarazo una VMF alterada, la cual se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios, alteraciones que preceden las manifestaciones clínicas o paraclínicas características de la enfermedad. Consideramos que la VMF y la determinación de marcadores inflamatorios pueden constituirse en un método útil en la detección temprana de riesgo para desarrollar HIE en nuestra población. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 92-99).

Palabras clave: hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia, endotelio, óxido nítrico, citoquinas, inflamación.

Abstract

Background: endothelial dysfunction has been involved in the development of pre-eclampsia. Recently, there has been an increasing interest in the role of infection-inflammation as a key factor of endothelial dysfunction. The purpose of this study was to investigate whether endothelial dysfunction

Dr. Ronald G. García G.: Coordinador Área Fisiología Autónoma Cardiovascular, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia (FCC); Lic. Johanna Celedón: Bacterióloga, Asistente de Investigación, Instituto de Investigaciones, FCC; Dr. Miguel A. Alarcón: Ginecoobstetra, Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander; Dr. Carlos Luengas: Cardiólogo, Director Departamento de Métodos Diagnósticos no Invasivos, FCC; Dr. Federico Silva: Neurólogo Clínico, Candidato a Maestría en Epidemiología, Subdirector Científico, Instituto de Investigaciones, FCC. Profesor, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Industrial de Santander; Dr. Patricio López-Jaramillo: PhD Director Instituto de Investigaciones, FCC. Bucaramanga, Santander

Apoyo Financiero: Este estudio fue realizado gracias al apoyo financiero de Colciencias a los proyectos código No. 1102-04-10185 y N. 6566-04-13113. Conflicto de Intereses: Ninguno.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo MD, PhD. Director Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155 A No. 23-58, El Bosque sector E. Floridablanca, Santander, Colombia Tel: 577-6396767 ext 331, 308, Fax: 577- 6392744 E-mail: jplopezj@fcv.org

Recibido: 08/06/05 Aprobado: 17/08/05

is associated with inflammation that precedes the clinical and biochemical manifestations of pregnancy induced hypertension (PIH).

Methods: two hundred and twenty six normotensive primigravidae pregnant women under 25 years of age, at 20-30 weeks of gestation, were included in a nested case-control study. Flow-mediated dilation in the brachial artery was measured using a 7.5MHz transducer (Aloka, vario-view SDD2200, Tokyo, Japan). Plasma concentrations of interleukin-6 and C-reactive protein were determined (IMMULITE 1000, DPC, Los Angeles, CA).

Results: ten women developed PIH and 216 remained normotensive. Twenty 20 normal pregnant women were selected as matched controls. The women who subsequently developed PIH had lower flow-mediated dilation (17.65% [SD 9.33] vs 24.81% [SD 5.30]; $p=0.01$), and higher plasma concentrations of C-reactive protein (3.6 ± 2.32 mg/dL vs 1.99 ± 1.2 mg/dL, $p=0.02$), interleukin-6 (2.06 ± 0.55 pg/dL vs 1.64 ± 0.28 pg/dL, $p=0.02$) and leukocyte counts (11.7 ± 2.2 ($\times 10^6/L$) vs 8.1 ± 1.9 ($\times 10^6/L$), $p=0.02$).

Conclusions: maternal endothelial dysfunction associated with inflammation is present in early stages of gestation in women who subsequently develop PIH. This impairment occurs before the onset of clinical symptoms and laboratory alterations. Flow mediated dilation and inflammatory markers can be useful methods to screen women at risk of developing PIH. (*Acta Med Colomb* 2005; 30: 92-99)

Key words: pregnancy induced hypertension, pre-eclampsia, endothelium, nitric oxide, cytokines, inflammation.

Introducción

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) incluyendo a la preeclampsia (PE) y la hipertensión gestacional (HG) es la principal causa de morbilidad y mortalidad materna y perinatal, parto prematuro y bajo peso al nacer en los países en vías de desarrollo (1). A pesar de su importancia en términos de salud pública, aún no se conoce con claridad la etiopatología de la enfermedad (2).

El embarazo normal se asocia con cambios hemodinámicos, caracterizados por un incremento gradual en el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca y una disminución de la resistencia vascular sistémica (3, 4). El óxido nítrico (NO), una sustancia vasodilatadora producida por el endotelio vascular a partir del aminoácido L-arginina por la acción de la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS), es el responsable de estos cambios hemodinámicos (5). La PE se asocia a mayor resistencia en el flujo uteroplacentario y vasoconstricción generalizadas, relacionadas con alteraciones en la vía L-arginina-NO-GMP cíclico (6-10).

Recientemente se ha prestado gran atención a la relación infección-inflamación como factor clave en la disfunción endotelial en mujeres de los países en vías de desarrollo (11). Valores elevados de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva (PCR) ultrasensible han sido reportados en mujeres con PE (12,13). Además, el tratamiento de infecciones subclínicas ha llevado a mejoría de la función endotelial y a una disminución dramática en la incidencia de la HIE (14).

La vasodilatación mediada por flujo (VMF), una prueba no invasiva que emplea eco-doppler es de las pruebas más utilizadas para valorar la función endotelial mediante la evaluación de la capacidad del endotelio para liberar NO en respuesta al estrés de rozamiento (15). Esta prueba fue validada recientemente en la población colombiana (16, 17) y ha sido exitosamente utilizada para evaluar el impac-

to que sobre la función endotelial ejerce la terapia estrogénica sustitutiva en mujeres colombianas (18). Estudios en mujeres embarazadas han mostrado un incremento en la VMF a partir del primer trimestre de gestación hasta el final del embarazo (19-21), mientras que por el contrario, mujeres con PE presentan una respuesta vasodilatadora disminuida (22-26). Sin embargo, la mayoría de estudios realizados en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (HIE) o PE no han permitido diferenciar si la disfunción endotelial es causa o consecuencia de la enfermedad, o si existen factores que precipiten este daño endotelial con el subsecuente desarrollo de HIE y PE.

El propósito de este estudio fue averiguar si una respuesta alterada de la VMF se encuentra asociada a un estado inflamatorio y si esta alteración precede la aparición de los signos clínicos y paraclínicos de la HIE.

Pacientes y métodos

Participantes

Doscientas veintiséis mujeres menores de 25 años, primigestantes, con edad gestacional menor de 34 semanas fueron reclutadas en la cohorte inicial durante el período de marzo del 2001 a enero de 2004. Al ingreso todas las pacientes fueron sanas, no se encontraban recibiendo ninguna medicación, presentaron cifras normales de tensión arterial y tuvieron un crecimiento fetal adecuado para la edad gestacional. Las pacientes fueron reclutadas en las visitas prenatales realizadas en los centros médicos del área metropolitana de Bucaramanga, Colombia. La edad gestacional se calculó a partir de la última fecha de menstruación y se corroboró con una ecografía realizada en el primer trimestre del embarazo.

Adicionalmente se seleccionaron 34 mujeres no embarazadas, menores de 25 años, normotensas, que no estuvie-

ran recibiendo anticoncepción hormonal y que residieran en el área metropolitana de Bucaramanga.

Los criterios de exclusión para mujeres gestantes y no embarazadas fueron: antecedentes personal o familiar de enfermedad cardiovascular, infección sistémica, cirugía o trauma mayor recientes, diabetes mellitus u otra enfermedad endocrinológica conocida y cáncer de cualquier etiología.

Antes de la realización de cualquier procedimiento del estudio, todas las participantes firmaron un consentimiento informado, el cual fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia.

Seguimiento

Las pacientes fueron seguidas telefónicamente durante el embarazo hasta la presentación de parto y/o el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo. Se revisaron los registros clínicos en la institución de salud en la cual se presentó el desenlace y se corroboró el diagnóstico de HIE por un médico ginecoobstetra. Los resultados de VMF y marcadores inflamatorios no estuvieron disponibles para el médico ginecoobstetra evaluador ni para las pacientes participantes hasta después de la presentación del desenlace.

Se estableció el diagnóstico de PE o HG según las recomendaciones propuestas por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (27). Brevemente, la PE cursa con elevación de las cifras de tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg asociada a proteinuria significativa (≥ 300 mg en 24 horas) después de la semana 20 de gestación. El diagnóstico de HG se definió como elevación de la presión arterial $\geq 140/90$ mmHg después de la semana 20 de gestación, sin proteinuria concomitante. Para realizar el diagnóstico de PE o HG se requirió la obtención de cifras elevadas de presión arterial por lo menos en dos ocasiones, separadas cada una por un tiempo mínimo de cuatro horas.

Estudio de casos y controles anidado en la cohorte

Diez mujeres embarazadas (4.4 %) desarrollaron HIE de las cuales cuatro fueron PE. Con estas mujeres se desarrolló un estudio de casos y controles anidado dentro de la cohorte. De las 216 mujeres gestantes restantes se seleccionaron dos controles por cada caso, pareados por edad gestacional y edad materna al momento de la realización de las determinaciones bioquímicas y de la función vascular. Se realizó análisis de las diferencias de las variables en estudio para estos dos grupos de pacientes.

Vasodilatación mediada por flujo

La VMF de la arteria braquial se realizó según las recomendaciones del International Brachial Artery Reactivity Task Force (28). Todas las mediciones se realizaron en el servicio de métodos diagnósticos no invasivos de la Fundación Cardiovascular de Colombia, en un cuarto con temperatura controlada (24°C) entre las 7 y 10 a.m.,

con un periodo de ayuno de por lo menos 10 horas por parte de las participantes. Se realizó el estudio con las participantes en posición supina, en reposo, con el brazo izquierdo inmovilizado confortablemente en posición extendida para permitir la visualización de la arteria braquial. El diámetro de la arteria braquial y la velocidad del flujo sanguíneo se obtuvieron utilizando un sistema de ultrasonido con un transductor lineal de 7.5-MHZ (Aloka, vario-view SDD2200, Tokio, Japón) localizado entre 4 a 10 cm por encima de la fosa antecubital. Se obtuvo una medición del diámetro de la arteria braquial, así como de la velocidad de flujo sanguíneo basal mediante doppler pulsátil a un ángulo de 70° en relación con la arteria. Posteriormente un esfigmomanómetro localizado en la parte proximal del brazo se insufló hasta una presión de 300 mmHg durante un periodo de cinco minutos para inducir hiperemia reactiva. Durante el procedimiento se marco el sitio de posición del transductor, el cual fue cuidadosamente mantenido en la misma posición. Posteriormente el esfigmomanómetro se desinfló y se grabó la señal durante los 15 segundos siguientes para calcular la hiperemia reactiva. La medición del diámetro de la arteria braquial poshiperemia se realizó un minuto después de desinflado el esfigmomanómetro. Los diámetros obtenidos fueron medidos desde la interfase lumen-íntima anterior a la posterior durante tres ciclos cardiacos. Las mediciones fueron efectuadas al final de la diástole, coincidiendo con la onda R en el registro electrocardiográfico simultáneo.

La VMF fue calculada como el porcentaje de cambio en el diámetro de la arteria poshiperemia comparado con el estado basal, mediante la siguiente fórmula: (diámetro posthiperemia-diámetro basal / diámetro basal x 100).

El flujo de la arteria se calculó para cada estudio multiplicando la integral tiempo-velocidad (corregida para el ángulo) por la frecuencia cardiaca y el área del vaso. La velocidad de flujo fue obtenida del centro del vaso. La hiperemia reactiva se calculó de la siguiente manera: [(flujo sanguíneo 15 seg después de desinflado el esfigmomanómetro-flujo sanguíneo en reposo)/flujo sanguíneo en reposo] x 100.

La determinación de VMF en nuestra institución ha mostrado ser una técnica reproducible y de alta precisión, (coeficiente de correlación de Lin de 0.88) (variabilidad interobservador -0.30%, límites de concordancia: -4.48 a 3.87) (16). Todas las imágenes obtenidas fueron grabadas en cintas VHS para su lectura posterior. Las grabaciones fueron evaluadas posteriormente por dos evaluadores independientes y ciegos al estado de la paciente. Se encontró un coeficiente de correlación de 0.85 para estas lecturas y se utilizó el promedio de las dos observaciones para los análisis posteriores.

Determinaciones bioquímicas

Al momento de ingreso de cada participante fue recolectada una muestra de 10 ml de sangre venosa en estado de

ayuno. El plasma fue separado por centrifugación durante 15 minutos y se fraccionó en alícuotas que fueron almacenadas a una temperatura de -70°C para su posterior uso. Una alícuota de sangre completa se usó para determinación de hematocrito, hemoglobina, plaquetas y conteo leucocitario en todas las participantes (Baker System 9120 AX, Biochem Immunosystem, USA). Posteriormente en las 10 mujeres que desarrollaron HIE y en las 20 gestantes normotensas seleccionadas como controles se analizaron las muestras almacenadas y se determinaron las concentraciones de PCR e interleucina 6 (IL6) (IMMULITE 1000, DCP, Los Ángeles, CA).

Análisis estadístico

Los datos descriptivos están expresados como promedio \pm DE. Se usó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad de los datos continuos. Para las comparaciones entre los dos grupos, se evaluaron las diferencias entre variables continuas de distribución normal con la prueba t de Student y para aquellas de distribución anormal con la prueba de Wilcoxon rank-sum. La prueba de Chi-square y la prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de cinco) fueron utilizadas para analizar diferencias entre variables categóricas. Se consideró una diferencia significativa cuando se obtuvo una $p < 0.05$.

Se utilizó análisis de varianza de una vía cuando se compararon múltiples grupos. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el software Stata 8.0 (Stata Corp, 2003, USA).

Resultados

Doscientas sesenta mujeres fueron incluidas dentro del estudio, 226 mujeres embarazadas, primigestantes menores de 25 años y 34 mujeres jóvenes no embarazadas que no estaban recibiendo anticoncepción hormonal. Al ingreso todas presentaron una tensión arterial sistólica menor de 140 mmHg y una tensión arterial diastólica menor de 90 mmHg. Las determinaciones de VMF fueron toleradas y obtenidas satisfactoriamente en todas las participantes.

La edad promedio de las 226 mujeres embarazadas fue de 19.5 ± 2.5 años y la de las 34 no embarazadas de 20.5 ± 2.7 años ($p = 0.07$). El 7.87% de estas mujeres tenía antecedente materno de preeclampsia, el 31.02% antecedente familiar de hipertensión arterial y el 18% antecedente familiar de diabetes mellitus tipo 2. Para el análisis de la VMF en las embarazadas normales, se excluyó a las 10 pacientes (4.4%) que desarrollaron HIE. En las 216 embarazadas normotensas restantes se observó un incremento progresivo de la frecuencia cardíaca desde el primer hasta el tercer trimestre de embarazo, comparada con la observada en el grupo de mujeres no embarazadas, aunque esta diferencia alcanzó significancia estadística únicamente en el segundo y tercer trimestres ($p < 0.01$) (Tabla 1). Al contrario, la presión arterial sistólica presentó disminución en el primer trimestre y una disminución significativa durante el tercer trimestre en com-

Tabla 1. Características clínicas de las 250 participantes normotensas de acuerdo a su estado gestacional.

	No embarazadas (n=34)	Primer trimestre (n=28)	Segundo trimestre (n=98)	Tercer trimestre (n=90)
Edad (años)	20.5 ± 2.97	20.2 ± 3.28	19.4 ± 2.79	19.5 ± 2.77
Edad gestacional (semanas) [†]	—	11.0 ± 1.99	21.1 ± 3.53	29.9 ± 2.37
FC (lpm)	69 ± 10.33	73 ± 9.18	$75 \pm 9.01^*$	$80 \pm 12.00^*$
PAS (mmHg)	105 ± 11.53	101 ± 10.95	109 ± 10.2	$99 \pm 11.30^*$
PAD (mmHg)	59 ± 12.06	64 ± 6.93	62 ± 8.10	64 ± 9.37

Datos expresados como promedio \pm desviación estándar. FC, frecuencia cardíaca, PAS, presión arterial sistólica, PAD, presión arterial diastólica. * $P < 0.01$, grupo de embarazadas vs no embarazadas. [†] Edad gestacional al ingreso.

paración con los valores de las mujeres no embarazadas (Tabla 1).

En el estudio de vasodilatación mediada por flujo se encontró un aumento progresivo del diámetro basal de la arteria braquial a lo largo del embarazo, y se halló significancia estadística en los últimos dos trimestres y un incremento del 9% del diámetro arterial en el tercer trimestre en comparación con las no embarazadas ($p < 0.001$) (Tabla 2). De igual manera se observó un incremento gradual en el flujo sanguíneo basal, con una tendencia similar a la del diámetro arterial basal, con diferencia significativa desde el primer trimestre de embarazo y un incremento del 46% hacia el final del embarazo en relación con las no embarazadas (Tabla 2). Los valores de hiperemia reactiva no mostraron un patrón identificable durante el embarazo, inicialmente la hiperemia reactiva aumentó en el primer trimestre con relación a las no gestantes, para luego disminuir en el segundo trimestre y nuevamente aumentar en el tercer trimestre. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los grupos.

La VMF en las mujeres no embarazadas fue de $15.1 \pm 7.1\%$, porcentaje de cambio menor al encontrado en las mujeres embarazadas desde el primer trimestre de la gestación (Figura 1). La VMF alcanzó un valor máximo en el segundo trimestre siendo un 39% mayor que la calculada para el grupo de mujeres no embarazadas, observándose después una leve disminución en el tercer trimestre. Se

Tabla 2. Datos de vasodilatación mediada por flujo de la arteria braquial en las 250 participantes normotensas de acuerdo a su estado gestacional.

	No embarazadas (n=34)	Primer trimestre (n=28)	Segundo trimestre (n=98)	Tercer trimestre (n=90)
Diámetro arteria braquial (mm)	2.33 ± 0.28	2.38 ± 0.26	$2.46 \pm 2.79^*$	$2.54 \pm 0.38^*$
Flujo basal (ml/min)	52.4 ± 8.5	$73.4 \pm 11.1^*$	$77.2 \pm 19.9^*$	$76.1 \pm 23.1^*$
Hiperemia reactiva (%)	109 ± 44	119 ± 50	108 ± 54	114 ± 68
VMF (%)	15.1 ± 7.1	17.4 ± 4.1	$21.0 \pm 5.4^*$	$20.7 \pm 7.7^*$

Datos expresados como promedio \pm desviación estándar. VMF, vasodilatación mediada por flujo. * $P < 0.001$, grupo de embarazadas vs no embarazadas (t de Student).

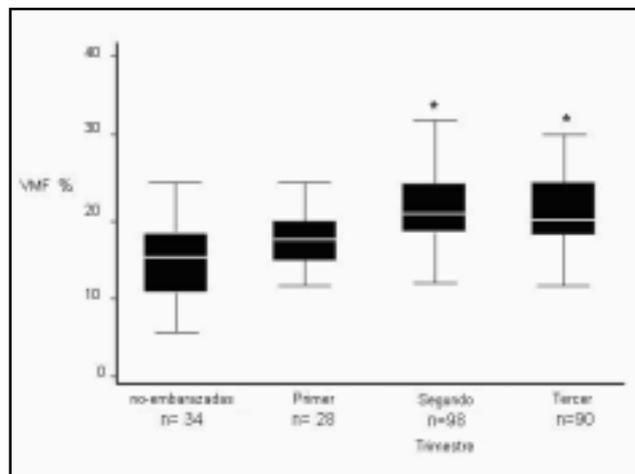


Figura 1. Vasodilatación mediada por flujo (VMF) de las 250 mujeres participantes del estudio que permanecieron normotensas, de acuerdo al estado gestacional. La VMF estuvo significativamente aumentada en el segundo y tercer trimestre del embarazo en comparación con la VMF de participantes no embarazadas (* $p=0.001$).

halló significancia estadística entre los porcentajes de cambio encontrados en el segundo y tercer trimestres y las mujeres no embarazadas (Tabla 2). Una relación inversa entre el diámetro basal de la arteria braquial y la VMF fue encontrada en la totalidad de la cohorte ($r=-0.36$, $p<0.01$).

Estudio de casos y controles anidado en la cohorte

De las 226 mujeres embarazadas incluidas, 10 desarrollaron HIE (4.4%) de las cuales cuatro tuvieron PE y seis HG. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de las mujeres con HIE y sus controles normotensas. Las edades materna y gestacional fueron comparables entre los dos grupos. La presión arterial sistólica al ingreso al estudio, aunque se encontraban en rangos normales, fue significativamente más alta entre las mujeres que posteriormente desarrollaron HIE (115 ± 32.0 mmHg vs 98 ± 12.3 mmHg, $p=0.03$). Las mujeres que desarrollaron HIE presentaron una edad gestacional significativamente menor al momento del parto y un menor peso de los recién nacidos, comparado con el grupo de mujeres que permanecieron normotensas (Tabla 3). Se observó una mayor incidencia de parto por cesárea entre las mujeres con HIE que entre aquellas normotensas (70% vs 30%, $p=0.05$).

Las pacientes que desarrollaron HIE presentaron al ingreso un mayor diámetro arterial basal comparado con las normotensas (Tabla 4). La vasodilatación mediada por flujo se encontró significativamente disminuida en aquellas pacientes que posteriormente desarrollaron HIE (Figura 2). No se encontraron diferencias en los valores de flujo basal e hiperemia reactiva entre los dos grupos. Las concentraciones plasmáticas de PCR estuvieron significativamente más elevadas en las mujeres que posteriormente desarrollaron HIE comparadas con las pacientes que permanecieron normotensas (3.6 ± 2.32 vs 1.99 ± 1.2 mg/L, $p=0.02$). De igual

Tabla 3. Características clínicas y desenlace obstétrico en las mujeres que desarrollaron HIE ($n=10$) vs controles pareadas que permanecieron normotensas ($n=20$)

	Embarazadas normotensas ($n=20$)	HIE ($n=10$)	Valor p
Características basales			
Edad (años)	18.2 ± 2.73	18.8 ± 2.79	0.42
Edad gestacional	21.4 ± 7.51	21.5 ± 7.72	0.49
FC (lpm)	75 ± 8.69	78 ± 9.83	0.46
PAS (mmHg)	98 ± 12.37	115 ± 32.07	0.03
PAD (mmHg)	64 ± 8.74	70 ± 16.94	0.31
Características en el parto			
Edad gestacional	38.8 ± 1.20	37.3 ± 3.27	0.03
PAS (mmHg)	118 ± 13.92	147 ± 7.56	0.00001
PAD (mmHg)	73 ± 8.90	87 ± 8.74	0.0008
Peso recién nacido (g)	3163 ± 427	2794 ± 914	0.05
Tasa de parto por cesárea (%)*	6/20 (30%)	7/10 (70%)	0.05
Datos expresados como promedio \pm desviación estándar. HIE, hipertensión inducida por el embarazo, FC, frecuencia cardíaca, PAS, presión arterial sistólica, PAD, presión arterial diastólica. * Datos expresados como número (%).			

Tabla 4. Vasodilatación mediada por flujo en las mujeres que desarrollaron HIE ($n=10$) vs. controles pareadas que permanecieron normotensas ($n=20$).

	Embarazadas normotensas ($n=20$)	HIE ($n=10$)	Valor p
Diámetro arterial (mm)	2.26 ± 0.22	2.58 ± 0.48	0.01
Flujo basal (ml/min)	71.5 ± 16.0	74.9 ± 26.6	0.33
Hiperemia reactiva (%)	137 ± 73	110 ± 71	0.33
VMF (%)	24.8 ± 5.3	17.6 ± 11.6	0.01
Datos expresados como promedio \pm desviación estándar. VMF, Vasodilatación mediada por flujo, HIE, hipertensión inducida por el embarazo.			

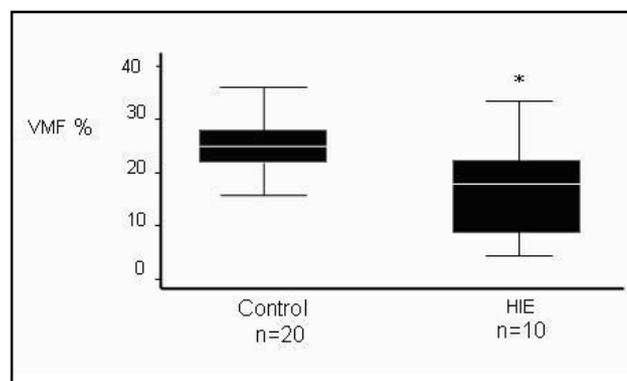


Figura 2. Vasodilatación mediada por flujo en las mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron HIE vs controles embarazadas normotensas. (* $p=0.01$). HIE, hipertensión inducida por el embarazo.

forma las concentraciones de IL-6 se encontraron más altas en las embarazadas con HIE (2.06 ± 0.55 pg/dL vs 1.64 ± 0.28 pg/dL, $p=0.02$). El conteo de leucocitos (11.7 ± 2.2 ($\times 10^6/L$) vs $8,1\pm 1.9$ ($\times 10^6/L$), $p=0.02$) y de neutrófilos (8.9 ± 1.5 vs 5.9 ± 1.8 ($\times 10^6/L$), $p=0.01$) fueron significativamente mayores en las mujeres con HIE (Figura 3).

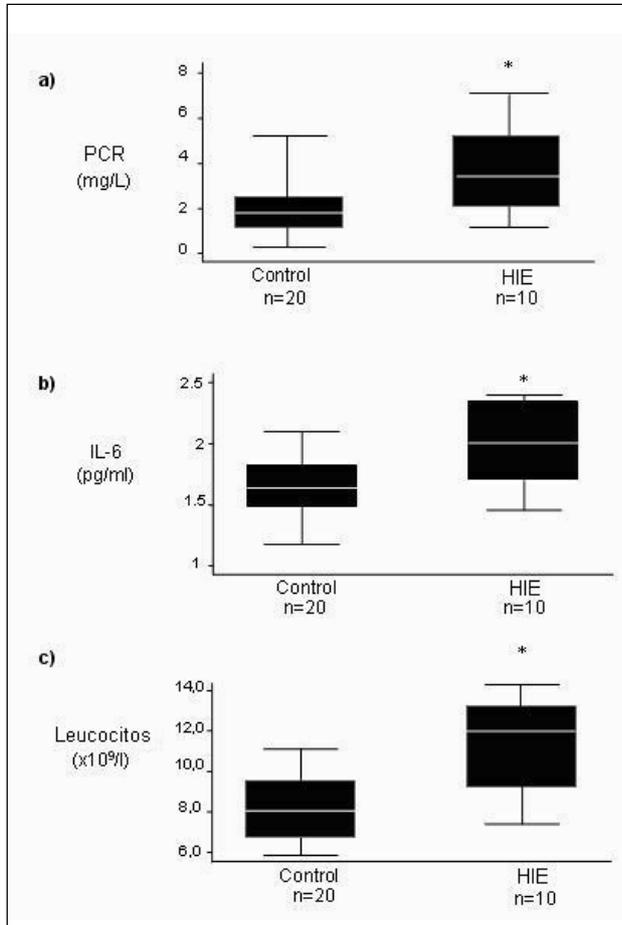


Figura 3. Concentraciones de PCR (a) e IL-6 (b) y conteo leucocitario (c) en las mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron HIE vs controles embarazadas normotensas. ($p=0.02$). HIE, hipertensión inducida por el embarazo.

Discusión

Durante el embarazo existen cambios hemodinámicos fisiológicos caracterizados por una caída de la resistencia vascular sistémica y reducción en la presión arterial a pesar de un incremento en el gasto cardíaco (4). Estos cambios se encuentran relacionados con una mayor producción de NO durante la gestación (6). En un estudio realizado por Cockell y Poston (29) en pequeñas arterias subcutáneas de mujeres embarazadas se encontró una mayor relajación vascular asociada al flujo, la cual pudo ser bloqueada por un inhibidor de la eNOS, la N^w-nitro-L-arginina, resultados que sustentan la propuesta de que el NO es el vasodilatador que participa en la disminución de la resistencia vascular en el embarazo. Previamente nosotros propusimos (30) que el incremento del flujo sanguíneo en la gestación lleva a un incremento del estrés de rozamiento y por consiguiente a una mayor liberación de NO y un mayor diámetro arterial. El presente estudio demostró un aumento progresivo del diámetro de la arteria braquial a lo largo del embarazo que alcanzó significancia estadística a partir del segundo trimestre, resultados que confirman estudios previos (20, 21). Este aumento del diámetro arterial podría explicarse por el

estímulo continuo del estrés de rozamiento ocasionado por un flujo sanguíneo aumentado que lleva a mayor producción de NO (5). En soporte de esta propuesta encontramos un aumento del 46% en el flujo arterial basal desde el primer trimestre y a lo largo de todo el embarazo en relación con los valores encontrados en las mujeres no embarazadas. La VMF aumentó progresivamente a través del embarazo haciéndose significativa a partir del segundo trimestre. Los porcentajes de VMF observados en nuestro estudio son más altos que los reportados en otros estudios en mujeres embarazadas (19-26). Estas diferencias pueden estar dadas por el uso de transductores con distinta frecuencia, por la determinación de la VMF a partir de diferentes marcadores anatómicos en la arteria braquial tales como mediciones a partir de la línea M (interfase media-adventicia) o de las líneas A o B (interfase íntima-lumen) o por la colocación del esfigmomanómetro en diferentes posiciones (brazo o antebrazo).

Sin embargo, esta diferencia podría relacionarse con el promedio de edad de nuestra población estudiada (19.5 años) la cual es marcadamente menor a la reportada en los estudios anteriores. En estudios previos realizados en nuestra población demostramos que la VMF es dependiente y tiene una correlación negativa con la edad (16). También podría explicarse por el menor diámetro basal del segmento de la arteria braquial en la que se realizó el estudio el cual tuvo un promedio de 2.4 cm, que es aproximadamente 30% menor que el reportado para otras poblaciones de mujeres embarazadas normotensas (20, 21). La VMF tiene una correlación inversa con el diámetro basal de la arteria examinada; así, en arterias con un diámetro menor se obtienen mayores valores de VMF. Esta diferencia probablemente está relacionada con los diferentes límites anatómicos usados en el estudio. Independientemente de estas diferencias, nuestro estudio realizado en el mayor número de mujeres hasta el momento reportado, confirma que la gestación cursa con un incremento en la VMF, debido a la mayor producción de NO que ocurre en el embarazo normal (6, 31).

Se ha propuesto que la HIE cursa con alteración en la función endotelial (32). Varios estudios *ex vivo* han reportado una función vasodilatadora dependiente de endotelio disminuida en mujeres con PE (33). Estudios previos han reportado que la VMF de la arteria braquial está disminuida en mujeres con diagnóstico de PE (22-24). Estos estudios se realizaron durante la fase clínica de la enfermedad, por lo que no se pudo establecer si la disfunción endotelial es causa o consecuencia del trastorno. Recientemente fueron publicados dos estudios en los que se demostró que una VMF alterada temprano en la gestación predice el desarrollo posterior de PE (25, 26). Nuestro estudio confirma estas observaciones y demuestra que la VMF está alterada en pacientes jóvenes primigestantes menores de 25 años las cuales, a diferencia de los dos estudios referidos, no presentaban ninguna condición clínica o laboratorial concomi-

tante que podría intervenir con la VMF. Por tanto podemos afirmar que una alteración de la función endotelial temprano en el embarazo precede las manifestaciones clínicas y paraclínicas de la HIE. En nuestro estudio la VMF estuvo disminuida en un 40% en comparación con las embarazadas normales y sugiere que la alteración endotelial puede ser el factor precipitante de la HIE y no una consecuencia de la enfermedad. Además, al momento del ingreso el grupo de mujeres que desarrollaron HIE presentaron una mayor presión arterial sistólica, lo que sugiere la presencia de vasoconstricción temprana, la que posteriormente se asoció a hipertensión y proteinuria. Dado que la VMF es dependiente de la liberación de NO, podemos asumir que las mujeres que posteriormente desarrollan HIE presentan desde fases tempranas, una alteración en la función del NO, dada por una producción disminuida o una inactivación aumentada de esta sustancia.

Savidou et al (25) demostraron una relación entre la menor VMF en las mujeres con HIE y mayores concentraciones de dimetil arginina asimétrica (ADMA) y propusieron que la disfunción endotelial se debía al aumento del inhibidor endógeno de la síntesis de NO. Sin embargo, en la población colombiana, en un estudio que incluyó el mayor número de mujeres con HIE hasta el momento estudiadas, nosotros no encontramos ninguna diferencia en las concentraciones plasmáticas de ADMA entre las embarazadas normales y aquellas con PE, por lo que, al menos en nuestras gestantes, este mecanismo que explicaría la menor producción de NO es poco probable (34). Alternativamente hemos propuesto que la disfunción endotelial que se observa en la HIE puede estar relacionada con la presencia de infecciones urinarias y vaginales subclínicas que llevan a un estado inflamatorio crónico que cursa con elevadas concentraciones de citoquinas proinflamatorias y PCR, los cuales alteran tanto la producción de NO como también aumentan su degradación (11). Esta propuesta se basó en estudios realizados en mujeres andinas en las que observamos que las embarazadas con PE presentaban concentraciones elevadas de PCR, IL6 e factor de necrosis tumoral (TNF) asociado a un mayor conteo leucocitario durante el tercer trimestre del embarazo en comparación con gestantes normales (12).

Existe gran cantidad de evidencia que demuestra que la presencia de niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y de PCR altera la función endotelial y la expresión de la ENOS (35). En células endoteliales cultivadas la incubación con TNF en concentraciones similares a las encontradas en procesos inflamatorios lleva a una rápida (ocho horas) desaparición de la proteína ENOS así como de su actividad enzimática (35). Bhagat et al (36) encontraron que en venas de la mano en humanos, una corta exposición (1h) a TNF- α altera la respuesta dilatadora a la infusión de bradicinina durante varias horas, efecto que se prolonga cuando se adiciona interleucina-1B e interleucina-6. De igual forma Hingorani et al (37) evi-

denciaron que la inflamación aguda alteraba la dilatación dependiente de endotelio en arterias de resistencia y conductancia en humanos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio que mostraron concentraciones elevadas de PCR e IL-6 y conteo aumentado de leucocitos y neutrófilos en fases tempranas de la gestación en mujeres embarazadas con VMF disminuida que posteriormente desarrollaron HIE, soportan nuestra propuesta inicial que la disfunción endotelial que precede a las manifestaciones clínicas de la HIE se relaciona con un estado inflamatorio. Además, recientemente han sido publicados estudios mostrando que niveles elevados de PCR son predictores de PE (38, 39) y que un valor de PCR mayor a 3.5 mg/L se asocia a un mayor riesgo de presentar PE, datos que concuerdan con lo encontrado en las mujeres de nuestro estudio, en las cuales reportamos una concentración de PCR de 3.66 mg/L en aquellas que desarrollaron HIE. La importancia de la inflamación y de la disfunción endotelial en las fases tempranas de la gestación parece ser tan relevante que ya existen diferencias a pesar de que en el presente estudio se analizan solamente los 10 casos que desarrollaron de HIE versus 20 controles gestantes normales, obtenidos de una cohorte de 226 mujeres seguidas durante un periodo de tres años.

El estímulo desencadenante de la elevación de los factores inflamatorios no está aún totalmente determinado. El conteo alto de leucocitos y neutrófilos en las mujeres que desarrollaron HIE, sugieren un origen infeccioso el cual no es posible confirmarlo, pues en el presente estudio no profundizamos en la búsqueda de infecciones subclínicas. Sin embargo, datos obtenidos del programa de valoración de riesgo biopsicosocial para la prevención del desarrollo de la HIE en la región occidental de Colombia, que incluyó el tamizaje y tratamiento temprano de infecciones subclínicas en más de 15.000 mujeres gestantes con alto riesgo de HIE, demostraron una reducción del 64% en la incidencia de PE (11).

En conclusión los resultados del presente estudio demuestran que la VMF está aumentada en las mujeres gestantes confirmando la visión de que las adaptaciones hemodinámicas del embarazo se deben a una mayor producción de NO y soportan la propuesta de que las gestantes que desarrollan HIE presentan desde temprano en el embarazo una VMF alterada, la cual se asocia a niveles elevados de marcadores inflamatorios, alteraciones que preceden las manifestaciones clínicas o paraclínicas características de la enfermedad. Consideramos que la VMF y la determinación de marcadores inflamatorios pueden constituirse en un método útil en la detección temprana de riesgo para desarrollar HIE en nuestra población.

Agradecimientos

Agradecemos la valiosa colaboración de la enfermera jefe Cristina Villamizar del Departamento de Métodos Diagnósticos no Invasivos de la Fundación Cardiovascular de Colombia, por la realización de las vasodilataciones mediadas por flujo analizadas en este estudio.

Referencias

1. **Lopez-Jaramillo P, Garcia RG, Lopez M.** Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; **23**:1121-29.
2. **Roberts JM, Cooper DW.** Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; **357**:53-6.
3. **Phippard AF, Horvath JS, Glynn EM, Garner MG, Fletcher PJ, Duggin GG, et al.** Circulatory adaptation to pregnancy: serial studies on haemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon. *J Hypertens* 1986; **4**:773-9.
4. **Robson SC, Hunter S, Boys RJ, Dunlop W.** Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; **256**:H1060-5.
5. **Lopez-Jaramillo P, Teran E, Moncada S.** Calcium supplementation prevents pregnancy-induced hypertension by increasing the production of vascular nitric oxide. *Med Hypotheses* 1995; **45**:68-72.
6. **López-Jaramillo P, Narváez M, Calle A, Rivera J, Jacome P, Ruano C, et al.** Cyclic guanosine 3', 5' monophosphate concentrations in preeclampsia: effects of hydralazine. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103**:33-8.
7. **Conrad KP, Kerchner LJ, Mosher MD.** Plasma and 24-h NO(x) and cGMP during normal pregnancy and preeclampsia in women on a reduced NO(x) diet. *Am J Physiol* 1999; **277**:F48-F57.
8. **López-Jaramillo P.** Calcium, Nitric Oxide, and Preeclampsia. *Seminars in Perinatology* 2000; **24**:33-6.
9. **López-Jaramillo P, Terán E, Ringqvist A, Moya W, Rivera J, Berrazueta JR.** Oxidised low-density lipoproteins and nitric oxide during normal pregnancy and preeclampsia. En: *Moncada S, Toda N, Maeda H, Higgs EA, eds. Biology of Nitric Oxide Part 6.* Portland Press: London, UK. 1998. pp. 322.
10. **Kossenjans W, Eis A, Sahay R, Brockman D, Myatt L.** Role of peroxynitrite in altered fetal-placental vascular reactivity in diabetes or preeclampsia. *Am J Physiol* 2000; **278**:H311-9.
11. **Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P.** Is infection a major risk factor for preeclampsia?. *Med Hypotheses* 2001; **57**:393-7.
12. **Terán E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P.** Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; **75**:243-9.
13. **Williams MA, Farrand A, Mittendorf R, Sorensen TK, Zingheim RW, O'Reily GC, et al.** Maternal second trimester serum tumor necrosis factor- α -soluble receptor p55 (sTNFp55) and subsequent risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 1999; **149**:323-9.
14. **Herrera JA, López-Jaramillo P, Shahabuddin AKM, Faisal M, Ersheng G, Wei Y, et al.** Efectos de la suplementación oral con calcio y ácido linoleico conjugado en primigravidas de alto riesgo. *Colomb Med* 2004; **35**:31-7.
15. **Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al.** Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; **340**:1111-5.
16. **Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, López-Jaramillo P.** Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation (CANDEV). Normal values and Factors associated. *Endothelium* 2001; **8**:157-66.
17. **Silva S, Villamizar C, Villamizar N, Silva F, Luengas C, Casas JP, et al.** Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium mediated vasodilation (CANDEV) II. Does location of the occlusion device affects the accuracy of the diagnosis?. *Endothelium* 2005; **12**. In Press.
18. **López-Jaramillo P, Díaz LA, Pardo A, Parra G, Jaimes H, Chaudhuri G.** Estrogen therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow mediated vasodilation only in younger women. *Fertil Steril* 2004; **82**:1550-5.
19. **Yoshida A, Nakao S, Kobayashi M, Kobayashi H.** Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilation with 30-MHZ transducer in pregnant women. *Hypertension* 1998; **31**:1200-1.
20. **Dorup I, Skajaa K, Sorensen K.** Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium-dependent flow mediated vasodilation. *Am J Physiol* 1999; **276**:H821-5.
21. **Savvidou M, Kametas N, Donald A, Nicolaides K.** Non-invasive assessment of endothelial function in normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; **15**:502-7.
22. **Yoshida A, Nakao S, Kobayashi M, Kobayashi H.** Flow-mediated vasodilation and plasma fibronectin levels in preeclampsia. *Hypertension* 2000; **36**:400-4.
23. **Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS.** Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA* 2001; **285**:1607-12.
24. **Takata M, Nakatsuka M, Kudo T.** Differential blood flow in uterine, ophthalmic, and brachial arteries of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2002; **100**:931-9.
25. **Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH.** Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003; **361**:1511-7.
26. **Takase B, Goto T, Hamabe A, Uehata A, Kuroda K, Satomura K, et al.** Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 2003; **17**:697-704.
27. **Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al.** Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**:S1-S22.
28. **Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al.** Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**:257-65.
29. **Cockell AP, Poston L.** Flow mediated vasodilation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension* 1997; **30**:247-51.
30. **Lopez-Jaramillo P, de Felix M.** Prevention of toxemia of pregnancy in Ecuadorian Andean women: experience with dietary calcium supplementation. *Bull Pan Am Health Organ* 1991; **25**:109-17.
31. **Lopez-Jaramillo P.** Prevention of preeclampsia with calcium supplementation and its relation with the L-arginine: nitric oxide pathway. *Braz J Med Biol Res* 1996; **29**:731-41.
32. **Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK.** Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; **161**:1200-4.
33. **Ashworth JR, Warren AY, Baker PN, Johnson IR.** Loss of endothelium-dependent relaxation in myometrial resistance arteries in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1997; **104**:1152-8.
34. **Maas R, Böger R, Schwedhelm E, Casas JP, López-Jaramillo P, Serrano N, et al.** Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in Colombian women with pre-eclampsia. *JAMA* 2004; **291**:823-24.
35. **de Frutos, Sanchez de Miguel L, Farre J, Gomez J, Romero J, Marcos-Alberca P, et al.** Expression of an endothelial-type nitric oxide synthase isoform in human neutrophils: modification by tumor necrosis factor alpha and during acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**:800-7.
36. **Bhagat K, Vallance P.** Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins in vivo. *Circulation* 1997; **96**:3042-47.
37. **Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, Mullen MJ, Bhagat K, Taylor M, et al.** Acute system inflammation impairs endothelium-dependent dilation in humans. *Circulation* 2000; **102**:994-9.
38. **Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams AM.** A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004. **17**:154-60.
39. **Tjoa ML, van Vugt JM, Go AT, Blankenstein MA, Oudejans CB, van Wijk LJ.** Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003; **59**:29-37.