

4 **Keisy López Molina<sup>a</sup>**  
**Julio E. Valdivia-Silva<sup>a,b</sup>**  
**Juan C. González Altamirano<sup>c</sup>**

<sup>a</sup>Grupo de Investigación en Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional San Agustín de Arequipa. Arequipa. Perú.

<sup>b</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

<sup>c</sup>División de Cardiología y Cirugía de Tórax. Hospital Nacional del Sur. CASE EsSalud. Arequipa. Perú.

\*Este trabajo fue financiado por la Academia Peruana de Medicina Molecular y el Grupo de Investigación en Inmunología, Facultad de Medicina-UNSA (apoyos IRG2007-BV006B/7B/8B).

### Correspondencia:

Dr. J.E. Valdivia-Silva.  
Av. Copilco 300 Edif. 7 #302 Copilco-Universidad, Coyoacán.  
México DF 04360. México.  
Correo electrónico: jvsilva@nucleares.unam.mx

Fecha de recepción: 27/2/2008.

Aceptado para su publicación: 23/8/2008.

## Valores de proteinuria y daño vascular en gestantes sanas, preeclámpticas y con hipertensión no proteinúrica, evaluados por ultrasonografía vascular\*

*Levels of proteinuria and vascular damage in healthy pregnant, preeclamptic, and non-proteinuric hypertensive women, assessed by vascular ultrasonography*

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar si la ultrasonografía vascular es más eficaz en diagnosticar daño vascular que la proteinuria.

**Sujetos y métodos:** A 40 gestantes sanas (GS), 35 preeclámpticas (GP) y 35 con hipertensión inducida por el embarazo, sin proteinuria (GNP), de los hospitales Yanahuara y Nacional del Sur, EsSalud, en Arequipa, Perú, se les midieron los valores de presión arterial y proteinuria, y se les realizó una ultrasonografía vascular para evaluar la dilatación mediada por flujo (DMF). Se realizaron comparaciones entre los 3 grupos mediante las pruebas de ANOVA o Kruskal-Wallis, dependiendo de su distribución normal o no, respectivamente; se consideró estadísticamente significativo a un valor de  $p < 0,05$ .

**Resultados:** Se obtuvieron valores de proteinuria de 0,05 g/24 h; 2,57 g/24 h y 0,21 g/24 h, y valores de

DMF de 0,66, 0,25 y 0,45 mm para los grupos GS, GP y GNP, respectivamente. La comparación del DMF entre grupos mostró diferencias significativas para cada grupo ( $p < 0,01$ ), pero en el caso de la proteinuria los valores del grupo GNP aún pertenecen a rangos considerados normales ( $< 0,03$  g/24 h). No se encontró relación entre la DMF y proteinuria.

**Conclusiones:** La DMF evaluada por ultrasonografía detecta una alteración vascular, inclusive en el grupo de gestantes con hipertensión inducida del embarazo sin proteinuria.

### PALABRAS CLAVE

Ultrasonografía vascular. Dilatación mediada por flujo. Preeclampsia. Hipertensión no proteinúrica. Proteinuria.

## ABSTRACT

**Objective:** To compare the effectiveness of vascular ultrasonography and proteinuria in diagnosing systemic vascular damage.

**Subjects and methods:** Forty healthy pregnant women, 35 with preeclampsia, and 35 with non-proteinuric hypertension in the Yanahuara and Nacional del Sur hospitals in Arequipa (Peru) underwent measurement of blood pressure, proteinuria, and ultrasonographic studies in the humeral artery to obtain their flow-mediated dilation (FMD). Comparisons between the three groups were made using ANOVA or Kruskal-Wallis tests, depending on whether the distribution was normal or non-normal, respectively. Values of  $P < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** Proteinuria values were 0.05 g/24 h, 2.57 g/24 h and 0.21 g/24 h while FMD values showed mean values of 0.66mm, 0.25mm, and 0.45mm for healthy pregnant women, women with preeclampsia and women with non-proteinuric hypertension, respectively. Comparison of FMD among groups showed significant differences among the groups ( $P < .01$ ). However, proteinuria values in the group with non-proteinuric hypertension were within the normal range ( $< 0.03$  g/24 h). No relation was found between FMD and proteinuria.

**Conclusions:** Ultrasonographic evaluation of FMD detected vascular damage even in the group of pregnant women with pregnancy-induced hypertension without proteinuria.

## KEY WORDS

Vascular ultrasonography. FMD. Preeclampsia. Non-proteinuric hypertension. Proteinuria.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente se sabe que preeclampsia es una vasculopatía sistémica con daño endotelial evidenciado claramente por la sintomatología y semiología

clásica de la enfermedad: hipertensión, proteinuria y edema<sup>1-4</sup>. La búsqueda de esta tríada en el diagnóstico de la enfermedad ha llevado a múltiples problemas en la práctica médica debido a que la proteinuria y el edema pueden o no estar presentes asociados a la hipertensión, y si se encuentran en conjunto son evidencia de un proceso avanzado. Así, la enfermedad puede culminar en emergencias médicas que ponen en riesgo la vida materno-fetal<sup>5,6</sup>. Por este motivo, es necesario buscar indicadores tempranos que alerten sobre la enfermedad y ayuden a prevenir, sino la aparición, al menos las complicaciones del cuadro patológico.

En los años noventa, Celermaier et al<sup>7</sup> describieron un método basado en la ultrasonografía vascular de arterias periféricas, mediante el cual se podía detectar de manera temprana y reproducible el daño vascular sistémico<sup>8</sup>. Ese método se utilizó en diferentes estudios que corroboraron su importancia en la evaluación de disfunción endotelial presente en diferentes afecciones<sup>9-11</sup>. Además de esto, la técnica se usó para evaluar el cambio de la reactividad vascular durante los tres trimestres de gestación<sup>12</sup> y mostró que, frente a un estímulo mecánico de flujo (dilatación mediada por flujo [DMF]), los vasos de gestantes del tercer trimestre dilataban su diámetro basal un  $10,6 \pm 4,4\%$  frente a un  $9,1 \pm 4\%$  de las gestantes del primer y el segundo trimestres, y frente a un  $7,2 \pm 2,8\%$  de las mujeres no gestantes, con lo que evidenciaban el proceso fisiológico de modelación vascular en el embarazo y el aumento de reactividad frente al aumento del volumen sanguíneo.

Debido a que los diferentes estudios usaban el método evaluando indistintamente diversas arterias periféricas, el Colegio Americano de Cardiología protocolizó el uso de esta técnica centralizando la evaluación vascular de alta resolución a la arteria humeral<sup>13</sup>. El reporte demostró que la técnica bien realizada evalúa indirectamente la función vascular sistémica de manera fácil, reproducible y eficaz<sup>13</sup>, además de tener una alta disponibilidad, en cualquier hospital que cuente con un ecógrafo vascular. De manera interesante, la medida en la arteria humeral se consideró fiel reflejo de la circulación sistémica, como lo demostraron estudios correlativos con diferentes localizaciones arteriales, como las coronarias<sup>11</sup>, la arteria femoral<sup>9,13</sup> y la arteria radial<sup>14</sup>.

Finalmente, nuestro grupo de investigación demostró anteriormente que el mecanismo de DMF

- 6 evaluado por esta técnica está muy disminuido en gestantes preeclámpticas comparadas con gestantes sanas, además de que hay alteraciones estructurales en el grosor de la capa media muscular del vaso<sup>6,15,16</sup>. Estos resultados, además de corroborar la sensibilidad de la técnica en la detección de alteraciones estructurales vasculares, brindaron importantes expectativas, como la posibilidad de que sea un método que pueda usarse en etapas tempranas de la enfermedad, cuando mucha de la semiología característica no se encuentra establecida completamente.

Por tal motivo, en el presente trabajo se suma un grupo de gestantes con hipertensión arterial y edema, pero sin proteinuria patológica para la clínica ( $> 0,03$  g/l en 24 h), que no se consideró en estudios anteriores como preeclámpticas<sup>6,12,14,17-19</sup>. Este grupo de gestantes permitió investigar si la técnica ultrasonográfica, descrita anteriormente, puede detectar y cuantificar la alteración vascular en estas pacientes y dar valores de alerta previos a la aparición de la proteinuria o cuando esta última sea una causa de conflicto en el diagnóstico.

## SUJETOS Y MÉTODOS

### Sujetos

El presente estudio se realizó en los servicios de Ginecología-Obstetricia y Cardiología del Hospital III Yanahuara EsSalud-Distrito de Yanahuara Arequipa, y del Hospital Nacional del Sur CASE EsSalud-Cercado, Arequipa, Perú. Las pacientes incluidas en el estudio fueron gestantes hospitalizadas y diagnosticadas de preeclampsia, hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria y otras que no posean afección alguna. Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes que cursen con gestación de la segunda mitad del embarazo (20 semanas o más), con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años, con diagnóstico de preeclampsia de acuerdo con los protocolos internacionales para este fin<sup>20</sup>, o con hipertensión inducida por el embarazo sin proteinuria ( $< 0,3$  g/24 h).
2. Pacientes que cursen con gestación de la segunda mitad del embarazo (20 semanas o más), con edades comprendidas entre los 20 y los 40 años, sin

patología aguda ni crónica concomitante, ni patología crónica previa al momento de la concepción.

3. Pacientes sin hábitos nocivos previos a la concepción, como consumo de tabaco, café o drogas.

4. Pacientes sin medicación alguna previa a la concepción.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con medicación vasoactiva  $< 8$  h antes de la evaluación o un tiempo  $< 4$  veces la vida media del fármaco administrado.

2. Pacientes con alimentación rica en grasas y en vitamina C  $< 4$  h antes del estudio.

3. Pacientes con lesiones en los brazos que impidan la toma de presión arterial.

La variable «edema» se dividió en 4 categorías para su estudio, de acuerdo con su severidad: «ausente» cuando no había ninguna evidencia semiológica; «leve» cuando existió presencia del edema por debajo de la rodilla; «moderado» cuando el edema sobrepasó la rodilla y/o presentó cierto grado de edema en los miembros superiores, y «severo» cuando además se localizó en los miembros superiores y la cara (anasarca).

### Técnicas y procedimientos

La técnica utilizada fue aprobada por el protocolo de manejo de ultrasonografía en la arteria humeral del Colegio Americano de Cardiología<sup>13</sup>. Se informó a las pacientes diagnosticadas por médicos especialistas de los servicios de ginecoobstetricia, y que cumplieran con los criterios del estudio<sup>16</sup>, del procedimiento para su aprobación. Las pacientes, 8 h antes, o el tiempo que corresponde a 4 veces la vida media de algún fármaco administrado, se encontraban libres de medicación vasoactiva. Se controló a todas las pacientes hospitalizadas en los servicios mencionados en el ámbito del estudio con nifedipino 10 mg por vía oral o sublingual, condicional a una presión arterial  $> 140/100$  mmHg. Ninguna requirió, antes de la realización de la prueba vascular, el uso de diuréticos ni otros antihipertensivos.

Cuatro horas antes del estudio no recibieron alimentación ni bebidas que contuvieran cafeína, comidas ricas en grasa y/o vitamina C.

El equipo de ultrasonografía (ALOKA, Tokio 5500) está equipado con *software* vascular para dos dimensiones (2D) y Doppler espectral con un transductor vascular lineal de alta frecuencia con una resolución de 7,5 Mhz. La imagen ultrasonográfica de la arteria humeral se localizó sobre la fosa antecubital en plano longitudinal, con la visualización de la interfase endotelial-luminal en las caras anterior y posterior de la arteria.

El procedimiento puede resumirse de la siguiente manera:

- Se trasladó a la paciente en silla de ruedas al ambiente donde se encuentra el ecógrafo vascular previa toma de presión en el brazo izquierdo. Esto para evaluar por lo menos una segunda lectura de presión, necesaria para cumplir con uno de los criterios de inclusión.

- Se procedió a colocar a la paciente en posición decúbito dorsal para realizar medidas basales del diámetro arterial humeral, intensidad del flujo y grosor medio intimal en el brazo derecho, previamente a la realización de la prueba.

- Para crear estímulo vasodilatador en la arteria humeral, se usó un mango de esfigmomanómetro para la presión arterial y se colocó por encima de la fosa antecubital donde también se encontraba el transductor lineal. Se insufló a 50 mmHg por encima de la presión sistólica para producir el cese del flujo arterial por 5 min, llevando a una isquemia y a la consecuente reactividad refleja del vaso justo debajo del área de presión. La subsiguiente relajación del mango ocasionó un estado de alto flujo a través de la arteria humeral (hiperemia reactiva) llevando a «vasodilatación reactiva dependiente de endotelio».

- La imagen longitudinal permitió evaluar el diámetro arterial y la medida del flujo arterial continuamente y se tomaron valores a los 0, 15, 30, 60, y 90 s después de la liberación del mango. En el estudio tomamos estos valores basados en el conocimiento previo de que la dilatación *post shear stress* es máxima a los 60 s<sup>6,13</sup>.

## Ética

A cada gestante se le informó del objetivo del estudio, de los beneficios y los riesgos para solicitarle por escrito el respectivo consentimiento de parti-

cipación. El presente estudio fue aprobado por las oficinas de capacitación e investigación de los hospitales señalados, así como por las jefaturas de los servicios asistenciales.

## Estadística

Los datos se analizaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de las variables en cada grupo. Dependiendo de su distribución se realizaron comparaciones entre los 3 grupos utilizando las pruebas de ANOVA o Kruskal-Wallis para las variables con distribución normal o no, respectivamente. En el caso de los grupos con variables categóricas, se realizaron comparaciones con el método de la  $\chi^2$ .

Adicionalmente, se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney para el análisis comparativo intergrupo por pares de las variables DMF y proteinuria. Para evaluar la relación entre proteinuria y DMF se utilizó la prueba *r* de Pearson en cada grupo de estudio. En este trabajo se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

Para el análisis estadístico se empleó el programa Statistica, edición 98 y el complemento analítico de Excel 2007.

## RESULTADOS

Las características obstétricas previas de las pacientes estudiadas se muestran en la tabla 1; las edades de los 3 grupos —gestantes sanas, preeclámpticas y con hipertensión sin proteinuria evaluadas con la prueba de Kolmogorov-Smirnov— mostraron un tipo de distribución paramétrica y unas medias  $\pm$  desviación estándar de  $32,05 \pm 4,26$ ,  $31,2 \pm 4,73$  y  $31,14 \pm 4,81$  años, respectivamente. Las comparaciones, utilizando las pruebas de ANOVA y post hoc de Tukey para esta variable, no mostraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos de gestantes sanas (GS) frente a los otros dos, ni entre el grupo de preeclampsia (GP) frente al grupo de gestantes hipertensas no proteinúricas (GNP) ( $p = 0,626$ ,  $0,621$  y  $0,650$ , respectivamente). Con respecto a la edad gestacional, los grupos de GS, GP y GNP presentaron también una distribución paramétrica para esta variable, y mostraron unas medias de  $32,18 \pm 4,19$ ,

**Tabla 1. Análisis descriptivo de las características de las pacientes estudiadas: antecedentes maternos**

	GS (n = 40)	GP (n = 35)	GNP (n = 35)	p
Edad materna, años (media ± DE)	32,05 ± 4,26	31,20 ± 4,73	31,14 ± 4,81	0,626 <sup>a</sup> ; 0,621 <sup>b</sup> y 0,650 <sup>c</sup>
Edad gestacional (semanas)	32,18 ± 4,19	32,06 ± 4,11	32,09 ± 4,03	0,961 <sup>a</sup> ; 0,973 <sup>b</sup> y 0,990 <sup>c</sup>
Número de gestaciones				
Primigesta	12 (30%)	17 (48,57%)	17 (48,57%)	(χ <sup>2</sup> = 3,968) 0,41
Secundigesta	20 (50%)	14 (40%)	14 (40%)	
Multigesta	8 (20%)	4 (11,43%)	4 (11,43%)	

Las comparaciones entre medias de la edad materna y edad gestacional en los 3 grupos fueron realizadas con la prueba de ANOVA seguida por la prueba post hoc de Tukey. Los datos categóricos de número de gestaciones se evaluaron con la prueba de la χ<sup>2</sup>.

<sup>a</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GP.

<sup>b</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GNP.

<sup>c</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GP frente al GNP.

Se consideró estadísticamente significativo el valor de p < 0,05.

GNP: gestantes hipertensas no proteinúricas; GP: gestantes preeclámpticas; GS: gestantes sanas;.

32,06 ± 4,11 y 32,09 ± 4,03 semanas, respectivamente. Las comparaciones entre GS frente a GP y GNP, y entre GP frente a GNP tampoco mostraron diferencias estadísticas significativas (p = 0,961, 0,973 y 0,990, respectivamente).

El número de gestaciones se comparó utilizando la prueba de la χ<sup>2</sup> de acuerdo con el porcentaje de primigestas, secundigestas y multigestas en cada uno de los 3 grupos. Como se esperaba, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los 3 grupos (χ<sup>2</sup> = 3,968; DF = 4; p = 0,410) (tabla 1).

Estos resultados confirman que la asignación de los criterios de elegibilidad fueron adecuadamente establecidos para un marco muestral homogéneo.

Las características clínicas utilizadas para el diagnóstico de preeclampsia se muestran en la tabla 2. La presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la proteinuria tuvieron, en general, distribución no paramétrica en los grupos de estudio, por lo que se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para las comparaciones multigrupo y la prueba de la U de Mann-Whitney para las comparaciones entre 2 grupos. La presión arterial en los grupos de GP y GNP cumplió con el criterio diagnóstico de hipertensión arterial al presentar valores de presión sistólico-diastólica > 140 y 90 mmHg, respectivamente. Los valores de la media en los grupos de GS, GP y GNP

para la presión sistólica fueron 116,0 ± 6,72, 148,43 ± 11,17 y 149,29 ± 10,92 mmHg, respectivamente. Como era lógico esperar, las GS presentaron diferencias estadísticamente significativas frente a los otros 2 grupos (p < 0,001 en ambos casos). Además, no hubo diferencias significativas entre el grupo GP y GNP (p = 0,990). De manera similar, la presión diastólica presentó los siguientes valores de media para los 3 grupos: 74,75 ± 7,16; 99,14 ± 5,62 y 100,43 ± 5,99 mmHg, respectivamente. El análisis estadístico mostró diferencias significativas de manera similar a la presión sistólica, con diferencias entre el grupo de GS frente a los otros 2 grupos (p < 0,001) y ninguna diferencia entre los grupos de GP y GNP (p = 0,982) (tabla 2).

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, la proteinuria cumplió el criterio clínico de patológica (> 0,3 g/24 h) sólo en el GP (tabla 2). Las comparaciones para esta variable mostraron datos interesantes en los 3 grupos de estudio. Los valores de sus medias fueron 0,05 ± 0,07 g/24 h en el grupo de GS; 2,57 ± 2,25 g/24 h en el grupo de GP y 0,21 ± 0,04 g/24 h en el grupo de GNP; éstos presentaron diferencias significativas tanto en la comparación grupal mediante la prueba de Kruskal-Wallis (p < 0,001), como en las comparaciones grupo a grupo utilizando la prueba de la U de Mann-Whitney (p < 0,001 entre GS y GP; p = 0,01 entre GS y GNP, y p <



**Tabla 2. Características clínicas de las pacientes estudiadas**

	GS (n = 40)	GP (n = 35)	GNP (n = 35)	p
Presión arterial sistólica (mmHg)	116,0 ± 6,72	148,43 ± 11,17	149,19 ± 10,92	0,01 <sup>a</sup> ; 0,01 <sup>b</sup> y 0,990 <sup>c</sup>
Presión arterial diastólica (mmHg)	74,75 ± 7,16	99,14 ± 5,62	100,43 ± 5,99	0,01 <sup>a</sup> ; 0,01 <sup>b</sup> y 0,982 <sup>c</sup>
Proteinuria (g/24 h)	0,05 ± 0,07	2,57 ± 2,25	0,21 ± 0,04	0,001 <sup>a</sup> ; 0,01 <sup>b</sup> y 0,001 <sup>c</sup>
Edema				
Ausente	17 (42,5%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	(χ <sup>2</sup> = 56,4711) 0,001
Leve	23 (57,5%)	12 (34,29%)	18 (51,43%)	
Moderado	0 (0,00%)	20 (57,14%)	14 (40,00%)	
Severo	0 (0,00%)	3 (8,57%)	3 (8,57%)	

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre medias de presión arterial sistólica, diastólica y la proteinuria en los 3 grupos se realizaron con la prueba de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney. Los datos categóricos del edema se evaluaron con la prueba de la χ<sup>2</sup>.

<sup>a</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GP.

<sup>b</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GNP.

<sup>c</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GP frente al GNP.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05.

GNP: gestantes hipertensas no proteinúricas; GP: gestantes preeclámpticas; GS: gestantes sanas.

0,001 entre GP y GNP). Curiosamente, aunque el grupo de gestantes sanas tenía una diferencia estadísticamente significativa con el grupo de GNP, los valores de proteinuria en este último grupo continuaron perteneciendo al rango de normalidad clínica (< 0,3 g/24 h) (tabla 2).

Por otro lado, el edema se presentó porcentualmente, de acuerdo con su severidad, en ausente, leve, moderado y severo para cada grupo de estudio, como se explicó anteriormente en el apartado «Sujetos y métodos». El grupo de GS, a diferencia de los otros 2 grupos, presentó la categoría de edema «ausente» en el 42,5% (17 de 40 pacientes), mientras que en GP y GNP siempre se encontró edema (tabla 2). La prueba de la χ<sup>2</sup> mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar los 3 grupos; la diferencia sustancial estuvo entre los grupos de GS frente a los otros 2 grupos (GP y GNP) (χ<sup>2</sup> = 56,4711; DF = 6; p < 0,001). Las pacientes de los grupos GP y GNP no presentaron una diferencia significativa con respecto a esta característica (χ<sup>2</sup> = 2,259; DF = 2; p = 0,323) (tabla 2). Aunque el criterio de edema fue retirado del diagnóstico de preeclampsia, este signo puede muchas veces corroborar y apoyar el diagnóstico con intervención temprana cuando hay hipertensión sin proteinuria<sup>21</sup>.

La DMF se calculó como el valor de variación porcentual o absoluta en el diámetro vascular basal. Los valores de DMF obtenidos por el procedimiento de hiperemia reactiva, descrito anteriormente, en cantidades porcentuales y absolutas, presentaron una distribución no paramétrica en el análisis de normalidad y se muestran en la tabla 3. Las medias ± desviación estándar para DMF fueron de 16,93 ± 2,86% en gestantes normales; 6,49 ± 1,96% en preeclámpticas y 11,94 ± 1,51% en GNP (sus valores absolutos fueron de 0,66 ± 0,11; 0,25 ± 0,07, y 0,45 ± 0,07 mm, respectivamente). Las comparaciones con las pruebas de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, con un valor de p < 0,001 en todos los casos (tabla 3).

Finalmente, para comprobar si existía relación entre los valores de proteinuria y DMF se procedió a encontrar el coeficiente de correlación utilizando la prueba r de Pearson. Los resultados demostraron que no existe relación significativa en ninguno de los 3 grupos entre la proteinuria y la DMF (r = 0,07 y p = 0,68 en gestantes sanas; r = -0,03 y p = 0,86 en preeclámpticas, y r = -0,11 y p = 0,53 en hipertensas no proteinúricas). Adicionalmente, al tratar de encontrar una relación global de ambas variables en

**Tabla 3. Análisis descriptivo de las características de las pacientes estudiadas: evaluación ultrasonográfica**

	GS (n = 40)	GP (n = 35)	GNP (n = 35)	p
Dilatación mediada por flujo (mm)	0,66 ± 0,11	0,25 ± 0,07	0,45 ± 0,07	0,001 <sup>a</sup> ; 0,001 <sup>b</sup> y 0,001 <sup>c</sup>
Dilatación mediada por flujo (%)	16,93 ± 2,86	6,49 ± 1,96	11,94 ± 1,51	

Los datos se presentan como media ± desviación estándar. Las comparaciones entre medias de la vasodilatación mediada por flujo en los 3 grupos fueron realizadas con la prueba de Kruskal-Wallis y de la U de Mann-Whitney.

<sup>a</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GP.

<sup>b</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GS frente al GNP.

<sup>c</sup>Los valores de p corresponden a la comparación del GP frente al GNP.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

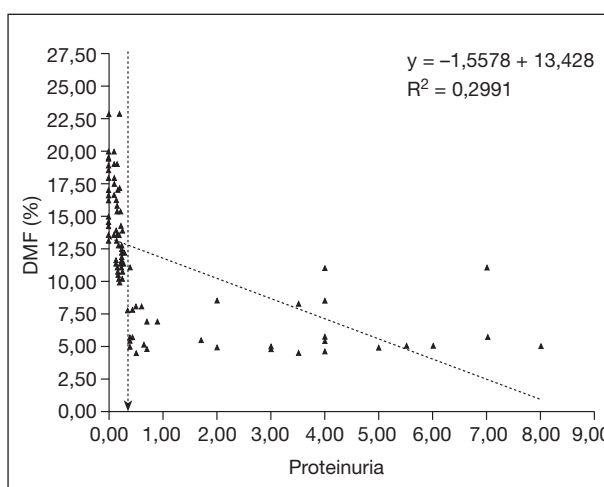
GNP: gestantes hipertensas no proteinúricas; GP: gestantes preeclámpticas; GS: gestantes sanas.

los 3 grupos, tampoco la proteinuria tuvo ninguna tendencia estadística con la DMF ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,460$ ) (fig. 1). Los resultados mostraron que valores de proteinuria en el grupo de GNP considerados normales en la clínica ( $< 0,3$  g en 24 h) podían relacionarse con valores de DMF bajos y estadísticamente diferentes de los que mostraba el grupo de GS, mientras que el 100% de proteinurias patológicas del grupo de GP se relacionaron con valores mucho menores de dilatación.

## DISCUSIÓN

Actualmente, a pesar de los avances tecnológicos, la preeclampsia continúa siendo una enfermedad de diagnóstico tardío. Sus signos y síntomas aparecen cuando la enfermedad ya está establecida, lo que lleva a un tratamiento de sostén frente a cualquier cambio que busca el riesgo y beneficio materno-fetal, por lo que se puede finalizar el embarazo si es necesario. Ya es conocido que todos los órganos se afectan en esta enfermedad, pero también se ha visto que ese daño tiene como factor iniciador el daño vascular del órgano<sup>22</sup>. Es así que la semiología clave del diagnóstico —la hipertensión arterial, la proteinuria y el edema— son procesos patológicos cuyo origen es la disfunción del endotelio vascular.

La disfunción vascular en la preeclampsia se ha demostrado anteriormente en diferentes trabajos<sup>1,23-25</sup>; sin embargo, la gran mayoría de ellos se ha restrin-



**Figura 1.** Relación entre la proteinuria y la vasodilatación mediada por flujo (DMF) en los 3 grupos de gestantes. La relación de proteinuria frente a DMF no presentó ninguna relación estadísticamente significativa ( $r^2 = 0,299$ ,  $p = 0,460$ ). La flecha punteada señala el valor de proteinuria límite entre lo normal y patológico (0,3 g/l/24 h). Valores de proteinuria menores o cercanos a este punto pueden presentar valores de DMF normales o disminuidos, y demuestran la ausencia de relación entre alteración vascular y proteinuria.

gido a determinarla analizando factores séricos<sup>17,18,26,27</sup>, biopsias de tejidos maternos y fetales durante el parto<sup>23,28,29</sup>, que generalmente ha sido cesárea, y otros pocos utilizando métodos no invasivos<sup>6,14,16,19</sup>.

Por otro lado, ya se ha demostrado que la evaluación no invasiva mediante ultrasonografía vascular periférica es un excelente método para detectar disfunción endotelial sistémica<sup>8,13</sup> y puede evaluar alteraciones estructurales, como el grosor medio intimal<sup>6,7</sup>, y funcionales, como la DMF<sup>9,12-14</sup>. La DMF, como ya se explicó anteriormente, es un mecanismo vascular que refleja de manera directa la respuesta dilatadora mediada por la liberación endotelial de óxido nítrico frente a cambios de flujo.

Sobre la base de estos antecedentes, el presente trabajo utilizó el método ultrasonográfico en la arteria humeral para evaluar la función vascular en pacientes gestantes, donde se esperaría de manera fisiológica un incremento de la vasodilatación mediada por flujo, ocasionada por un aumento del volumen sanguíneo y del subsecuente gasto cardíaco<sup>6,12</sup>. Sin embargo, los resultados mostraron una alteración funcional del endotelio en la preeclampsia y en GNP. Este último grupo normalmente se ha excluido de diferentes trabajos donde se evalúa la preeclampsia debido justamente a que, al no cumplirse con todos los criterios de diagnóstico de la enfermedad, la decisión está sujeta al criterio clínico del especialista ginecoobstetra<sup>6,12,14,17-19</sup>.

De manera interesante, en este grupo en conflicto, los resultados mostraron la presencia de alteración funcional endotelial, evidenciada con una disminución de la vasodilatación mediada por flujo, con valores de proteinuria considerados normales en la clínica.

Dada la importancia de la comparación entre los grupos, éstos pasaron por evaluaciones previas para considerarse muestralmente homogéneos con respecto a variables independientes, como la edad materna, la edad gestacional y el número de gestaciones. Los resultados en este punto demostraron estadísticamente no tener diferencias para esas variables, lo que respalda nuestros criterios de selección (tabla 1). Por otro lado, es importante hacer notar que si bien en la literatura científica se señala la primigravidez como factor de riesgo de la preeclampsia<sup>2</sup>, el resultado presentado en la tabla 1 contradice esa aseveración ya que no existen diferencias entre los grupos ( $p = 0,41$ ). Sin embargo, en el presente estudio, el «número de gestaciones» no se consideró una variable a evaluar, ya que se hubieran requerido otro tamaño muestral y otras consideraciones, por lo que ese resultado sólo refleja

una característica de nuestra muestra y no es representativo de toda la población.

Los resultados analizados corroboran la falla en la respuesta dilatadora en preeclampsia comparada con las GS (el 6,49 frente al 16,93%;  $p < 0,001$ ) y muestran también una alteración con una disminución estadísticamente significativa en las GNP frente a las GS (11,94%;  $p < 0,001$ ). Contradictoriamente a lo que podía esperarse, este grupo de GNP presentó valores de proteinuria en rangos aparentemente normales (0,21 g/24 h).

Tomando en cuenta todos estos datos, podemos sugerir que la proteinuria no es un buen indicador temprano de alteración vascular en estas pacientes. Incluso en el grupo de gestantes preeclámpticas, donde los valores de DMF estuvieron muy disminuidos, tampoco se encontró alguna relación lineal entre la severidad de la alteración vascular con los valores de proteinuria. Indistintamente un mismo valor de proteinuria podía mostrar diferentes valores de DMF, aunque todos los valores de DMF en este grupo estaban muy disminuidos. Partiendo de este punto, el valor de proteinuria  $> 0,3$  g/24 h podría considerarse un factor de severidad vascular en lugar de ser un valor diagnóstico.

Adicionalmente, nuestros resultados podrían hacer pensar que los valores obtenidos de proteinuria en las GNP de  $0,21 \pm 0,04$  g/24 h deberían ser el nuevo límite de normalidad clínica para este signo, dado que se corresponden en cierta forma con valores de DMF bajos. Este hecho no puede tomarse de esta manera debido a que las GS también presentan valores cercanos a  $0,21$  g/l/24 h con DMF normales, además que no se encontró una relación lineal entre DMF y proteinuria.

Por otro lado, los resultados de DMF en GS aparentemente no son comparables con los datos reportados anteriormente por Dorup et al<sup>12</sup>, quienes evaluaron la DMF en gestantes durante los 3 trimestres del embarazo. Ese trabajo mostró una DMF en gestantes del tercer trimestre de  $10,6 \pm 4,4\%$  frente a  $7,2 \pm 2,8\%$  de las mujeres no gestantes. En este trabajo se encontró que las GS del tercer trimestre tienen un FMD de  $16,93 \pm 2,86\%$ , que es muy superior a lo hallado por Dorup et al<sup>12</sup>, y curiosamente nuestros resultados de DMF en GP de  $6,49 \pm 1,96\%$  es similar al encontrado por estos autores en mujeres no gestantes. Esta variación en los datos obtenidos puede deberse a que Dorup et al<sup>12</sup> utilizaron la arteria radial y no la hume-



**12** ral en el estudio, puesto que en ese momento el método aún no estaba protocolizado. Otro aspecto a tener en cuenta es que realizaron estudio en mujeres caucásicas y no en latinas, como es nuestro caso, lo cual podría ser un factor importante, aunque faltan estudios de reactividad vascular en diferentes etnias y razas que apoyen esta última conclusión.

Finalmente, con los datos obtenidos en el presente trabajo, podemos sugerir que el signo de proteinuria, para el diagnóstico de preeclampsia, debe reemplazarse por una prueba más sensible de alteración vascular, como lo es la ultrasonografía vascular en la arteria humeral. Este método ya ha demostrado ser sensible y reproducible para la evaluación de la función endotelial y está actualmente brindando muchos datos en otros tipos de enfermedades cardiovasculares<sup>13</sup>. También se ha demostrado nuevamente la importancia de la disfunción endotelial

en la preeclampsia y proponemos un valor de alteración vascular en  $11,9 \pm 1,5\%$  de DMF sin valores de proteinuria patológicos.

Dado que la ultrasonografía vascular es más eficaz en detectar la alteración vascular, se espera que futuros trabajos ubiquen el momento exacto donde las gestantes que desarrollarán preeclampsia inician la pérdida de dilatación vascular (DMF) y se pueda, de esta manera, buscar un valor predictivo a este método.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores estamos agradecidos al personal involucrado en el presente estudio clínico por su paciencia y dedicación. Agradecemos a los revisores anónimos de este manuscrito por su tiempo y valiosa contribución en la mejora del trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. *JAMA*. 2001;285:1607-14.
2. Williams DJ, De Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia. *Intensive Care Med*. 1997;23:620-9.
3. Leeman L, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy. *Am Fam Physician*. 2008;78:93-100.
4. Berkane N, Hertig A, Rondeau E, Uzan S. Hypertensive disorders of pregnancy: future perspectives. A French point of view. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:107-9.
5. Hals G, Crump T. The pregnant patient: guidelines for management of common life-threatening medical disorders in the emergency department. *Emerg Med Rep*. 2000;13:57-9.
6. Valdivia-Silva JE. Comparación del mecanismo de vasodilatación mediada por flujo evaluado por ultrasonografía vascular en gestantes preeclámpticas frente a gestantes sanas. Tesis de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional San Agustín. Arequipa, Perú, 2003. Trabajo ganador del CONCYTEC-Perú 2004.
7. 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.
8. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, et al. Non invasive measurement of human endothelium- dependent arterial responses in man: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74:247-53.
9. Fuchsjäger-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, Sieder AE, Quittan M, Nuhr MJ, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1795-812.
10. Prasad A, Halcox JP, Waclawiw MA, Quyyumi AA. Angiotensin type 1 receptor antagonism reverses abnormal coronary vasomotion in atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1089-95.
11. Anderson T, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1235-41.
12. Dorup I, Skajaa K, Sorensen KE. Normal pregnancy is associated with enhanced endothelium- dependent flow- mediated vasodilation. *Am J Physiol*. 1999;276:H821-5.
13. Corretti CM, 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.

14. Kobayashi H, Yoshida A. Non invasive detection of endothelial dysfunction with 30Mhz transducer. *Lancet*. 1996;347:1336-45.
15. Valdivia-Silva J. Carta al editor. *Anales de la Facultad de Medicina Lima*. 2003;64:199-200.
16. Valdivia-Silva JE, González-Altamirano J, López K, García-Zepeda E. Nitric oxide-dependent vasodilation in preeclampsia is impaired due to dysregulated L-arginine pathways and reduced cGMP activity. [En prensa]. *Circulation*. 2008.
17. Pederson EB, Rasmussen AB, Johannesen P, Kornerup HJ, Kristensen S, Lauritsen JG, et al. The renin- aldosterone system in preeclampsia, essential and transient hypertension during pregnancy and normotensive pregnant and nonpregnant control subjects. *Acta Endocrinol*. 1982;101:273-80.
18. Anumba DOC, Robson SC, Boys RJ, Ford GA. NO activity in the periferal vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol*. 1999;277:H848-54.
19. Cockell AP, Poston L. Flow- mediated vasodilatation is enhanced in normal pregnancy but reduced in preeclampsia. *Hypertension*. 1997;30:247-51.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Technical Bulletin n.º219. Washington DC: ACOG; 1996.
21. 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.
22. Valdivia-Silva JE, González-Altamirano J, Lazo-Velásquez J, López-Molina K, García-Zepeda E. Relación de la expresión del factor inducido por hipoxia-2 $\alpha$  (HIF-2 $\alpha$ ) y sVEGF-R1/sFlt-1: implicación en la fisiopatología de preeclampsia. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2008;35:11-21.
23. Yallampalli C, Garfield R. Inhibition of NO synthesis in rats during pregnancy produces signs similar to those of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:1316-20.
24. Morris NH, Eaton BM, Dekker G. Nitric oxide, the endothelium, pregnancy and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103:415-8.
25. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelium cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168:1323-30.
26. Silver R, Kupfermanc MJ, Russel TL, Adler L, Mullen TA, Caplan MS. Evaluation of NO as a mediator of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1013-7.
27. Dakak N, Husain S, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Wacławiw M, et al. Contribution of NO to reactive hyperemia: Impact of endothelial dysfunction. *Hypertension*. 1998;32:9-15.
28. Molnar MT, Suto T, Tóth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of NO sintesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopaenia, and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:1458-66.
29. Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Contraction and relaxation abnormalities in resistance arteries from preeclamptic women. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2003;284:R245-58.