

Estudio de la distensibilidad arterial en embarazadas con riesgo o no de preeclampsia

CLAUDIO R. MAJUL¹, OLGA B. PÁEZ, MARCELO DE MARÍA, PATRICIA MANZUR, NOEMÍ PRIETO*

Recibido: 7/2003

Aceptado: 9/2003

Dirección para separatas: Claudio Majul - Unidad de Cardiología, Sección Hipertensión Arterial, Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni-Pilar 950, (1408) Buenos Aires, Argentina.
Mail: cmajul@sinectis.com.ar
Tel\Fax: 4982-1106 -
Celular 15-5319-9322

RESUMEN

En una publicación previa se demostró alteración de la distensibilidad arterial, medida por: velocidad de onda de pulso (VOP) y onda refleja central (ORC), entre las semanas 20 y 30 de gestación en embarazadas con mayor riesgo de preeclampsia (PE).

La finalidad del presente trabajo es la de evaluar si existe alteración precoz de la distensibilidad arterial, en embarazadas con mayor riesgo de PE.

Se incluyeron 170 embarazadas de 18 a 35 años, separadas en: 1) grupo con riesgo: 90 con hipertensión gestacional o PE en embarazos previos. 2) grupo sin riesgo: 80 sin estos antecedentes. En las semanas 12, 20 y 36 de gestación se registró la presión arterial y con Sphygmocor VOP y ORC.

Los valores de ORC y VOP fueron superiores desde el primer trimestre del embarazo en el grupo 1: VOP: $9 \pm 0,19$ m/s, ORC: $8,5 \pm 2$ mm Hg; respecto al grupo 2: $7,3 \pm 0,2$ y $6,3 \pm 0,7$ respectivamente; la presión arterial fue similar en los dos grupos en el primer trimestre, PS: grupo 1: 116 ± 12 mm Hg, grupo 2: 118 ± 13 ; PD: grupo 1: 70 ± 10 mm Hg; grupo 2: 68 ± 9 . Diecisiete se complicaron con PE. En el análisis de regresión multivariado la ORC (β 0,68, $p < 0,0001$) y la VOP (β -0,135, $p < 0,015$) fueron predictores independientes de PE.

En embarazadas con alto riesgo de preeclampsia, existe alteración precoz de la distensibilidad arterial.

REV ARGENT CARDIOL 2004;72: 21-24.

Palabras clave

> Preeclampsia - Distensibilidad arterial - Sphygmocor

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hipertensiva complica el 5% a 10% (1, 2) de todos los embarazos y es una de las principales causas de morbimortalidad maternofetal. Su etiología aún se desconoce, lo cual limita las posibilidades de prevención y tratamiento. (3)

La fisiopatología de la hipertensión en el embarazo es multifactorial. Una alteración característica es el desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras (4, 5) que determina un estado de hipertonía arteriolar persistente, el cual condiciona una alteración en la distensibilidad arterial que puede detectarse por el registro de la onda refleja central (ORC) y la velocidad de la onda de pulso (VOP).

En un estudio previo (6) se demostró que los valores de VOP y de la ORC eran superiores (los de VOP en forma significativa) en las semanas 20 a 30 del embarazo en un grupo de pacientes cuyos antecedentes determinaban mayor riesgo de complicarse con preeclampsia (PE). (7)

En el presente estudio se analiza si la alteración de la distensibilidad arterial existe en el primer trimestre de gestación en embarazadas con mayor probabilidad de desarrollar PE y si constituye un predictor independiente de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 170 embarazadas de 18 a 35 años, que se separaron en dos grupos: 1) grupo de pacientes con riesgo (G1): 90 tenían antecedentes de hipertensión gestacional (HTG) o PE en embarazos previos, 2) grupo de pacientes sin riesgo (G2): 80 sin estos antecedentes. En las semanas 12, 20 y 36 de gestación se obtuvieron tres registros de presión sistólica (PS) y diastólica (PD) de arteria humeral en cada visita, con esfigmomanómetro de mercurio (Baun manometer) según normas de la American Heart Association. (8)

Para el registro no invasivo de la ORC y la VOP se usó el Sphygmocor, (9) el cual consta de un tonómetro de aplanación por el cual se registró el pulso de la arteria radial derecha; esta señal de onda se ingresó en una computadora, en la cual se obtuvieron las morfologías de las ondas radial y de

Trabajo ganador del premio Moledo 2002 al mejor trabajo de investigación clínica.

Servicio de Cardiología. Hospital General de Agudos Donación Francisco Santojanni, Buenos Aires, Argentina

*Miembro Titular SAC

¹Para optar a Miembro Titular SAC

aorta central (derivada por una función de transferencia (10) de la onda radial).

En estas ondas de pulso de la arteria radial y de la aorta central se analizaron: la presión sistólica, diastólica, diferencial y la ORC.

$$\text{ORC: } \frac{\text{primer pico sistólico} / \text{segundo pico sistólico}}{\text{presión diferencial central.}} \quad (\text{Figura 1})$$

La VOP se registró en forma secuencial e inmediata por tonometría de pulso en la arteria radial y la carótida derecha, tomando el tiempo de referencia del inicio del pie de ondas, de la señal electrocardiográfica y usando la distancia en cm entre los dos pulsos registrados.

La reproducibilidad intraobservador e interobservador del registro de ORC y VOP con Sphygmocor se evaluó en nuestro centro, que resultó satisfactoria, lo cual coincide con otras publicaciones en la literatura. (11) Un observador entrenado midió la ORC y la VOP en 43 pacientes, a cada paciente se le efectuaron 4 mediciones en el mismo día con intervalos de tres minutos. La correlación intraobservador de esos resultados fueron: VOP: r^2 0,87 y ORC: r^2 0,90. La variabilidad interobservador resultó de igual cantidad de mediciones de VOP y ORC por dos observadores entrenados y en forma doble ciego: VOP r^2 0,83 y ORC r^2 0,82.

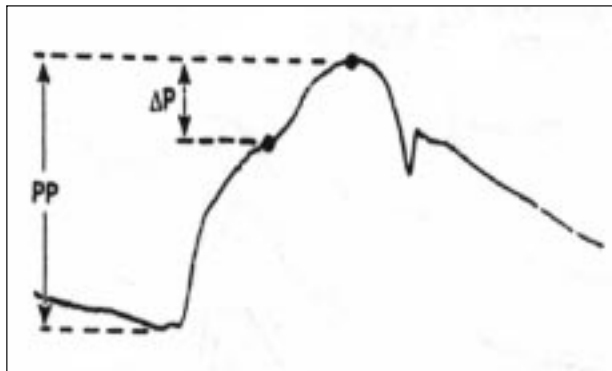


Fig. 1. Onda refleja central. Muestra de una onda de arteria central (derivada por función de transferencia la arteria radial) en la cual se miden: PP presión de pulso, Δ P: diferencia de presión entre el primero y el segundo pico sistólico (onda refleja central).

ABREVIATURAS

- HPG Hipertensión gestacional
- ORC Onda refleja central
- PE Preeclampsia
- VOP Velocidad de onda de pulso

RESULTADOS

En la Tabla 1 se presentan los resultados de las principales variables estudiadas.

La edad fue similar en los dos grupos de pacientes G1: 24 ± 6 y G2: $23 \pm 6,5$. El índice de masa corporal a las 12 semanas fue mayor en el G1: $28 \pm 4,2$ respecto al G2: 26 ± 3 $p < 0,03$.

La diferencia o delta de las presiones sistólicas y diastólicas humerales en el transcurso del embarazo, sigue una evolución habitual en pacientes del G2, ya que se mantiene con escasa variación, delta de PS: 12s -20s = -3 mm Hg; 20s-30s = -3 mm Hg. Delta de PD: 12s -20s = -3 mm Hg; 20s-30s = +4 mm Hg, por el contrario en el G1 el delta de presiones se elevó a partir de la semana 20 de gestación, delta PS: 12s -20s = +12 mm Hg; 20s-30s = +4 mm Hg. Delta de PD: 12s -20s = +4 mm Hg; 20s-30s = +8 mm Hg.

Los valores de ORC y VOP en las pacientes del G2 se reducen a las 20s respecto de sus valores en semana 12 y aumentan en el último período registrado, mientras que en las pacientes del G1 los registros de ORC y VOP son más elevados que en el G2 ya en la semana 12 y no descienden en el transcurso del embarazo.

En la Figura 2 se muestra que entre las pacientes del G1 y las del G2 existe diferencia en la PS y la PD a partir de las 20s, mientras la OR (Figura 3) y la VOP (Figura 4) fueron diferentes entre los dos grupos en la semana 12 de gestación.

Diecisiete pacientes se complicaron con PE (15 eran G1) y 29 con HTG (24 eran G1). En el análisis de regresión multivariado escalonado, los valores de ORC (β 0,68, $p < 0,0001$) y la VOP (β - 0,135, $p < 0,015$) fueron predictores independientes de PE, pero que-

Tabla 1
Resultados

	G1 12s	G2 12s	p	G1 20s	G2 20s	p	G1 30s	G2 30s	p
PS mm Hg	116 ± 12	118 ± 13	NS	128 ± 17	115 ± 14*	0,01	132 ± 14	112 ± 14*	0,01
PD mm Hg	70 ± 10	68 ± 9	NS	74 ± 12	66 ± 9*	0,03	82 ± 9	70 ± 11*	0,01
ORC mm Hg	8,5 ± 2	6,3 ± 0,7*	0,03	9 ± 0,8	3,3 ± 0,6*	0,03	9 ± 1,3	4,2 ± 0,4*	0,04
VOP m/s	9,0 ± 0,19	7,3 ± 0,2*	0,01	11 ± 1,2	6,9 ± 0,16*	0,01	12 ± 2	9,5 ± 1,3*	0,02

Los resultados se expresan en media y desvío estándar. PS: presión sistólica, PD: presión diastólica, ORC: onda refleja central, VOP: velocidad de onda de pulso.

G1: pacientes con riesgo, G2: pacientes sin riesgo, 12s, 20s y 30s: doce, veinte y treinta semanas de gestación. $p < 0,05$ (véase el texto).

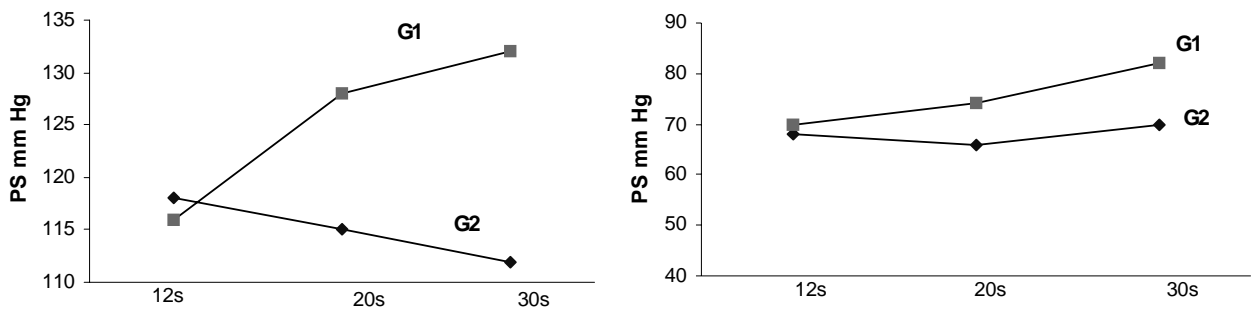


Fig. 2. *Presión arterial sistólica y diastólica.* Los promedios de las presiones sistólicas y diastólicas son similares en los dos grupos en 12s del embarazo; muestran diferencias a partir de 20s (véase el texto). PS: presión sistólica humeral, PD: presión diastólica humeral. 12s, 20s y 30s: doce, veinte y treinta semanas de gestación. G1: grupo de riesgo, G2: bajo riesgo.

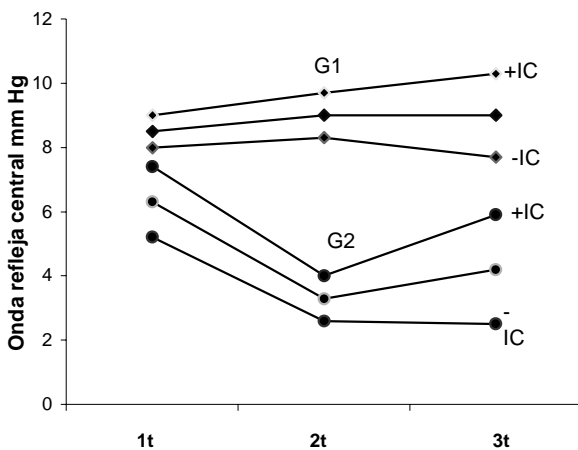


Fig. 3. *Valores promedio de la onda refleja central en G1 y G2, en cada trimestre del embarazo.* ORC: onda refleja central, G1: grupo con riesgo, G2: grupo bajo riesgo, IC \pm : intervalos de confianza del 95%. 1t, 2t, 3t: primero, segundo y tercer trimestres del embarazo. Los valores promedio del G1 son significativamente superiores al G2 desde el 1t del embarazo.

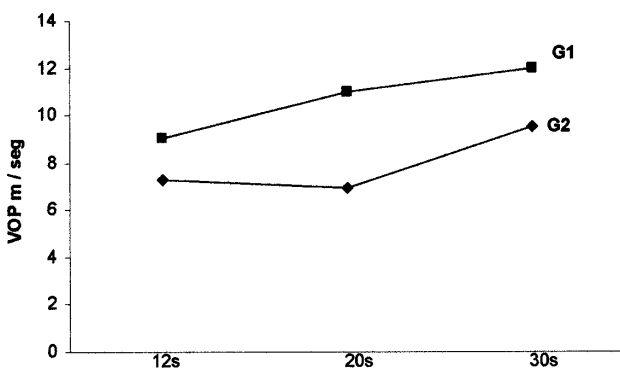


Fig. 4. *Velocidad de onda de pulso.* Los valores promedio de VOP del G1 son significativamente superiores al G2 en etapa temprana de gestación (12s) entre los dos grupos de riesgo. VOP: velocidad de onda de pulso, 12s, 20s y 30s: doce, veinte y treinta semanas de embarazo. G1: grupo con riesgo, G2: grupo bajo riesgo. m/seg: metros/segundos.

daron excluidas del modelo la PS y la PD en la semana 12 del embarazo así como el resto de las variables estudiadas.

DISCUSIÓN

El endotelio desempeña un papel principal en la regulación de la resistencia periférica, manteniendo un equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. (12) Es conocido que en el primer trimestre de los embarazos que se complicarán con PE (13-15) se detecta el inicio de liberación de sustancias vasoconstrictoras potentes como endotelina I, angiotensina II y tromboxano A₂; simultáneamente hay disminución de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el óxido nítrico.

La vasoconstricción generalizada se manifiesta localmente por hipertonía de las arteriolas espiraladas uterinas y disminución de la irrigación fetoplacentaria. (16)

A nivel sistémico, la reducción del diámetro de la pared arteriolar produce alteración de la distensibilidad arterial por dos mecanismos: aumento de la VOP y alteración de la normal localización de la ORC en la onda de pulso de la arteria aorta central, durante la sístole.

Estos cambios producen un segundo pico de incremento de presión en la última mitad de la sístole, lo cual prolonga el tiempo y la presión del período sistólico, a expensas de una disminución en la duración y la presión en la diástole (con potencial de disminución de la presión de perfusión coronaria).

La complicación más severa de la disminución de la distensibilidad arterial persistente es la hipertrofia miocárdica provocada en forma principal por el desacople ventriculoarterial. (17)

El registro de la OR y la VOP es un método reconocido de estudio de la distensibilidad (*compliance*) arterial. (18) En una publicación reciente (19) se demostró, en hombres sanos, que mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico con la infusión endovenosa de la enzima L-N (G) monomethyl arginina sintetasa en dosis crecientes aumenta la presión arterial media, la resistencia vascular periférica y la

rigidez arterial. Los cambios en la rigidez arterial se detectaron con el registro de la ORC y la VOP.

La evolución de los valores de OR y VOP en los dos grupos de pacientes estudiadas demuestra que los valores más bajos en pacientes del G2 se registraron en el segundo trimestre del embarazo, lo cual tiene relación con la vasodilatación descrita en este período del embarazo normal. Por el contrario, en las pacientes del G1 los valores de OR y VOP no sólo no descendieron en el segundo período del embarazo, sino que se registraron más elevados que en el G2 desde etapa temprana de la gestación; estas observaciones tienen su correlato fisiopatológico en la vasoconstricción que existe en el primer trimestre de los embarazos con riesgo.

La elevada prevalencia y las complicaciones que desencadena la PE aún son motivo de intensa investigación clínica. No obstante, los avances en la etiología de esta enfermedad en las últimas décadas son pocos, los métodos de diagnóstico son tardíos y están presentes cuando la enfermedad evoluciona en forma irreversible; por ello resulta de importancia la identificación de predictores tempranos de PE.

El estudio de la distensibilidad arterial (en un estudio de seguimiento con mayor número de pacientes y eventos ocurridos) puede resultar un predictor útil y temprano de PE en mujeres con mayor riesgo de padecerla.

CONCLUSIÓN

En embarazadas con alto riesgo de preeclampsia, la distensibilidad arterial evaluada por el aumento de la OR y la VOP está alterada precozmente en el primer trimestre del embarazo.

SUMMARY

Arterial compliance in pregnancies with and without risk of preeclampsia

Background

We have previously established that arterial distensibility, as measured by pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AI), are reduced in the second trimester of pregnancy among women with high risk of developing preeclampsia (PE). This study was designed in order to assess whether an alteration in arterial distensibility can be detected at earlier stages of high risk pregnancies.

Research design and methods

One hundred and seventy pregnant women, aged between 18 and 35, were divided into two groups, according to PE developing risk: 1) High risk group (n = 90) with previous gestational hypertension or PE. 2) Low risk group (n = 80). Arterial blood pressure and Sphygmocor measured PWV and AI were obtained at 12, 20 and 36 gestational weeks.

Results

PWV and AI were higher during the first trimester of pregnancy in group 1 (PWV: 9 ± 0.19 m/s, AI: 8.5 ± 2 mm Hg) than in group 2 (7.3 ± 0.2 and 6.3 ± 0.7 respectively). In the first trimester, blood pressure was similar in both groups

(group 1 SP: 116 ± 12 mm Hg, group 2: 118 ± 13 . Group 1 DP: 70 ± 10 mm Hg; Group 2: 68 ± 9). Seventeen patients developed PE. AI and PWV values showed to be independent predictors of PE in multivariate regression tests.

Conclusions

In high risk pregnancies there is an early alteration of arterial distensibility, as measured by AI and PWV.

Key words: Preeclampsia - Arterial distensibility - Pulse wave velocity - Pregnancy - Hypertension

BIBLIOGRAFÍA

1. Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. *J Clin Hypertens* 2001;3(2):75-88.
2. Caren G. Solomon, Ellen W. Seely. Hipertension in Pregnancy. *Hipertension* 2001;37:232-9.
3. Granger JP, Alexander BT, Bennet WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14 (GPT2):1785-1855.
4. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Physiol* 2002;283(1):R29-45.
5. Sibai B. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257-65.
6. Majul C, Páez O, De María M, Prieto N, Caballer C. Velocidad de onda de pulso y onda de reflexión precoz en el embarazo con riesgo de preeclampsia. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:353-8.
7. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report of High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1689-1712.
8. Perloff D, Grim C, Flack J, et al. Determination of the arterial pressure for esfigmomanometry. *Circulation* 1996;88:2459-70.
9. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-9.
10. Karamanoglu M, O'Rourke M, Avolio P. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 1993;14:160-67.
11. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999;13:625-9.
12. Thomas Munzel, H. Just, D.G. Harrison. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. En: Gustav V.R. Born and Colin J. Schwartz, editors *Vascular Endothelium, Physiology, Pathology, and Therapeutic Opportunities*. New Horizon Aeries; Vol 3. Stuttgart, Germany. 1997.
13. Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:5-15.
14. Lucy Chappell, Paul T Seed, Annette L Briley, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354: 810-16.
15. Guss Dekker, Baha Sibai. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.
16. Okatani Y, Watanabe K, Sagara Y. Effect of nitric oxide, prostacyclin, and thromboxane on the vasospastic action of hydrogen peroxide on human umbilical artery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:515-20.
17. Michel Safar. *The Arterial System*. Lippincott-Raven Publishers. Arteries in Clinical Hypertension. USA, Philadelphia; 1996. p. 11-19.
18. O'Rourke MF. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1901-15.
19. Wilkinson IB, Mac Callum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increase aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(2):189-92.