



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
MATERNIDAD “CONCEPCIÓN PALACIOS”

**TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE
COMPLEMENTO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina
Materno Fetal

Arianna Elena Rodríguez Millán
Yuliana Luczora Vidal Gil

Tutora: Luanys Rivera

Caracas, julio de 2019



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA MATERNO FETAL
MATERNIDAD “CONCEPCIÓN PALACIOS”

**TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE
COMPLEMENTO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Medicina
Materno Fetal

Arianna Elena Rodríguez Millán
Yuliana Luczora Vidal Gil

Tutora: Luanys Rivera

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	9
INTRODUCCION	11
METODOS	24
RESULTADOS	26
DISCUSION	28
REFERENCIAS	33
ANEXOS	35



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



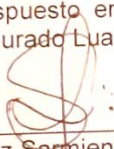
VEREDICTO

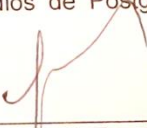
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **YULIANA LUCZORA VIDAL GIL**, Cédula de identidad N° V-C.I. 16.164.697., bajo el título "TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO-FETAL-MCP** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de julio de 2019 a las 08:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Sala alternativa del CIM, ubicado en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de julio del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Luanys Rivera.


Carmen Cruz Samiento Guzmán
C.I. V- 12.740.489
Maternidad Concepción Palacios
Miembro Principal


Judith Toro Merlo
C.I. V- 3.796.316
Hospital General del Oeste
Miembro Principal


Luanys Rivera,
C.I. V - 13.945.775.
Maternidad Concepción Palacios

J.T.M./26/07/19





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



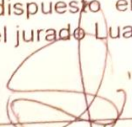
VEREDICTO

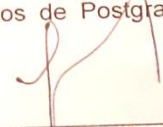
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **ARIANNA ELENA RODRIGUEZ MILLAN**, Cédula de identidad N° V- 17.525.071, bajo el título "**TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO-FETAL-MCP** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 26 de julio de 2019 a las 08:00 AM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en Sala alternativa del CIM, ubicado en la Escuela de Medicina Luis Razetti, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 26 días del mes de julio del año 2019, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Luanys Rivera.


Carmen Cruz-Sarmiento Guzmán
C.I. V- 12.740.489
Maternidad Concepción Palacios
Miembro Principal


Judith Toro Merlo
C.I. V- 3.796.316
Hospital General del Oeste
Miembro Principal


Luanys Rivera,
C.I. V - 13.945.775.
Maternidad Concepción Palacios

J.T.M./26/07/19



Certificación del tutor

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

Yo, Luany's Rivera portador de la Cédula
de identidad Nº 13.945.775, tutor del trabajo:

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y
NIVELES SERICOS DE COMPLEMENTO

_____, realizado por el (los) estudiante (es)
Arianna Rodríguez y Yuliana Vidal

Certifico que este trabajo es la versión definitiva. Se incluyó las observaciones y
modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide
exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En caracas a los 26 días del mes de julio de 2019

Autorización para la publicación electrónica

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA FACULTAD DE MEDICINA,
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nombres) Arianna Rodríguez y Yuliana Vidal
autor(es) del trabajo o tesis, _____

Trastornos hipertensivos del embarazo y niveles séricos del complemento
Presentado para optar: Especialista en Medicina Materno Fetal

Autorizo a la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.538 Extraordinaria, 01-10-1993).

☒	Si autorizo
☐	Autorizo después de 1 año
☐	No autorizo
☐	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

 
C.I.N° 17.525.071 C.I.N° 16.164.697
e-mail: arianna_rodriguez86@hotmail.com e-mail: msily2007@hotmail.com

En Caracas, a los 26 días del mes de julio, de 2019

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Coordinación de Estudios de Postgrado, publicará la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque esta es intransferible.

Luany's Rivera 13.945.775

luany's_rivera@hotmail.com

Nombres, Apellidos, Cl. E-mail y firma del tutor (a)

Tutor

Carlos Cabrea 3.984.101

carloscabreralezada@gmail.com

Nombres. Apellidos, Cl. E-mail y firma del Director (a) del programa

Alexandra Rivero 15.972.807

doctora_rivero@hotmail.com

Nombres Apellidos, Cl. E-mail y firma del Coordinador (a) del programa

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO

Arianna Elena Rodríguez Millán, C.I. 17525071. Sexo: Femenino, E-mail: arianna_rodriguez86@hotmail.com. Telf: 0414-8833852. Dirección: Maternidad Concepción Palacios, Caracas. Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal.

Yuliana Luczora Vidal Gil, C.I. 16.164.697. Sexo: Femenino, E-mail: anailuy2007@hotmail.com. Telf: 0424-9490946. Dirección: Maternidad Concepción Palacios, Caracas. Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal.

Luanys Rivera, C.I. 13.945.775. Sexo: Femenino, E-mail: luanys_rivera@hotmail.com. Telf: 0426-5205042. Maternidad Concepción Palacios, Caracas. Especialista en Medicina Materno Fetal.

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar la relación entre trastornos hipertensivos del embarazo y niveles séricos del complemento en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo que acudieron al Servicio de Medicina Materno Fetal entre agosto y octubre 2017. **Métodos:** Estudio prospectivo, descriptivo y transversal, incluyó pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo. Se determinó niveles séricos de complemento, expresados como mediana, y se evaluó evolución materna y perinatal. **Resultados:** Se incluyeron 81 gestantes, 67,9 % con preeclampsia grave, 27,2 % con hipertensión crónica más preeclampsia y 4,9 % con eclampsia. La concentración de C3 fue 182 mg/dL (89 mg/dL y 392 mg/dL) y la de C4 fue 41 mg/dL (10 mg/dL y 81 mg/dL). C3 en el segundo trimestre fue 289 mg/dL y en el tercer trimestre fue 159 mg/dL ($p=0,001$). C4 en el segundo trimestre fue 62 mg/dL y en el tercer trimestre fue 37 mg/dL ($p=0,001$). C3 fue 181 mg/dL en preeclampsia, 200 mg/dL en hipertensión crónica más preeclampsia y 137 mg/dL en eclampsia ($p=0,475$). C4 fue 41 mg/dL en preeclampsia, 43 mg/dL en hipertensión crónica más preeclampsia y 33 mg/dL en eclampsia ($p=0,475$). Los niveles de complemento se elevaron en hematoma subcapsular hepático, edema agudo de pulmón, hipoproteinemia, insuficiencia renal aguda, crecimiento fetal restringido y fase de descentralización avanzada. No hubo relación con la mortalidad perinatal. **Conclusiones:** En pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo, la concentración sérica de C3 y C4 se encuentran más elevadas en el segundo trimestre que en el tercero, los niveles son independientes de la severidad del cuadro.

Palabras claves: Sistema de Complemento, Trastorno Hipertensivo, Preeclampsia.

HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY AND COMPLEMENTARY SERUM LEVELS

SUMMARY:

Objective: To evaluate the relationship between disorders pregnancy hypertensive and serum complement in patients with hypertensive disorders of pregnancy who attended the Maternal-Fetal Medicine service between August and October 2017. **Methods:** Prospective, descriptive, transversal study included patients with hypertension of pregnancy disorder. Serum complement levels, expressed as median, were determined and assessed maternal and perinatal development. **Results:** We included 81 pregnant, 67.9% with severe pre-eclampsia, 27.2%

with chronic hypertension more pre-eclampsia and eclampsia 4.9%. C3 concentration was 182 mg/dL (89 mg/dL and 392 mg/dL) and C4 was 41 mg/dL (10 mg/dL and 81 mg/dL). C3 in the second trimester was 289 mg/dL and in the third trimester was 159 mg/dL ($p=0,001$). C4 in the second trimester was 62 mg/dL and in the third trimester was 37 mg/dL ($p=0,001$). C3 was 181 mg/dL in pre-eclampsia, 200 mg/dL in chronic hypertension more pre-eclampsia and 137 mg/dL in eclampsia ($p=0,475$). C4 was 41 mg/dL in preeclampsia, 43 mg/dL in chronic hypertension more pre-eclampsia and eclampsia 33 mg/dL ($p=0,475$). Complement levels were raised in hepatic subcapsular hematoma, acute oedema of lung, hypoproteinemia, acute renal failure, restricted fetal growth and advanced decentralization phase. There was no relation to perinatal mortality. **Conclusions:** In patients with disorder hypertensive of pregnancy, serum C3 and C4 are higher in the second trimester than in the third, the levels are independent of the severity of disease.

Key words: Complement System, Hypertensive Disorder, Preeclampsia

INTRODUCCIÓN

La descripción de los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) data desde 1930, sin embargo fue hasta 1978 cuando Chesley ⁽¹⁾ publica por primera vez dicha patología, siendo definida clásicamente la preeclampsia (PE) como una enfermedad propia del embarazo, parto y puerperio, caracterizada por elevación de las cifras tensionales, que se presenta después de la semana 20 de gestación, aunado a la presencia de proteinuria, la cual posee un origen multisistémico, relacionado básicamente con un desarrollo anormal de la placenta y con la interacción de múltiples factores como: el factor plasmático, endotelial, vascular e inmunológico; provoca una respuesta materna anormal a la implantación del producto de la concepción, caracterizada por alteración en la invasión trofoblástica en las arteriolas espirales maternas, donde se describen dos fases: fase preclínica, caracterizada por invasión insuficiente de las arterias espirales maternas por el citotrofoblasto que lleva a hipoxia placentaria y, posteriormente, aumento de la producción de factores placentarios en respuesta a la hipoxia, secretados por el trofoblasto. Este defecto local lleva a la segunda fase, donde se aprecia la aparición de hipertensión, proteinuria, alteraciones de la coagulación y otras alteraciones orgánicas secundarias a la disfunción endotelial. ⁽²⁻⁴⁾

Por lo tanto, se considera que en la preeclampsia ocurre una respuesta inmune exagerada, que provoca activación inmunológica local, donde se crean diversos anticuerpos como: inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) y se forman complejos inmunes mediados por activación excesiva del sistema de complemento (C), ello conduce al reclutamiento de leucocitos y liberación de potentes mediadores inflamatorios y antiangiogénico que afectan la vasculatura endometrial y conlleva a disminución del flujo útero placentario e isquemia. ^(5,6)

Es por ello, que no es infrecuente la activación desregulada del sistema de complemento en la preeclampsia, con todas las implicaciones que conlleva desde el punto de vista materno y perinatal, por lo que resulta de relevancia el estudio de este parámetro para predecir el comportamiento clínico de las pacientes con esta condición.

Planteamiento y delimitación del problema

El sistema de complemento está compuesto por más de 50 proteínas y constituye un parámetro sérico inmunológico que actúa para proteger al organismo de agresiones, iniciando la cascada

de inflamación y la lesión tisular; de tal manera que el aumento de la activación de este sistema causa y/o perpetúa la inflamación durante el embarazo.⁽⁷⁾

Las investigaciones realizadas han demostrado que la preeclampsia está asociada con la activación excesiva de los componentes de este sistema, provocando niveles elevados desde etapas tempranas de la gestación, inclusive menos de 20 semanas y prediciendo el riesgo del desarrollo de la misma por mal adaptación inmune o estrés oxidativo a nivel de la interfase materno – fetal, donde se produce exagerada activación o regulación insuficiente del complemento con posterior liberación de potentes mediadores inflamatorios y antiangiogénicos asociados con insuficiencia placentaria y disfunción endotelial materna,^(8,9) por ello, se planteó la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál será la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y los niveles séricos de complemento, en un grupo de pacientes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios, entre agosto y octubre de 2017?

Justificación e importancia

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las mayores complicaciones en este estado de la mujer, siendo responsables de una alta incidencia de morbilidad materna y fetal en países desarrollados y en vías de desarrollo como Venezuela. En la Maternidad Concepción Palacios se recibe cada año un número considerable de pacientes, con trastornos hipertensivos del embarazo en diversas variedades de presentación, que son manejadas, en su gran mayoría, en el servicio de Medicina Materno Fetal, por lo que es relevante conocer marcadores inmunológicos séricos que permitan predecir curso y pronóstico de esta patología. La concentración sérica del sistema de complemento, no se solicita rutinariamente por la no disponibilidad en diversos centros de salud pública, costo elevado y falta de inclusión en el perfil de laboratorio para diagnóstico de preeclampsia, sin embargo, representan una prueba sencilla para valorar la lesión que sufre la célula trofoblástica, por activación excesiva del mismo con liberación de monocitos y neutrófilos, producción de enzimas proteolíticas a nivel trofoblástico y posterior reacción inflamatoria responsable del daño endotelial que conlleva a disminución del flujo uteroplacentario.

En este sentido se evaluarán las variaciones de los niveles del sistema de complemento en C3 y C4 para determinar si las modificaciones fisiopatológicas instauradas en los diferentes

órganos y sistemas de las gestantes con trastornos hipertensivos resultan de la falta de inmunomodulación generada por la actividad inflamatoria exagerada que realiza el complemento; de esta manera se podrían tomar medidas para prevenir dicha evolución e implementar su determinación como un marcador diagnóstico que sirva de base para posteriores investigaciones.

En concordancia con lo anterior, al demostrarse lo antes descrito se abre una nueva línea de investigación en el campo de los trastornos hipertensivos del embarazo, porque en Venezuela no se cuenta con estudios suficientes que relacionen la implicación de trastornos hipertensivos del embarazo con los niveles séricos del complemento.

Antecedentes

En 2010, Soto *et al.*,⁽¹⁰⁾ describieron que la preeclampsia se asocia con cambios en las concentraciones plasmáticas maternas del sistema de complemento en sus tipos: C3a, C4a y C5a, encontraron en las mujeres con preeclampsia valores mayores de C5a plasmática con $p < 0,01$ en comparación con las mujeres con embarazos normales.

Salmon *et al.*,⁽¹¹⁾ en 2011, realizaron un estudio con el objetivo de determinar la causa de la preeclampsia en pacientes con enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico y pacientes con anticuerpos antifosfolípido; demostraron la presencia de alteración en el sistema de complemento con la generación de desequilibrio angiogénico e insuficiencia placentaria, asimismo evidenciaron, en 18 % de las pacientes, mutaciones heterocigotas en tres proteínas reguladoras del complemento como lo son la proteína cofactora de membrana (MCP), el factor I del complemento (CFI) y el factor de complemento H (CFH).

Lynch *et al.*,⁽⁷⁾ en 2011, reportaron que pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo, parto prematuro (< 37 semanas), rotura prematura de membranas, pérdida fetal intrauterina y restricción del crecimiento, presentaron percentiles más alto de C3a y con 3 veces más probabilidad de tener un resultado adverso del embarazo, inclusive verificaron niveles elevados de C3a en el primer trimestre del embarazo, lo que sugirió que los eventos inflamatorios relacionados con el complemento en el embarazo contribuyen al desarrollo de resultados deficientes en etapas posteriores del embarazo.

Buurma *et al.*,⁽¹²⁾ en 2012, estudiaron la activación del sistema de complemento en placentas de mujeres preeclámpticas, se investigó la presencia de depósitos inmunes en el

sincitiotrofoblasto y cambios en la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) placentario de las proteínas reguladoras del complemento y encontraron activación de C4d en 3 % de los controles sanos, mientras que se observó en 50 % de las placentas de mujeres preeclámplicas ($p=0,001$). Asimismo, en las pacientes con PE, el aumento del C4d placentario se asoció con una edad gestacional significativamente menor en el momento del parto, sugiriendo que el grado de desregulación del complemento se asocia con la gravedad de preeclampsia.

Lokki *et al.*, ⁽¹³⁾ en 2014, estudiaron la activación del complemento y su actividad en las placentas de pacientes preeclámplicas. Evidenciaron alteración del C en 78 % de pacientes con PE de inicio temprano (menor de 34 semanas) y 60 % de inicio tardío, concluyen que mientras mayor es el desequilibrio en los componentes del C mayor frecuencia hay de PE.

Guseh *et al.*, ⁽¹⁴⁾ en 2014, realizaron un estudio donde se relacionó el desarrollo de preeclampsia grave con la desregulación del complemento y el desequilibrio angiogénico; se cuantificaron niveles de complemento (C3a, C5a y C5b-9) y marcadores angiogénicos como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), el factor de crecimiento placentario (PlGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la tirosina kinasa-1 soluble (sFlt-1); evidenciaron asociación de la preeclampsia con el aumento de sFlt-1 plasmático, disminución VEGF plasmático y del PlGF, disminución del PlGF urinario y aumento de la concentración urinaria de C5b – 9. Este último resultó útil como medida para vincular la desregulación del complemento con el desequilibrio angiogénico en preeclampsia severa, ya que las pacientes sin preeclampsia no presentaron aumento del mismo.

Velickovic *et al.*, ⁽¹⁵⁾ en 2015, evaluaron la variación del fragmento del factor B (fB) del complemento como predictor de preeclampsia en diferentes razas de mujeres; observaron que 31 % de las pacientes con este fragmento elevado eran afroamericanas, sugiriendo que una respuesta inmune materna a través del complemento fB podría desempeñar un papel en el desarrollo de preeclampsia, particularmente en pacientes afroamericanas.

Penning *et al.*, ⁽¹⁶⁾ también en 2015, estudiaron la desregulación del complemento en riñones de pacientes preeclámplicas, evidenciaron que 82 % de estas pacientes tuvieron lesiones glomerulares prominentes, 100 % fueron positivos para C4d renal y que el marcador de la vía clásica C1q se correlacionó significativamente con endoteliosis renal, de igual forma

destacaron mayor prevalencia de IgM en estos riñones, por lo que la asociación entre la preeclampsia y los niveles renales de C4d, C1q e IgM sugirieron que la vía clásica del complemento está implicada en la lesión renal en la preeclampsia.

Banadakoppa *et al.*, ⁽¹⁷⁾ en el mismo año, determinaron las concentraciones en líquido amniótico de los productos del complemento tipo fB, C4a, C3a y C5a en el segundo trimestre, en el momento de realizar la amniocentesis genética, en embarazos que posteriormente desarrollaron preeclampsia de inicio temprano (menor de 34 semanas), evidenciaron niveles elevados de C3a y fB en PE de inicio precoz en comparación con el desarrollo de esta complicación al término con $p = 0,04$ y $p = 0,03$ respectivamente. Los niveles medios de C4a y C5a no fueron significativamente diferentes entre estos grupos, por lo que sugirieron que la activación del complemento en el embarazo temprano se asocia con el inicio precoz de preeclampsia.

Vaught *et al.*, ⁽¹⁸⁾ en 2016, estudiaron la activación del sistema de complemento en el síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas). Evidenciaron aumento de la activación del C, inclusive en el producto final del mismo C5b9, con un porcentaje significativamente mayor de muerte celular en las pacientes con HELLP clásico 34,3 % ($p = 0,001$), con respecto los pacientes con preeclampsia sin HELLP 7 %, ($p = 0,002$) respectivamente.

Lokki *et al.*, ⁽¹⁹⁾ en 2017, determinaron la vinculación de PE grave con el gen del complemento más central: C3, realizaron un estudio genético de casos y controles con genotipado de polimorfismo de nucleótido único (SNP) en 18 genes que codificaron componentes del sistema del complemento; observaron asociación de C3 con PE grave, con $p = 0,038$ y $OR = 1,158$, por lo que se destaca el papel potencial del sistema del complemento en la patogenia de la PE. Los autores dan directrices para definir subgrupos de mujeres preeclámpicas, medidas pronósticas y terapéuticas.

Marco teórico

La preeclampsia se considera como la hipertensión que se diagnostica en el embarazo después de la semana 20 (antes, en caso de enfermedad trofoblástica), en una mujer que previamente tenía una presión arterial normal y que se acompaña de proteinuria. ⁽²⁰⁾ Dentro de la clasificación de los trastornos hipertensivos se encuentra la propuesta recientemente, por el

Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), así como la Sociedad Europea de Hipertensión, han emitido algunos nuevos criterios para el diagnóstico y tratamiento de las pacientes con preeclampsia, con algunos puntos de coincidencia que se comentan posteriormente, a fin de posibilitar su interpretación y aplicación en la comunidad médica que ejerce la obstetricia. ^(20, 21)

Según el ACOG, ⁽²⁰⁾ se acordó eliminar la dependencia de la proteinuria para establecer un diagnóstico de preeclampsia; este criterio había sido establecido y se mantuvo siempre para afirmar la existencia de la entidad. En ausencia de la proteinuria es suficiente con la presencia de un conteo de plaquetas menor a 100 000, elevación de las transaminasas al doble de sus valores normales, aumento de la creatinina sérica a partir de 1,1 mg/dL (97,24 mmol/L) o el doble de su valor normal de medida en sangre, en ausencia de enfermedad renal, los valores normales de creatinina en el embarazo son de 0,8 mg/dL (70,72 mmol/L), edema pulmonar o aparición de alteraciones cerebrales o visuales.

Criterios para diagnosticar hipertensión arterial (HTA) según el ACOG: ⁽²⁰⁾ tensión arterial de 140/90 mm de Hg en 2 mediciones con diferencia de 4 horas. Tensión arterial $\geq$ 160/110 mm de Hg en corto tiempo (minutos). Se define hipertensión arterial crónica (HTAc) cuando el valor de tensión arterial es de 140/90 mm de Hg o mayor antes del embarazo o de la semana 20 de gestación. La HTA diagnosticada después de la semana 20, pero que persiste a las 12 semanas tras el parto, se clasifica también como hipertensión arterial crónica. Las cifras tensionales para el primer trimestre en 120/80 mm de Hg no definen un diagnóstico de HTAc, pero sí establecen el riesgo para su aparición y determinan un seguimiento estricto. ⁽²¹⁾

Preeclampsia sobre agregada a hipertensión crónica: hipertensión sin proteinuria antes de la semana 20 y cuando se presenta proteinuria mayor o igual a 0,3 g/24 horas. Asimismo hipertensión y proteinuria antes de la semana 20, cuando se presenta incremento repentino y progresivo de la proteinuria basal o un aumento brusco y sostenido de sus cifras de presión sanguínea en relación a sus valores previos o la evidencia clínica o paraclínica de trombocitopenia (menos de 100 000/mm³) o incremento de las transaminasas como muestras de afectación multiorgánica. ⁽²⁰⁾

Eclampsia: presencia de convulsiones o de coma en una mujer con preeclampsia, que no pueden ser atribuidas a otras causas. ⁽²⁰⁾

Para comprender mejor la fisiopatología de la preeclampsia, se han estudiado diferentes teorías sobre su etiología, encontrándose dentro de las más difundidas, la intolerancia inmunológica entre la unidad feto placentaria y el tejido materno o mala adaptación inmunológica, en contraste a lo observado en condiciones normales en el embarazo, donde hay un balance entre las citoquinas proangiogénicas y antiangiogénicas, ello genera un ambiente viable para el desarrollo del producto, predominando la respuesta de linfocitos T *helper* (Th2) durante el primer trimestre, periodo en el cual se lleva a cabo la implantación del producto y formación de la placenta y con predominio de un patrón de citoquinas tipo linfocitos T *helper* (Th1) en el tercer trimestre. ⁽²²⁾

Asimismo, en la patogenia de la preeclampsia intervienen el desequilibrio angiogénico, el estado de estrés oxidativo placentario, el óxido nítrico, la liberación de radicales libres, el desequilibrio entre prostaciclina y tromboxano, la disfunción endotelial, el proceso inflamatorio sistémico, la alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona, la susceptibilidad genética, entre otras modificaciones que impiden un resultado favorable durante la gestación. ⁽²²⁾

Existe evidencia de que la alteración en la invasión trofoblástica en las arteriolas espirales maternas desempeña un papel importante en la patogenia. La preeclampsia aparece en dos fases: fase preclínica, caracterizada por invasión insuficiente de las arterias espirales maternas por el citotrofoblasto, llevando a hipoxia placentaria y, posteriormente, aumento de la producción de factores placentarios en respuesta a la hipoxia, secretados por el trofoblasto. Este defecto local lleva a la segunda fase, donde se aprecian la aparición de hipertensión, proteinuria, alteraciones de la coagulación y otras alteraciones orgánicas secundarias a la disfunción endotelial. ⁽⁴⁾

La disfunción endotelial es un elemento fundamental en el desarrollo y progresión de la preeclampsia. Sin embargo, los mecanismos involucrados en el desarrollo de la lesión endotelial y su efecto sobre las manifestaciones clínicas son complejos y escasamente comprendidos. Diferentes informes han propuesto que la alteración de la función endotelial en la preeclampsia es secundaria a la afectación de la expresión de la síntesis de óxido nítrico, a alteraciones en la función de la endotelina-1 y del balance entre la prostaciclina y el

tromboxano, sin embargo, la determinación del daño endotelial in vivo continua siendo un reto. ⁽⁴⁾

Recientemente se ha relacionado la presencia de micropartículas (MP) como uno de los factores determinantes en el desarrollo de la preeclampsia; las micropartículas son pequeñas vesículas de membranas liberadas desde las membranas plasmáticas hacia el espacio extracelular. Diferentes tipos celulares como las células B, células T, monocitos y células endoteliales liberan micropartículas tanto in vivo como in vitro. La formación de micropartículas es una función de las células normales, pero está incrementada en condiciones que producen estrés celular, apoptosis o alteración de la viabilidad celular. ⁽⁴⁾

Las micropartículas, no solo por sus propiedades procoagulantes, sino también por su papel en los procesos inflamatorios y su capacidad para afectar directamente las funciones endoteliales, son un componente importante en la placa aterosclerótica. Se han encontrado cantidades elevadas de MP circulantes en pacientes con hipertensión grave y estas concentraciones se correlacionan con la presión arterial, lo cual sugiere un posible papel patogénico de estas micropartículas en las lesiones orgánicas causadas por la hipertensión. ⁽⁴⁾

De igual manera el sistema inmune materno en la mujer embarazada sufre cambios significativos, tanto innatos como adaptativos, para asegurar la supervivencia del aloinjerto fetal y el mantenimiento de sí mismo, no escapando a estas modificaciones el sistema del complemento, el cual funciona a un bajo nivel de estado estacionario de activación. ⁽²³⁾

El sistema del complemento, es un componente importante del sistema inmune innato, constituido por más de 50 proteínas plasmáticas que reaccionan entre sí en una cascada proteolítica, generando productos potentes que proporcionan mecanismos de defensa tempranos contra patógenos; pueden provocar, gracias a su activación, opsonización, quimiotaxis y lisis de microorganismos, asimismo participa en muchos procesos para mantener la homeostasis del tejido, porque el daño mediado por el complemento a los tejidos autólogos se previene por inhibidores típicamente de los dominios de la proteína de control del complemento. ^(10, 23)

El complemento puede ser activado por cuatro mecanismos diferentes: vía clásica, desencadenada por la unión de C1q a complejos antígeno-anticuerpo o directamente a la superficie de un microorganismo; vía alterna, desencadenada por la deposición espontánea de

componentes activadores del complemento directamente sobre las superficies microbianas; vía de la lectina de unión al manano (MBL), iniciada por la unión de MBL a carbohidratos que contienen manosa en los microorganismos, y vía lítica. Todas estas vías convergen en la proteína C3; la posterior escisión de C5 inicia el montaje del complejo de ataque a la membrana (MAC), que es esencial para la función del complemento. C3a, C4a y C5a son un grupo de péptidos liberados de la escisión de sus proteínas nativas durante la activación del sistema del complemento, estos productos divididos del complemento también son conocidos como anafilatoxinas, debido a su capacidad para aumentar la permeabilidad y estimular las contracciones del músculo liso. ^(23, 24)

Tanto la vía clásica como la alterna conducen a la activación de C5 convertasa y resultan en la producción de C5b que es esencial para la activación de la vía de ataque a la membrana; fue la primera vía de activación descubierta, y bajo condiciones fisiológicas normales, la activación de esta vía es iniciada por el complejo antígeno anticuerpo. Una sola molécula de inmunoglobulina M (IgM) sobre una superficie antigénica, o dos moléculas de inmunoglobulinas G (IgG) de la subclase apropiada, que han reaccionado con el antígeno, pueden unirse y activar el primer componente de la vía C1, que está compuesta por tres proteínas diferentes (C1q, C1r y C1s) mantenidas juntos por iones calcio. Estas y los demás componentes continúan activándose en cascada, poniendo en marcha todo un sistema de reacciones hasta C9. ⁽²⁵⁾

La vía alterna es llamada así porque fue descubierta después de la vía clásica, aunque filogenéticamente es probable que sea la más antigua, y para su activación no requiere la presencia del anticuerpo, por lo que es un mecanismo de defensa importante en los estadios iniciales de la infección, cuando todavía no se han sintetizado cantidades importantes de anticuerpos. Funciona de forma continua a un bajo nivel y solo en presencia de determinados factores se amplifica, esta vía se encuentra en dos estados, de reposo y en activación. En estado de reposo, en condiciones normales, en el plasma, el factor C3 se escinde continuamente y de forma lenta, en un proceso que se denomina marcapasos de C3, dando lugar a C3b y quedando así su enlace tipo éster interno expuesto. Si no se une a la superficie de algún microorganismo C3b permanece en fase fluida y se combina con una molécula de agua, quedando así su enlace hidrolizado y el C3b inactivo. Para su activación, C3 requiere de los factores B y D y del catión Mg^{++} , todos presentes en el suero normal, luego de lo cual se

produce hidrólisis espontánea de enlaces, y luego se desencadenan las demás reacciones, siempre bajo el modelo de activación en cascada.⁽²⁵⁾

En concordancia, la vía de la lectina se inicia por el enlace de la lectina unida a la manosa (MBL) sobre las superficies de las bacterias, que contienen polisacáridos ricos en este carbohidrato. El enlace de la lectina al patógeno produce la asociación de dos serinas proteasas, MASP-1 y MASP-2 (proteasas de serina asociadas a MBL), y de allí las proteínas reguladoras y las actividades biológicas de esta vía son las mismas que las de la vía clásica.⁽²⁶⁾

La vía lítica corresponde a las reacciones finales del sistema de complemento. Se inicia cuando las enzimas convertasas de C5 formadas ya sea en la vía clásica, MBL o la alterna, fijan el factor C5 y lo fragmentan en C5a (anafilotoxina) que pasa al medio fluido y C5b, que se une no covalentemente a C3b. La fracción C5b capta C6 y C7 de la fase fluida, formando un complejo estable C5b67 con actividad quimiotáctica y capacidad de fijación a las membranas, que al unirse a la fracción C8 es citolítico, y adquiere la capacidad de interaccionar con moléculas C9 formando el complejo C5b6789. Las moléculas C9, luego de sufrir cambios conformacionales, potencian y aceleran la penetración de este complejo de ataque a la membrana (MAC), dando origen a la formación de canales que permiten el libre intercambio de sodio y agua al exterior de la célula, provocando la consiguiente lisis osmótica de la célula atacada, puesto que C9 es estructuralmente homólogo a la perforina, proteína liberada por los linfocitos T citotóxicos y las células *natural killer* (NK), y que es también responsable de la formación de poros en la membrana de las células diana. Para su activación, esta vía, generalmente, no requiere la participación del anticuerpo, aunque últimamente, se ha encontrado activación adicional mediada por complejo antígeno-anticuerpo y moléculas de IgG carentes de residuos terminales de galactosa, como se observa, por ejemplo, en pacientes con artritis reumatoide. Las evidencias preliminares sugieren que MBL puede tener un receptor sobre las células fagocíticas para ayudar a este proceso.⁽²⁵⁾

En el embarazo, el primer componente del complemento que promueve la invasión del trofoblasto a la decidua es C1q, paso que se requiere para que la placentación sea normal, durante esta etapa disminuye la activación del complemento, con lo que se evita que los antígenos paternos que están en la superficie de las células del trofoblasto activen en la cascada del mismo. El trofoblasto expresa reguladores de complemento para que la gestación

tenga éxito; hay tres mecanismos para lograr su inhibición: el factor acelerador de consumo (DAF o CD55) aumenta la velocidad de disociación de convertasas de C3, la proteína cofactor de membrana (MCP o CD46) interacciona con C3b y C4b y bloquea los sitios de unión al complemento, a los anticuerpos y DAF y por último el inhibidor del complejo de ataque a membranas (CD59) bloquea la unión de C9 con lo que evita la formación del complejo de ataque de membranas (CAM) C5-C9. ⁽⁵⁾

Aparte de su papel en la defensa del huésped, el sistema de complemento ha sido implicado en la fisiopatología de la sepsis, asma, lesión isquémica/hipóxica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, pérdidas gestacionales y reacciones de hipersensibilidad. La activación excesiva del complemento podría dañar potencialmente al feto en desarrollo. ^(23, 26)

Los componentes del complemento aumentan fisiológicamente durante la gestación, por lo que existen rangos de normalidad específicos empleados durante la gestación para el sistema de complemento (C3 y C4); los valores normales, por trimestre, expresados en mg/dl o utilizando rangos mínimos y máximos de percentiles (percentil 5 y 95) son los siguientes: niveles de C3: I trimestre: 87,42 a 213,85, II trimestre: 114,2 a 232,5, III trimestre: 120 a 252,57 y niveles de C4: I trimestre: 15 a 44,7, II trimestre: 7,57 a 51,93, III trimestre: 13,12 a 58,22. ⁽²⁷⁾

En las pacientes con preeclampsia se evidencia claramente que la activación del complemento es aún mayor en comparación con los embarazos normales, aumentando la relación C3a/C3 y C5b-9 en los primeros en comparación con embarazos normales. Todo esto respalda el hecho de que en el embarazo de pacientes preeclámplicas hay una activación excesiva del complemento, llevando al agotamiento de C3 en el plasma: la síntesis de C3 es superada por la activación de este. De igual forma, se conoce que la activación aumentada de la ruta lítica terminal (sC5b-9) se asocia con la restricción de crecimiento uterino. A diferencia de embarazos con fetos pequeños para la edad gestacional, donde existe aumento de C5a, ambos productos de activación del complemento se observan en la última mitad del embarazo cuando los síntomas preeclámpticos son evidentes. ⁽²²⁾

Los efectos adversos perinatales en pacientes que desarrollan preeclampsia como el parto pretérmino (menor de 37 semanas), la ruptura prematura de las membranas, la pérdida fetal intrauterina y la restricción de crecimiento, se observa en las mujeres con niveles más alto de

C3a, evidenciando tres veces más probabilidades de tener un resultado adverso en el embarazo.⁽⁷⁾

Objetivo general

Evaluar la relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y los niveles séricos de complemento en un grupo de pacientes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios entre agosto y octubre de 2017

Objetivos específicos

1. Cuantificar los niveles séricos de complemento.
2. Relacionar los niveles de complemento con la edad gestacional.
3. Relacionar la severidad de los trastornos hipertensivos del embarazo y los niveles de complemento.
4. Describir las complicaciones en las pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo según los niveles séricos de complemento
5. Calcular la mortalidad materna en trastornos hipertensivos del embarazo según los niveles séricos de complemento
6. Calcular la morbi-mortalidad perinatal en trastornos hipertensivos del embarazo según los niveles séricos de complemento materno

Aspectos éticos

Tomando en cuenta que el Trabajo Especial de Grado se llevó a cabo en el servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad Concepción Palacios y dada la necesaria interacción con el paciente para el adecuado desarrollo del trabajo, se hizo imperativo cumplir con los principios universales de ética de Helsinki.

Fue indispensable obtener el consentimiento verbal de todas las pacientes y posteriormente el documento firmado (anexo1) para su inclusión en la investigación, en dicho documento se le dio a conocer debidamente los objetivos, beneficios, implicaciones e importancia de la investigación, recalcando el deseo voluntario de participar, libre de coacción de ninguna clase o especie, con posibilidad de retirarse en cualquier momento del estudio si así fuera su elección, respetándose el principio de autonomía.

Por el principio hipocrático *Primum non nocere*, está planteado realizar pruebas, exámenes o procedimientos diagnósticos invasivos, como la toma de muestra de sangre venosa que es un procedimiento de bajo riesgo y no pone en riesgo a ninguna de las participantes del estudio, garantizando de esta forma el principio de no maleficencia.

Este trabajo pretende estudiar concentración sérica de complemento en trastornos hipertensivos del embarazo en todas las pacientes que ingresen al servicio de Medicina Materno Fetal en el periodo entre agosto y octubre de 2017, sin discriminación alguna aparte de los criterios establecidos en el diseño del estudio, permitiendo a la población conocer el comportamiento de dicha patología, tratarlas y mejorar de esta manera la morbi-mortalidad materna y perinatal, cumpliendo así con el principio de beneficencia y de justicia.

MÉTODOS

Tipo de investigación

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo y transversal.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes embarazadas que acudieron a la Maternidad Concepción Palacios, servicio de Medicina Materno Fetal, en el lapso entre agosto y octubre de 2017. El número de pacientes ingresadas al servicio en un año fue de 1200. Se incluyó una muestra no probabilística de 81 pacientes que llenaban los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Pacientes embarazadas con diagnóstico de trastorno hipertensivo del embarazo.

Criterios de exclusión

Pacientes que no se realicen la determinación de la concentración de complemento.

Procedimiento

Previo consentimiento informado (anexo 1), se procedió a llenar la ficha de recolección de datos (anexo 2) de todas las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Dicha ficha incluye datos de identificación, antecedentes personales, obstétricos y hallazgos clínicos de la misma. A continuación se procedió a tomar la muestra de sangre venosa para estudio de perfil inmunológico (C3, C4), se entregó la muestra al familiar de cada paciente para gestionar su análisis en un laboratorio privado único, al cabo de una semana se verificaron y registraron los resultados y se realizó evaluación clínica y paraclínica de la paciente, asimismo se verificó el comportamiento clínico perinatal. La evolución materna y perinatal se relacionó con las concentraciones séricas de complemento obtenidas.

Tratamiento estadístico adecuado

Los datos fueron debidamente registrados, tabulados y luego sometidos al proceso de análisis estadístico; se calculó la mediana de los complementos C3 y C4, reportando su valor mínimo y máximo, porque ambas variables no se distribuyen normalmente y no siguen la función probabilística de Gauss. Se aplicó la prueba no paramétrica llamada H de Kruskal-Wallis para comparar las medianas de C3 y C4 entre las edades gestacionales como entre los grupos de

severidad de trastorno hipertensivo. En el caso de los pacientes donde se evaluó la mortalidad perinatal se asoció a la mediana de C3 y C4 y se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

Se evaluaron 81 pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. El promedio de edad gestacional de las pacientes fue 32 ± 3 semanas, la edad materna fue 28 ± 7 años, 55 pacientes (67,9 %) tenían preeclampsia grave, 22 (27,2 %) tenían hipertensión arterial crónica más preeclampsia y 4 (4,9 %) tenían eclampsia (Tabla 1).

En la tablas 2 y 3 se presenta la distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento. El C3 tuvo una mediana de 182 mg/dL, con extremos de 89 mg/dL y 392 mg/dL. El mayor número de pacientes, 59 (72,8 %), tuvo una concentración entre 89 mg/dL y 209 mg/dL. El C4 tuvo una mediana de 41 mg/dL, con extremos de 10 mg/dL y 81 mg/dL. El mayor número de pacientes, 67 (82,7 %), tuvo una concentración menor a 55 mg/dL.

En la tabla 4 se presentan los valores de C3 según el trimestre de gestación. No hubo pacientes en el primer trimestre. En el segundo trimestre hubo 9 pacientes y en el tercer trimestre hubo 72. La mediana de C3 en el segundo trimestre fue 289 mg/dL (118 – 325). Hubo 5 (55,6 %) con valores de C3 entre 269 mg/dL y 329 mg/dL. En el tercer trimestre, la mediana fue 159 mg/dL (89 - 392). Hubo 57 pacientes (79,2 %) con valores de C3 entre 89 mg/dL y 209 mg/dL ($p=0,001$).

En relación a la concentración de C4 por trimestre de gestación, en la tabla 5 puede observarse que en el segundo trimestre la mediana fue 62 mg/dL (22 – 69). Hubo 6 (66,7 %) con valores de C4 mayores a 55 mg/dL. En el tercer trimestre, la mediana fue 37 mg/dL (10 - 81). Hubo 64 pacientes (88,9 %) con valores de C4 de 55 mg/dL o menos ($p=0,001$).

Al distribuir las pacientes según las concentraciones de C3 y la severidad del cuadro hipertensivo, se obtuvo una mediana de 181 mg/dL (113 – 392) en pacientes con preeclampsia grave, 200 mg/dL (89 – 320) en pacientes con hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada y 137 mg/dL (132 – 202) en aquellas con eclampsia ($p=0,475$). En la tabla 6 se presenta la distribución pacientes según los valores obtenidos en cada caso ($p=0,869$).

Al distribuir las pacientes según las concentraciones de C4 y la severidad del cuadro hipertensivo, se obtuvo una mediana de 41 mg/dL (10 – 81) en pacientes con preeclampsia grave, 43 mg/dL (12 - 80) en pacientes con hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada y 33 mg/dL (18 - 49) en aquellas con eclampsia ($p=0,520$). En la tabla 7 se observa la distribución pacientes según los valores obtenidos en cada caso ($p=0,743$).

Las complicaciones maternas más frecuentes fueron: disfunción renal (26 casos, 32,1 %), síndrome HELLP (18 casos (22,2 %) y anemia (15 pacientes, 18,5 %). No hubo casos de mortalidad materna. Hubo un caso de hematoma subcapsular hepático que presentó las concentraciones más elevadas de C3, 392 mg/dL y C4, 78 mg/dL. Así mismo, un caso de edema agudo de pulmón, que presentó C3 en 320 mg/dL y C4 en 71 mg/dL. Se observaron valores elevados de ambos complementos en pacientes con hipoproteinemia (254 mg/dL (182-325) y 57 mg/dL(51-63)) y en pacientes con insuficiencia renal aguda (226 mg/dL (131-289) y 52 mg/dL (21-68)). Esta información se presenta en la tabla 8.

La morbilidad perinatal más observada fue el crecimiento fetal restringido (41 casos, 50,6 %) seguido por la afectación del líquido amniótico (40 casos, 49,4 %): oligohidramnios (32 casos, 39,5 %) y anhidramnios (8 casos, 9,9 %). En la tabla 9 se observa que los valores de C3 y C4 más elevados se obtuvieron en las pacientes con óbito fetal 264 mg/dL (203-325) y 53 mg/dL (42-63), respectivamente, seguidos de aquellos con centralización avanzada 200 mg/dL (132-311) y 46 mg/dL (18-81). Las más bajas se relacionaron con la fase de centralización inicial, 126 mg/dL (89-251) para el C3 y 22 mg/dL (12-54) para el C4. Hubo 10 muertes perinatales (12,3 %). En estos casos, la mediana de C3 fue 264 mg/dL (89 - 325) y la de C4 fue 57 mg/dL (12 - 81). No hubo relación entre las concentraciones de complemento y la posibilidad de mortalidad perinatal (C3 $p=0,105$ y C4 $p=0,103$).

DISCUSIÓN

En la mujer embarazada, el sistema inmune materno, incluyendo al sistema del complemento, sufre cambios significativos, tanto innatos como adaptativos, para asegurar la supervivencia del aloinjerto fetal y el mantenimiento de sí mismo, el cual funciona a un bajo nivel de estado estacionario de activación.⁽²⁴⁾

El sistema de complemento en las pacientes preeclámplicas se activa de manera más significativa que en los embarazos normales y aumenta, principalmente la fracción C3, en relación con resultados adversos en el embarazo, dentro de los más notorios crecimiento fetal restringido y pérdida fetal intrauterina.

En las pacientes de la presente serie se encontraron valores de C3 entre 89 mg/dL – 392 mg/dL, con una mediana de 182 mg/dL. Los valores considerados normales para esta fracción son 114 mg/dL - 232,5 mg/dL en el segundo trimestre y 120 mg/dL – 252,57 mg/dL para el tercer trimestre.⁽²⁷⁾ Como puede observarse, son rangos muy amplios, lo que hace difícil cualquier asociación entre valores normales o anormales y complicaciones durante la gestación. Igual ocurre para la fracción C4, se obtuvieron valores entre 10 mg/dL y 81 mg/dL y lo establecido en la literatura como normal es 7,57 mg/dL – 51,93 mg/dL, en el segundo trimestre y 13,12 mg/dL y 58,22 mg/dL, para el tercer trimestre.⁽²⁷⁾ Es importante considerar que todas las pacientes tenían trastorno hipertensivo del embarazo. Se ha descrito que en las pacientes con preeclampsia la activación del complemento es mayor en comparación con los embarazos normales, lo que respalda el hecho de que en el embarazo de pacientes preeclámplicas hay una activación excesiva del complemento, llevando al agotamiento de C3 en el plasma: la síntesis de C3 es superada por la activación de este.⁽²³⁾ Los amplios rangos pueden ser explicados si se considera el diferente tiempo de evolución de cada caso. Así, en aquellos casos de corta evolución, independientemente de la edad gestacional, las concentraciones de complemento serían más elevadas, dado que el proceso se estaría iniciando con la activación del sistema de complemento, mientras que en aquellos casos de larga evolución, se inicia el consumo con los consecuentes valores bajos detectados.

Según estas cifras, se observó elevación de los niveles séricos de ambas fracciones en 6 pacientes en el segundo trimestre (66,7 %) y en 7 del tercero (9,7 %). Lokki *et al.*,⁽¹³⁾ en 2014, estudiaron la activación del complemento y su actividad en las placentas de pacientes

preeclámplicas y evidenciaron alteración del C en 78 % de pacientes con preeclampsia de inicio temprano (menor de 34 semanas) y 60 % de inicio tardío, concluyendo que mientras mayor es el desequilibrio del C, mayor frecuencia hay de preeclampsia. También Soto *et al.*,⁽¹⁰⁾ describieron valores elevados de fracciones del complemento en pacientes con preeclampsia, al compararlas con gestantes sanas. Estos hallazgos son consistentes con los descritos por Lynch *et al.*,⁽⁷⁾ en 2011, cuando demostraron percentiles más altos de C3a en pacientes con preeclampsia, y que esas pacientes tenían 3 veces más probabilidad de tener un resultado adverso del embarazo. Otros autores han encontrado aumento de la concentración urinaria de fracciones del complemento⁽¹⁴⁾ y también de las fracciones evaluadas a nivel de la placenta,⁽¹²⁾ y en líquido amniótico.⁽¹⁷⁾

En la presente serie se observó el siguiente comportamiento de las fracciones de complemento estudiadas: en el segundo trimestre, más de 55 % de las pacientes presentaron cifras de C3 por encima de 269 mg/dL, pero en el tercer trimestre el mayor porcentaje de pacientes estaba por debajo de este rango. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,001$). Cuando se evalúan las medianas por trimestre, también se obtienen valores más altos en el segundo trimestre que en el tercero ($p=0,003$). El comportamiento del C4 es similar, con valores significativamente más elevados en el segundo trimestre que en el tercero. Esto sugiere que el trastorno hipertensivo del embarazo que se presenta más temprano en la gestación, se asocia a mayor activación del complemento y que dicha activación en el segundo trimestre produce elevación de la concentración sérica, tal como ocurre en los procesos inflamatorios, pero, posteriormente, al perpetuarse el proceso, el complemento se consume y, en consecuencia, se detectan niveles significativamente más bajos porque la síntesis es superada por la activación.⁽²³⁾

En relación a la severidad del cuadro hipertensivo, no se relacionó con las concentraciones séricas de complemento. Es importante señalar que todas las pacientes incluidas tenían, por lo menos, preeclampsia severa. El comportamiento similar del complemento, independientemente de si se tratara de preeclampsia, hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada o eclampsia, sugiere que la activación se relaciona con el inicio del proceso y no con la evolución del mismo. En la serie de Lynch *et al.*,⁽⁷⁾ fue posible verificar niveles elevados de complemento, incluso en el primer trimestre; los autores plantean que los eventos inflamatorios relacionados con el complemento en el embarazo contribuyen al desarrollo de resultados deficientes en etapas posteriores del embarazo. A diferencia de lo encontrado en esta serie, Guseh *et al.*,⁽¹⁴⁾ en

2014, compararon pacientes con preeclampsia grave sin antecedentes hipertensivos y con hipertensión previa, resultando que el primer grupo se asoció con mayor alteración de factores angiogénicos en comparación con las pacientes del segundo grupo con aumento de C5b-9, en orina, en 96 % de los casos con PEG versus 12 % de pacientes con preeclampsia más HTAc, de igual manera ocurrió con la medición de los niveles séricos de C3a. En este estudio se midió la fracción C3 y no la fracción activada C3a, lo cual puede explicar las diferencias.

En este trabajo se evidenció que las complicaciones más frecuentes de la PE fueron disfunción renal con 32,1 %, síndrome HELLP 22,2 %, anemia 18,5 %. Penning *et al.*, ⁽¹⁶⁾ en 2015, concluyeron que las mujeres preeclámplicas tenían algún grado de afectación renal, que incluían diversos grados de endoteliosis (55 %) e inflamación de los podocitos (18 %). Por otro lado, Vaught *et al.*, ⁽¹⁸⁾ en el año 2016, reportaron que el síndrome HELLP clásico complicó a 8 % de las pacientes estudiadas.

La presencia de algunas complicaciones maternas se asoció a elevaciones simultáneas de ambas fracciones del complemento estudiadas. Entre los 81 casos, hubo un único caso de hematoma subcapsular hepático. La hemorragia hepática espontánea con formación de un hematoma subcapsular y rotura de la cápsula de Glisson, es una complicación infrecuente del embarazo, asociada a una elevada morbi-mortalidad. La paciente con preeclampsia, tiene una alteración en el metabolismo de las prostaglandinas caracterizada por disminución en la producción de prostaciclina, vasodilatador y antiagregante plaquetario y predominio en la de tromboxano A2, potente vasoconstrictor y mediador de la agregación plaquetaria. La hipertensión resultante, en adición al efecto del tromboxano, causa disfunción vascular endotelial a nivel de órganos con elevado flujo sanguíneo, entre los cuales se incluye el hígado. Los depósitos de trombina y fibrina en las arteriolas y sinusoides hepáticos causan obstrucción del flujo sanguíneo local, congestión vascular, aumento de la presión intrahepática y necrosis hemorrágica periportal que confluye, forma hematomas y diseca en la cápsula de Glisson. ⁽²⁷⁾ En el caso que se presentó en este estudio, se observaron las concentraciones más elevadas de ambas fracciones de complemento, C3 y C4. Según la fisiopatología explicada anteriormente, se comprende que esta entidad tiene un carácter agudo. Al generarse el proceso se produce la activación del complemento, con la elevación de las concentraciones séricas, pero sin tiempo al consumo de las mismas, toda vez que se trata de un evento de extrema urgencia que no llega a perpetuarse en el tiempo.

También se observó elevación de ambas fracciones en el único caso de edema agudo de pulmón. El carácter agudo de esta entidad explicaría el comportamiento del complemento. Ocurrió una situación similar en los 2 casos de hipoproteinemia y en las ocho pacientes con IRA. En relación a este aspecto, Penning *et al.*,⁽¹⁶⁾ estudiaron la desregulación del complemento en riñones de pacientes preeclámpicas, evidenciaron que 82 % de estas pacientes tuvieron lesiones glomerulares prominentes, 100 % fueron positivos para C4d renal y que el marcador de la vía clásica C1q se correlacionó significativamente con endoteliosis renal, de igual forma destacó mayor prevalencia de IgM en estos riñones, por lo que la asociación entre la preeclampsia y los niveles renales de C4d, C1q e IgM sugirieron que la vía clásica del complemento está implicada en la lesión renal en la preeclampsia.

En relación a la evolución perinatal, la patología más observada fue el CFR que se observó en la mitad de los casos. En esas pacientes, las concentraciones de C3 y C4 estaban dentro de los rangos considerados normales, probablemente asociados al hecho de tratarse de un proceso crónico en el que, una vez activado el sistema de complemento, este se consume y por ello los valores son normales. Es probable que de persistir la noxa, continuara el consumo y se encontrarían concentraciones bajas. También se encontró disminución de líquido amniótico: oligohidramnios en casi 40 % de los casos y anhidramnios en cerca de 10 %.

Lynch *et al.*⁽⁷⁾ reportaron resultados adversos del embarazo en 21 % de las pacientes, cursando estas con uno o más resultados adversos perinatales ($p < 0,001$), 29 % presentó CFR, 5 % disminución de líquido amniótico, 1,3 % tuvo pérdida fetal. Estos resultados fueron especialmente relevantes entre las mujeres nulíparas quienes tenían 4,1 veces más probabilidad de tener un resultado adverso del embarazo que las pacientes multíparas, hallazgo relacionado con la mala adaptación inmune.

Se encontraron niveles elevados en óbito fetal y centralización avanzada. Por el contrario, en los casos con centralización inicial los valores eran normales. Este comportamiento podría interpretarse como una mayor elevación en aquellos casos con mayor afectación fetal. No se puede determinar si la elevación del complemento es previa o posterior al deterioro fetal. Tal parece que los cuadros más severos se asocian a niveles más elevados, y como consecuencia, en estos casos, la evolución perinatal es más adversa. La activación excesiva del complemento podría dañar potencialmente al feto en desarrollo.⁽²⁴⁾ Buurma *et al.*,⁽¹²⁾ describieron que el

aumento del C4d placentario se asoció con una edad gestacional significativamente menor en el momento del parto, sugiriendo que el grado de desregulación del complemento se asocia con la gravedad de preeclampsia. Por otro lado, Lynch *et al.* ⁽⁷⁾ reportaron que pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo presentaron percentiles más alto de C3a y con 3 veces más probabilidad de tener un resultado adverso del embarazo.

Los 10 casos de muerte perinatal, que representaron 12,3 % de los casos, se asociaron con una mediana de C3 de 264 mg/dL, pero con rangos muy amplios. Para el C4, la mediana fue de 57 mg/dL, pero igualmente, el rango fue muy amplio. Estadísticamente no se pudo establecer ninguna relación entre la mortalidad perinatal y la concentración de las fracciones de complemento. El amplio rango sugiere que en algunos casos, la muerte perinatal se presentó en cuadros de evolución crónica, con consumo del complemento, y en otros, en cuadros con evolución menos crónica, en los que el complemento no se había consumido y, por ende, se detectaron niveles más elevados. En todo caso, es muy importante considerar que los efectos adversos perinatales en pacientes que desarrollan preeclampsia como el parto pretérmino (menor de 37 semanas), la ruptura prematura de las membranas, la pérdida fetal intrauterina y la restricción de crecimiento, se observa en las mujeres con niveles más alto de C3a, evidenciando tres veces más probabilidades de tener un resultado adverso en el embarazo. ⁽⁷⁾ Banadakoppa *et al.* ⁽¹⁷⁾ en 2015, evidenciaron una mortalidad perinatal de 2,1 %, bastante más baja a la encontrada en esta serie, con mayores niveles de C3a en pacientes con PE que aquellas que no desarrollaron esta patología, por lo tanto, concluyen que a mayores niveles de complemento mayor es la posibilidad de resultados adversos en la gestación.

En vista de los resultados de esta investigación, es posible concluir que en pacientes con trastorno hipertensivo del embarazo, la concentración sérica de las fracciones C3 y C4 se encuentran más elevadas en el segundo trimestre que en el tercer trimestre y que los niveles son independientes de la severidad del cuadro hipertensivo. Se encontró elevación de ambas fracciones en hematoma subcapsular hepático, edema agudo de pulmón, hipoproteinemias e insuficiencia renal aguda. También se elevó el complemento (C3 y C4) en óbito fetal y en pacientes en fase de centralización avanzada. No hubo asociación entre el complemento y la mortalidad perinatal.

REFERENCIAS

1. Chesley L. Hypertension Disorders in Pregnancy. New York: Appleton-Century Crofts; 1978.
2. Usandizaga J, de la Fuente P. Obstetricia y Ginecología. 4ª edición. Madrid: Marbán; 2011.
3. Townsend R, O'Brien P, Khalil A. Current best practice in the management of hypertensive disorders in pregnancy. Integr Blood Press Control. 2016; 9: 79 – 94.
4. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Santos-Bolívar J, *et al.* [Endothelial microparticles in preeclampsia and eclampsia]. Med Clin (Barc). 2011; 136 (12): 522 – 526. Español.
5. Cervera R, Carmona F. Embarazo y enfermedades autoinmunes sistémicas. Rev SAR. 2007; 18 (1): 7-10.
6. Silvera L, Menezes D, Mota E, Arana-Pino A, Lenzi H, Barrios C. Enfermedad hipertensiva específica del embarazo (preeclampsia): Estudio de la matriz extracelular (colágeno I y III, fibronectina). Salud Uninorte. 2000; 15(1): 4 - 10.
7. Lynch A, Gibbs R, Murphy J, Giclas P, Salmon J, Holers V. Early elevations of the complement activation fragment C3a and adverse pregnancy outcomes. Obstet Gynecol. 2011; 117 (1): 75–83.
8. Lynch A, Salmon J. Dysregulated Complement Activation as a Common Pathway of Injury in Preeclampsia and Other Pregnancy Complications. Placenta. 2010; 31 (7): 561-567.
9. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, Giclas PC, *et al.* Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198 (4): 385.e1 – 385.e9.
10. Soto E, Romero R, Richani K, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, *et al.* Preeclampsia and pregnancies with small-for gestational age neonates have different profiles of complement split products. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010; 23 (7): 646–657.
11. Salmon J, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski M, Kavanagh D, Roumenina L, *et al.* Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort. PLoS Med [Internet]. 2011; [revisado 13 agosto 2017]; 8 (3): e1001013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21445332>
12. Buurma A, Cohen D, Veraar K, Schonkeren D, Claas F, Bruijn J, *et al.* Preeclampsia Is Characterized by Placental Complement Dysregulation. Hypertension. 2012; 60 (5): 1332-1337.
13. Lokki AI, Heikkinen-Eloranta J, Jarva H, Saisto T, Lokki ML, Laivuori H, *et al.* Complement activation and regulation in preeclamptic placenta. Front Immunol. 2014; 5: 312.

14. Guseh S, Feinberg B, Dawood H, Yamamoto H, Fichorova R, Burwick R. Urinary excretion of c5b-9 is associated with the antiangiogenic state in severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73 (5): 437 - 444.
15. Velickovic I, Dalloul M, Wong K, Bakare O, Schweis F, Garala M, *et al*. Complement factor B activation in patients with preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2015; 109: 94-100.
16. Penning M, Chua J, van Kooten C, Zandbergen M, Buurma A, Schutte J, *et al*. Classical complement pathway activation in the kidneys of women with preeclampsia. *Hypertension*. 2015; 66 (1): 117–125.
17. Banadakoppa M, Vidaeff A, Yallampalli U, Ramin S, Belfort M, Yallampalli C. Complement Split Products in Amniotic Fluid in Pregnancies Subsequently Developing Early-Onset Preeclampsia. *Dis Markers*. 2015; 2015: 263109.
18. Vaught A, Gavrilaki E, Hueppchen N, Blakemore K, Yuan X, Seifert S, *et al*. Direct evidence of complement activation in HELLP syndrome: a link to atypical hemolytic uremic syndrome. *Exp Hematol*. 2016; 44 (5): 390-398.
19. Lokki AI, Kaartokallio T, Holmberg V, Onkamo P, Koskinen LLE, Saavalainen P *et al*. Analysis of complement C3 gene reveals susceptibility to severe preeclampsia. *Front Immunol*. 2017; 8: 589.
20. ACOG Practice Bulletin N° 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019; 133 (1): e1 – e25.
21. Nápoles-Mendez D. Nuevas interpretaciones en la clasificación y el diagnóstico de la preeclampsia. *MEDISAN* 2016; 20 (4): 516 – 529.
22. Baraňao R. Inmunología del embarazo. *Invest Clin*. 2011; 52 (2): 175 – 194.
23. Carrol M. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2004; 5 (10): 981 - 986.
24. Ali H, Panettieri R. Anaphylatoxin C3a receptors in asthma. *Respir Res*. 2005; 6 (1): 19.
25. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C, Torres-Cepeda D. Inmunología, inflamación y preclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2009; 69 (2): 97-110.
26. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, *et al*. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005; 17 (4): 239–245.
27. Reggia R, Ziglioli T, Andreoli L, Bellisai F, Iuliano A, Gerosa M, *et al*. Primary anti-phospholipid syndrome: any role for serum complement levels in predicting pregnancy complications. *Rheumatology* 2012; 51 (12): 2186 – 2190. Disponible en: <http://www.rheumatology.oxfordjournals.org>.
28. Pérez-Hernández MT, Saez-Cantero V. Hematoma subcapsular hepático. Grave complicación del embarazo. *Medisur*. 2010; 8 (6): 445 - 451.

Anexo 1.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Responsables: Arianna Elena Rodríguez Millán Yuliana Luczora Vidal Gil

Título: TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO

Por medio de la presente hago constar que se me ha solicitado participar en un trabajo especial de grado, investigación en la que se estudiarán los niveles séricos de complemento en pacientes embarazadas con trastornos hipertensivos que cumplan con los criterios de inclusión dando a conocer previamente la información acerca de las ventajas de realizarse dicho examen. En tal sentido, entiendo que:

1. Al participar en este estudio no recibiré beneficios materiales.
2. Cualquier pregunta que desee o quiera hacer con relación a mi participación en el presente estudio deberá ser contestada por la Dra. Arianna Elena Rodríguez Millán o la Dra. Yuliana Luczora Vidal Gil.
3. Podré retirarme de este estudio en cualquier momento sin dar explicaciones, sin que esto me perjudique de manera alguna.
4. Los resultados de este estudio pueden ser publicados, pero mi nombre o identidad no será revelado y mis datos clínicos y experimentales permanecerán en forma confidencial, a menos que mi identidad sea solicitada por la ley.
5. Está garantizada la atención médica y tratamiento del trastorno hipertensivo del embarazo que no serán retrasados participe o no en este estudio así como de cualquier otra patología diagnosticada por parte del servicio de Medicina Materno Fetal de la Maternidad “Concepción Palacios” y de cualquier otro servicio de este centro si fuese necesario, ingrese o no al estudio.
6. Mi consentimiento esta dado voluntariamente en plena facultad de mis sentidos, sin que haya sido forzada u obligada.

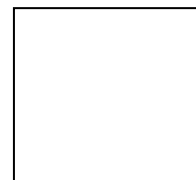
Nombre:

C.I.

Arianna Elena Rodríguez Millán Yuliana Luczora Vidal Gil

C.I:17.525.071

C.I: 16.164.697.



Huella Dactilar

Anexo 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO Y NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO

Nombre y Apellido: _____ C.I. _____ Edad: _____
Teléfono: _____
Fecha de ingreso: _____ Fecha de egreso: _____

Antecedentes Personales:

Enfermedades previas:

Antecedentes familiares:

Preeclampsia: Si--- No--- Grado familiar--- Trimestre----

Antecedentes ginecoobstetricos:

Menarquía: _____ PRS: _____ Gestas:Para: _____ Cesárea: _____

Aborto: _____

Preeclampsia embarazos anteriores: Si-- No--- Edad gestacional-----

Otras Complicaciones: _____

Embarazo actual:

Edad gestacional _____ Tipo de THE: _____

Complicaciones: _____

Nivel de Complemento: C3 _____ C4 _____

Complicaciones perinatales: _____

Tipo: _____

Tabla 1

Distribución de pacientes según las características generales

Variables	Estadísticos
N	81
Edad gestacional (sem)*	32 ± 3
Edad materna (años)*	28 ± 7
Severidad de preeclampsia**	
Preeclampsia grave	55 (67,9)
Hipertensión arterial crónica más preeclampsia	22 (27,2)
Eclampsia	4 (4,9)

* Promedio ± DE

** n (%)

Tabla 2

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C3

Niveles séricos de C3 (mg/dL)	Frecuencia	
	n	%
89 – 149	36	44,4
>149 – 209	23	28,4
> 209 – 269	11	13,6
> 269 – 329	10	12,3
> 329	1	1,2

Mediana de la concentración de C3: 182 mg/dL

Rango 89 mg/dL – 392 mg/dL

Tabla 3

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C4

Niveles séricos de C4 (mg/dL)	Frecuencia	
	n	%
10 – 25	19	23,5
> 25 – 40	21	25,9
> 40 – 55	27	33,3
> 55 – 70	10	12,3
> 70 - 85	4	4,9

Mediana de la concentración de C4: 41,00 mg/dL

Rango 10 mg/dL – 81 mg/dL

Tabla 4

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C3 y la edad gestacional

C3 (mg/dL)	Frecuencia n (%)	
	Segundo trimestre	Tercer trimestre
89 – 149	1 (11,1)	35 (48,6)
>149 – 209	1 (11,1)	22 (30,6)
> 209 – 269	2 (22,2)	9 (12,5)
> 269 – 329	5 (55,6)	5 (6,9)
> 329	0	1 (1,4)
Mediana (Min-Max)	289 (118 – 325)	159 (89 – 392)

Comparación según medianas de C3: $p = 0,003$

Comparación según frecuencias de C3: $p = 0,001$

Tabla 5

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C4 y la edad gestacional

Niveles séricos de C4 (mg/dL)	Frecuencia n (%)	
	Segundo trimestre	Tercer trimestre
10 – 25	1 (11,1)	18 (25)
> 25 – 40	0	21 (29,2)
> 40 – 55	2 (22,2)	25 (34,7)
> 55 – 70	6 (66,7)	4 (5,6)
> 70 - 85	0	4 (5,6)
Mediana (Min-Max)	62 (22 – 69)	37 (10 – 81)

Comparación según medianas de C4: $p = 0,002$

Comparación según frecuencias de C4: $p = 0,001$

Tabla 6

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C3 y la severidad del trastorno hipertensivo

Niveles séricos de C3 (mg/dL)	Frecuencia n (%)		
	PEG* n = 55	HAC+PE** n = 22	Eclampsia n = 4
89 – 149	24 (43,6)	9 (40,9)	3 (75)
>149 – 209	17 (30,9)	5 (22,7)	1 (25)
> 209 – 269	7 (12,7)	4 (18,2)	0
> 269 – 329	6 (10,9)	4 (18,2)	0
> 329	1 (1,8)	0	0
Mediana (Min-Max)	181 (113 – 392)	200 (89 – 320)	137 (132 – 202)

* Preclampsia grave

** Hipertensión arterial crónica más preeclampsia

Comparación según medianas de C3: $p = 0,475$

Comparación según frecuencias de C3: $p = 0,869$

Tabla 7

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento C4 y la severidad del trastorno hipertensivo

Niveles séricos de C4 (mg/dL)	Frecuencia n (%)		
	PEG* n = 55	HAC+PE** n = 22	Eclampsia n = 4
10 – 25	11 (20)	7 (31,8)	1 (25)
> 25 – 40	16 (29,1)	3 (13,6)	2 (50)
> 40 – 55	19 (34,5)	7 (31,8)	1 (25)
> 55 – 70	7 (12,7)	3 (13,6)	0
> 70 - 85	2 (3,6)	2 (9,1)	0
Mediana (Min-Max)	41 (10 – 81)	43 (12 – 80)	33 (18 – 49)

* Preclampsia grave

** Hipertensión arterial crónica más preeclampsia

Comparación según medianas de C3: p = 0,520

Comparación según frecuencias de C3: p = 0,743

Tabla 8

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento y las complicaciones maternas

Complicaciones maternas	n (%)	C3 Mediana (Min-Máx) (mg/dL)	C4 Mediana (Min-Máx) (mg/dL)
Disfunción renal	26 (32,1)	149 (121-315)	28 (19-80)
Síndrome HELLP	18 (22,2)	194 (118-392)	41 (16-81)
Anemia	15 (18,5)	182 (127-300)	36 (14-69)
Trombocitopenia	14 (17,3)	183 (123-325)	42 (14-68)
Insuficiencia renal aguda	8 (9,9)	226 (131-289)	52 (21-68)
Desprendimiento prematuro de placenta	5 (6,2)	168 (142-315)	28 (19-80)
Disfunción hepática	4 (4,9)	149 (125-230)	31 (18-49)
Hipoproteinemia	2 (2,5)	254 (182-325)	57 (51-63)
Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina	1 (1,2)	230	51
Hematoma subcapsular hepático	1 (1,2)	392	78
Parálisis facial	1 (1,2)	144	42
Bradicardia sinusal	1 (1,2)	127	41
Hiperuricemia	1 (1,2)	149	41
Hipoalbuminemia	1 (1,2)	130	27
Edema agudo del pulmón	1 (1,2)	320	71

Tabla 9

Distribución de pacientes según la concentración sérica de complemento y la morbilidad y mortalidad perinatal

Morbilidad perinatal	n	C3 Mediana (Min-Máx) (mg/dL)	C4 Mediana (Min-Máx) (mg/dL)
Crecimiento fetal restringido	41 (50,6)	182 (89-320)	41 (10-81)
Afectación del índice de líquido amniótico			
Oligohidramnios	32 (39,5)	194 (118-323)	41 (14-80)
Anhidramnios	8 (9,9)	162 (89-298)	32 (10-65)
<i>Doppler</i> materno-fetal			
Fase silente	8 (9,9)	151 (121-206)	32 (14-56)
Centralización avanzada	6 (7,4)	200 (132-311)	46 (18-81)
Centralización inicial	5 (6,2)	126 (89-251)	22 (12-54)
Centralización terminal	1 (1,2)	323	69
Precentralización	1 (1,2)	249	48
Óbito fetal	2 (2,5)	264 (203-325)	53 (42-63)
Bradicardia fetal	1 (1,2)	132	28
Muerte perinatal	10 (12,3)	264 (89 - 325)	57 (12 - 81)

Mortalidad vs no mortalidad C3 p=0,105

C4 p=0,103