

Artículo de revisión

PREDICCIÓN DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN

Catalina María Valencia¹, Isabel Cristina Higuera²

1. Ginecóloga y Obstetra, Especialista en Medicina Materno Fetal. Jefe Unidad Materno Fetal – Clínica Reina Sofía.

2. Residente IV año Ginecología y Obstetricia Unisanitas.

RESUMEN

Introducción: la tamización de trastornos hipertensivos del embarazo realizado en el primer trimestre de la gestación permite identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar estos desenlaces, para hacer un seguimiento más estricto y administrarles según la evidencia profilaxis con Aspirina. **Objetivo:** en esta revisión mostramos el estado actual de la tamización y como se está realizando en otros países y en Colombia. **Metodología:** se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos PubMed usando los términos MESH Hypertension, Pregnancy-Induced, Mass Screening, Pre-Eclampsia. **Resultados:** los modelos de tamización que combinan varios factores son efectivos para predecir preeclampsia, especialmente de aparición temprana. **Conclusiones:** se requiere la realización de estudios para validar estas pruebas y evaluar su costo efectividad.

Palabras clave: hipertensión inducida en el embarazo, tamizare, preeclampsia, embarazo de alto riesgo, prevención.

FIRST TRIMESTER SCREENING FOR HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY

ABSTRACT

Introduction: Screening for hypertensive disorders of pregnancy performed in the first trimester can identify patients at high risk for these outcomes, for closer monitoring and administration of prophylactic Aspirin according to the evidence. **Objective:** In this review we show the current state of this screening and what has been done in other countries and in Colombia. **Materials and Methods:** A search of the literature was made in PubMed database using the Mesh terms, Hypertension, Pregnancy-Induced, Mass Screening, Pre-Eclampsia. **Results:** The screening models that combine several factors are effective in predicting

Recibido: 14 de julio de 2014

Aceptado: 16 de octubre de 2015

Correspondencia: ichv.cristina@gmail.com

preeclampsia, especially early onset. **Conclusions:** studies are required to validate these tests and to evaluate its cost-effectiveness.

Key words: Hypertension pregnancy induced, Mass screening, Pre-Eclampsia, Pregnancy high risk, prevention.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de morbimortalidad materno-perinatal y por tanto la optimización en el diagnóstico, prevención y tratamiento de esta patología, es continuo objeto de estudio (1).

La tamización de trastornos hipertensivos realizado en primer trimestre de la gestación se realiza con el fin de identificar las pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y permite la utilización de los métodos preventivos disponibles que disminuyen la frecuencia de presentación y las complicaciones derivadas de la misma (2) (3). En esta revisión mostramos el esquema de tamización propuesto por la Fundación de Medicina Fetal en el Reino Unido que actualmente se encuentra en proceso de validación en una población colombiana y lo comparamos con otros métodos.

Se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos PubMed usando los términos Mesh Hypertension, Pregnancy-Induced, Mass Screening, Pre-Eclampsia. Las definiciones operativas más recientes sobre trastornos hipertensivos del embarazo fueron publicadas por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) en el año 2013 (4). Según este consenso la hipertensión en embarazo se define como presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y/o presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg, de manera persistente. Cuando la elevación ocurre antes de la semana veinte de gestación o la paciente tiene antecedente de la enfermedad se considera hipertensión crónica, si por el contrario la aparición de cifras tensionales elevadas ocurre de novo después de la semana 20 de gestación se considera hipertensión gestacional (4).

La preeclampsia se define como hipertensión en el embarazo asociado a proteinuria en muestra aislada mayor o igual a 30 mg o 300 mg en orina de 24 horas o la presencia de alguno de los criterios de severidad (ver tabla 1) aun cuando la proteinuria sea negativa (4).

TABLA 1. CRITERIOS DE SEVERIDAD DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.

- Trombocitopenia (menor o igual a 100.000 plaquetas /microlitro)
- Compromiso de la función hepática (transaminasas mayores o iguales a dos veces el valor normal)
- Desarrollo de novo de insuficiencia renal (Creatinina mayor o igual a 1,1 o duplicación del valor basal)
- Alteraciones cerebrales o visuales

Tomado de referencia 4.

El compromiso materno secundario a los trastornos hipertensivos es variable por ser una enfermedad que afecta el endotelio, así que presenta un amplio espectro de manifestaciones que pueden llegar a ser multiorgánicas e incluso generar lesiones en algunos casos irreversibles a nivel de órganos como el cerebro o el riñón. De igual manera, puede causar compromiso fetal como alteraciones en el crecimiento, parto pretérmino y las complicaciones asociadas a la prematuridad e incluso la muerte por insuficiencia placentaria o abrupción de placenta (5).

En cuanto a la epidemiología, la OMS reporta que cerca del 10% de las gestantes en el mundo presentan trastornos hipertensivos (6). Sin embargo, esta proporción podría ser mayor en países como Estados Unidos donde la prevalencia se encuentra entre el 12 y el 22% (7). En cuanto a la preeclampsia la incidencia mundial se estima entre el 2 al 8% (6).

En Colombia hay poca disponibilidad de datos epidemiológicos sobre la preeclampsia (8). Según las cifras publicadas por el Ministerio de Salud en el 2007, esta enfermedad afecta el 7% de los embarazos y es la principal causa de mortalidad materna (9). Gracias a la concientización del problema por parte del personal médico y paramédico, la implementación de guías de práctica clínica y las campañas de educación y actualización sobre el diagnóstico y tratamiento oportuno de la preeclampsia lideradas por diferentes entes a nivel nacional e internacional, se ha logrado reducir la mortalidad materna por preeclampsia de 28.9 x 100.000 nacidos vivos en 1998 a 15.9 x 100.000 nacidos vivos en el periodo de 2002 a 2006 (1).

Para la identificación de pacientes con riesgo aumentado de presentar trastornos hipertensivos durante el

embarazo, se han utilizado una serie de características demográficas y antecedentes que se identifican durante la elaboración de la historia clínica de cada paciente. Algunos de los factores mencionados se describen en la tabla 2. Sin embargo, la tasa de detección de trastornos hipertensivos con estos factores como única herramienta de tamización es muy baja (10), cercana al 30% (11).

TABLA 2. FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA		
FACTOR DE RIESGO	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA 95%
Primigestante	2.91	1.28-6.61
Embarazo múltiple	2.93	2.04-4.21
Preeclampsia en embarazo anterior	2.91	1.8-6.61
Edad materna mayor a 40 años	1.96	1.34-2.87
Diabetes	3.56	2.54-4.99

Tomado y adaptado referencias 10 y 23

Otro de los métodos de tamización descritos es el Doppler de arterias uterinas. La teoría sobre la cuál se basa es la disminución fisiológica de la resistencia en las arterias uterinas permitiendo el aumento de flujo sanguíneo a la unidad fetoplacentaria. Esta baja resistencia se evidencia como una disminución de la impedancia que se estabiliza después de la semana 24. En pacientes que posteriormente desarrollarán preeclampsia, esta resistencia permanece alta y el índice de pulsatilidad se encuentra aumentado (12). El Doppler de las arterias uterinas se usa como herramienta de tamización alcanzando detección reportada entre el 31 y 90%, con una tasa de falsos positivos del 5% (13).

Adicionalmente, existen marcadores bioquímicos que se asocian a disfunción renal, disfunción endotelial, estrés oxidativo, hemólisis, inflamación y derivados de la placenta; estos marcadores también hacen parte de los métodos de tamización para trastornos hipertensivos del embarazo. {Anderson, 2012, Review: Biochemical markers to predict preeclampsia} Los que han demostrado mayores tasas de detección para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo son la Proteína A asociada al embarazo (PAPP-A) y el Factor de Crecimiento Placentario (FCP). La PAPP-A es una gli-

coproteína producida por la placenta también usada en tamización de aneuploidias; sus niveles se encuentran disminuidos en mujeres con alto riesgo de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino y recién nacido pequeño para la edad gestacional. Tiene una capacidad de detección de 10 a 20% para preeclampsia, sin embargo cuando se combina con el Doppler de arterias uterinas tiene una capacidad de predicción del 70% con 5% de falsos positivos (14).

El factor de crecimiento placentario pertenece a la familia de factores vasculares y endoteliales, participa en la angiogénesis placentaria (15); la capacidad de predicción descrita es de 53.5% para preeclampsia temprana definida como la que se presenta antes de la semana 34 de gestación, 40.3% para preeclampsia intermedia la cual se presenta entre la semana 34 y 37; y 27% para preeclampsia tardía que se refiere a la que ocurre después de la semana 37 de gestación (16).

Algunos otros de los marcadores serológicos descritos son la hemoglobina fetal libre, la alfa 1 microglobulina, la proteína placentaria 13, ADAM 12, metaloproteinasas de matriz, *FMS-like* tirosina quinasa soluble y cistatina C, entre otros (14).

Los marcadores serológicos o bioquímicos estudiados hasta ahora no tienen por sí solos una capacidad de predicción significativa (17).

En el esfuerzo por mejorar el reconocimiento de las pacientes con alto riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo se han estudiado múltiples factores biofísicos y bioquímicos que como mencionamos, por separado, no presentan tasas de detección importantes; sin embargo, la combinación de ellos sí.

Uno de los modelos de predicción usados es el descrito por la Fundación de Medicina Fetal del Reino Unido. Este modelo se aplica entre la semana 11 y 13 6/7 de gestación. Incluye en primer lugar algunos factores demográficos y de la historia clínica como el origen racial, la edad, el método de concepción, historia de tabaquismo, historia de hipertensión crónica o diabetes, antecedente familiar de preeclampsia, antecedente personal de preeclampsia y la historia obstétrica. En segundo lugar, incluye factores biofísicos como la presión arterial media y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas. Y por último, marcadores bioquímicos como la proteína plasmática A

asociada al embarazo (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario (PLGF). Esta combinación de múltiples factores ha demostrado ser más efectiva para detectar preeclampsia temprana, es decir aquella que se manifiesta antes de semana 34 de gestación. En estas pacientes la capacidad de detección usando el modelo de tamización multiparamétrico asciende hasta un 90% (18).

El estudio específico que evaluó este modelo incluyó cerca de 58.000 pacientes y dividió los desenlaces en preeclampsia temprana si se requirió terminación del embarazo antes de la semana 34, intermedia entre la semana 34 y 37 y tardía después de la semana 37.

Con los datos de la historia clínica es posible detectar el 33% de las pacientes que presentarán preeclampsia temprana, 28% de las que presentarán preeclampsia intermedia y 25% de las tardías. Usando el modelo que adiciona las variables biofísicas y bioquímicas se puede detectar como se mencionó anteriormente, el 90% de las preeclampsia tempranas, 80% de las intermedias y 60% de las tardías (18). Este modelo ha sido reproducido y validado en poblaciones diferentes a las del Reino Unido. Una de ellas, es la población Australiana en donde se llevó a cabo un estudio que incluyó 3.000 australianas obteniendo una tasa de detección de preeclampsia temprana del 91.7%, resultado muy similar al reportado en el estudio original de la Fundación de Medicina Fetal en el Reino Unido (19).

Existen otros modelos que combinan diversos parámetros maternos, ecográficos, y biomarcadores; un estudio de cohortes realizado en los Estados Unidos y publicado este año, comparó los diferentes modelos y estableció una tasa de detección de los modelos usados en el primer trimestre de la gestación en pacientes estadounidenses de 60 a 86% para preeclampsia temprana y 61 a 69% para preeclampsia tardía y una disminución en la capacidad de predicción reportada en los artículos originales en la mayoría de los modelos al aplicarlos a esa población de Estados Unidos (20).

Basándose en la evidencia disponible que soporta el uso de dosis bajas de Aspirina (ASA) como medida de prevención temprana para la preeclampsia (3), el Instituto Nacional para la Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), publicó en el 2011 la guía de práctica clínica en la cual se recomienda la administración diaria de 75 mg de ASA desde la semana 12 hasta el parto a las pacientes

con alto riesgo de preeclampsia. En este documento se define alto riesgo como la presencia de uno o más de los siguientes factores: trastorno hipertensivo en el embarazo anterior, enfermedad renal, enfermedad autoinmune como lupus o síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, diabetes o hipertensión crónica; o la presencia de dos o más de los siguientes: primigestante, edad mayor de 40 años, periodo intergenésico de más de 10 años, Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 35, historia familiar de preeclampsia o embarazo múltiple (21).

A su vez, el *Task Force* del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), publicado en el 2013, afirma que aunque los hallazgos de los modelos de tamización son prometedores, aún no están listos para su uso clínico, y a las pacientes con antecedente de preeclampsia se les debe administrar ASA de 60 a 80 mg desde el primer trimestre (4).

En Colombia, la guía de práctica clínica realizada por la Universidad Nacional, avalada por Colciencias y por el Ministerio de Salud y que fue publicada en el 2013, adopta los criterios de la guía de *NICE* para la tamización y recomienda al igual que en el Reino Unido, la administración de 75 a 100 mg de ASA desde la semana 12 a las pacientes con los criterios definidos también en esta misma publicación. Por el momento, la guía nacional se abstiene de recomendar modelos de tamización hasta no ser validados en población Colombiana (5).

Finalmente, cualquier intervención encaminada a disminuir el riesgo debe iniciarse de manera temprana ya que una de las teorías más aceptadas sobre la etiopatogenia de la preeclampsia, sugiere que esta se produce debido a una alteración en el proceso de placentación que ocurre también de manera temprana en el embarazo. Según esta hipótesis en las pacientes que desarrollan preeclampsia más adelante en el embarazo, ocurre una invasión trofoblástica superficial con déficit en la remodelación de las arterias espiraladas, lo que genera un estado de isquemia e inflamación que desencadena una cascada de eventos en los que se produce finalmente una disfunción endotelial (22).

Otras sustancias estudiadas para la prevención de preeclampsia como la vitamina C y la vitamina E no han mostrado beneficio, la administración de calcio ha demostrado disminuir la severidad de la preeclampsia

pero solamente en pacientes con déficit en la ingesta (21). Un metanálisis publicado por *Duley* en el año 2007 que incluyó 59 estudios y un total de 37,560 pacientes mostró una disminución del 17% en la presentación de preeclampsia con la administración de ASA, especialmente en pacientes de alto riesgo con un número necesario a tratar de 19 (2). Otro metanálisis publicado por *Bujold* en el 2014 sobre administración de ASA antes de la semana 16, mostró disminución del riesgo de preeclampsia en más de un 50% (RR 0.47, 95% IC 0.36-0.62), disminución del 54% de restricción del crecimiento intrauterino (RR 0.46, 95% IC 0.33-0.64), reducción del 65% de parto pretérmino (RR 0.35, 95% IC 0.22-0.57) y del 59% de muerte perinatal (RR 0.41, 95% IC 0.19-0.92) (3).

DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen una de las principales causas de morbimortalidad perinatal en Colombia, y por tanto son una prioridad tanto para el personal de la salud como para el Gobierno Nacional. Las estrategias que han sido implementadas para el diagnóstico, prevención y tratamiento aparentemente han tenido impacto generando reducción de la mortalidad materna.

La prevención mediante la administración de ácido acetil salicílico a dosis bajas, es decir menores a 300 mg, según la evidencia, disminuye la incidencia de preeclampsia, cuando se inicia a partir del primer trimestre de la gestación; esta importante intervención profiláctica está incluida en la guía del Ministerio de Salud; sin embargo, aún existe un porcentaje de la población que no accede al control prenatal o que lo inicia de manera tardía. Se deben realizar esfuerzos para mejorar las coberturas a nivel rural y para concientizar a las pacientes sobre la importancia del inicio temprano del control prenatal.

Otro aspecto en el que se debe profundizar es la creación de programas de promoción de estilos de vida saludable en las mujeres en edad fértil y entrenamiento al personal de la salud.

En cuanto a la tamización de trastornos hipertensivos del embarazo, las políticas actuales son acordes con las internacionales; sin embargo, es importante estar al tanto de los avances en cuidado perinatal, y en este caso específico la capacidad de predicción mostrada en

los estudios es significativamente superior a la obtenida mediante la historia clínica. Para que esos resultados puedan ser validados y estandarizados se requieren estudios que reproduzcan los modelos en diferentes poblaciones para valorar su poder y costo-efectividad. Por esto, el compromiso de las personas que tienen la gran responsabilidad del cuidado de la salud de gestantes, es aplicar a todas las pacientes el esquema de tamización aceptado y realizar estudios para validarlos y así contribuir a la generación de más información que permita seguir avanzando en este campo.

CONCLUSIONES

Los trastornos hipertensivos del embarazo son una de las principales causas de mortalidad materna y se asocian a morbilidad perinatal que puede generar secuelas crónicas en los pacientes.

Es necesario aplicar a todas las pacientes en el primer control prenatal el esquema de tamización aceptado internacionalmente que hasta el momento solo se centra en la historia clínica. Basado en los resultados obtenidos, administrar aspirina desde las semana 12 de gestación a las pacientes de alto riesgo.

Los modelos de tamización que incluyeron muestras importantes de pacientes en sus estudios, han mostrado mejorar significativamente la capacidad de detección de las pacientes con riesgo alto de preeclampsia, comparado con el uso de los antecedentes maternos únicamente. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar su aplicabilidad, validez externa y costo efectividad. En la Clínica Reina Sofía se está realizando actualmente la validación de uno de los modelos de tamización para conocer su desempeño en una población colombiana.

Los esfuerzos que realizamos para el adecuado diagnóstico, tratamiento y prevención de la preeclampsia impacta sobre la morbi mortalidad de nuestras pacientes, por lo cual es importante seguir avanzando en el cuidado perinatal.

CONFLICTO DE INTERESES

Se declara que ninguno de los autores presenta conflicto de interés en la realización del presente manuscrito.

FINANCIACIÓN

La financiación para la realización de este artículo se realizó por medios propios de los autores.

REFERENCIAS

- Herrera J, Herrera R, Herrera JP. Reducción de la mortalidad materna por Preeclampsia en Colombia - un análisis de series de tiempo interrumpido. *Colombia Médica*. 2014;45(1).
- Duley L, Henderson D, Meher S, King J. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane*. 2007.
- Bujold E, Roberge S, Nicolaides K. Low-dose aspirin for prevention of adverse outcomes related to abnormal placentation. *Prenatal Diagnosis*. 2014;34(1-7).
- ACOG. *Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy*. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;122(5):1122-31.
- Cinets. RdGDdIG-UNdCA. Guía de Práctica Clínica para el abordaje de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2013;64(3):289-326.
- Organization. WH. Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. 2011.
- ACOG. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Practice Bulletin No. 33. Obstetrics and Gynecology*. 2002;99:159-67.
- Díaz Martínez L, Serrano Díaz N. Oportunidades de investigación en preeclampsia, desde la perspectiva de prevención primaria. Un artículo de reflexión. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2008;59(3):206 - 15.
- Colombia MdSyPSRd. Guía de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía 14. Guía de las complicaciones hipertensivas asociadas con el embarazo. 2007.
- Poon L, Kametas N, Chelemen T, Leal A, Nicolaides K. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010;24:104-10.
- Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005;308.
- Cnossen J, Morris R. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *Can Med Assoc J*. 2008;178:701-11.
- Plasencia W, Maiz N, Poon L, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:138 - 46.
- Anderson U, Olsson M, Kristensen K, Åkerström B. Review: Biochemical markers to predict preeclampsia. *Placenta*. 2012;26.
- Tanuja L, Chikkala R, Ratnakar K. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *The Indian Journal of Medical Research*. 2013;138(1).
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Mona Z, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11 - 13 weeks. *Prenatal Diagnosis*. 2011(31):66-74.
- Audibert F. Maternal serum screening for preeclampsia: is performance enough? *Clin Biochem*. 2010;43:707-8.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides K. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal diagnosis and Therapy*. 2013;33:8-15.
- Park F, Leung C, Poon L, Williams P, Rothwell S. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013;53:532-9.
- Oliveira N, Magder L, Blitzer M, Baschat A. First Trimester Prediction of Preeclampsia: External validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;10.
- Excellence LNfHaC. Hypertension in pregnancy. *Clinical guideline 107*. 2011.
- Serrano N. Immunology and genetic of preeclampsia. *Clinical & Developmental Immunology*. 2006;13:197 - 201.
- Morgan F, Calderón S, Martínez J. Factores de riesgo asociados con preeclampsia: estudio de casos y controles. *Ginecología y Obstetricia y de México*. 2010;78(3):153-9.