



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES PREDICTIVOS ECOGRÁFICOS Y MARCADORES SÉRICOS
PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS EN EL
PRIMERO Y SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO

FLORES LEDESMA ANDREA LIZBETH
MÉDICA

MACHALA
2018



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FACTORES PREDICTIVOS ECOGRÁFICOS Y MARCADORES
SÉRICOS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES
HIPERTENSIVAS EN EL PRIMERO Y SEGUNDO TRIMESTRE DEL
EMBARAZO

FLORES LEDESMA ANDREA LIZBETH
MÉDICA

MACHALA
2018



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FACTORES PREDICTIVOS ECOGRÁFICOS Y MARCADORES SÉRICOS PARA LA
DETECCIÓN DE ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS EN EL PRIMERO Y SEGUNDO
TRIMESTRE DEL EMBARAZO

FLORES LEDESMA ANDREA LIZBETH
MÉDICA

CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC

MACHALA, 10 DE JULIO DE 2018

MACHALA
10 de julio de 2018

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado FACTORES PREDICTIVOS ECOGRÁFICOS Y MARCADORES SÉRICOS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS EN EL PRIMERO Y SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



CHILQUINGA VILLACIS SIXTO ISAAC
0910156033
TUTOR - ESPECIALISTA 1



AGUDO GONZABAY BRIGIDA MARITZA
0908356942
ESPECIALISTA 2



CHU LEE ANGEL JOSE
1201780382
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: jueves 12 de julio de 2018 - 08:44

Urkund Analysis Result

Analysed Document: INTRODUCCIÓN -enviar.docx (D40254491)
Submitted: 6/19/2018 6:23:00 AM
Submitted By: alflores_est@utmachala.edu.ec
Significance: 7 %

Sources included in the report:

http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/actividad_docente_e_investigadora/clases_residentes/2013/clase2013_fisiopatologia_preeclampsia.pdf
http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332014000200008

Instances where selected sources appear:

4

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, FLORES LEDESMA ANDREA LIZBETH, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado FACTORES PREDICTIVOS ECOGRÁFICOS Y MARCADORES SÉRICOS PARA LA DETECCIÓN DE ENFERMEDADES HIPERTENSIVAS EN EL PRIMERO Y SEGUNDO TRIMESTRE DEL EMBARAZO, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 10 de julio de 2018


FLORES LEDESMA ANDREA LIZBETH
0705709939

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo un gran problema de salud pública, el tamizaje para la detección de trastornos hipertensivos incluyen: edad materna, ultrasonido fetal de las arterias uterinas y marcadores séricos como proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), tirosina quinasa-1(sFlt-1), fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β hCG), factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). **Objetivo:** Determinar los factores predictivos ecográficos y marcadores séricos de las enfermedades hipertensivas del embarazo mediante revisión de artículos científicos para la detección oportuna de estos trastornos. **Materiales y métodos:** Se realiza una investigación sistemática a través de google science, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Scielo, Pubmed, se realizó una revisión de 37 artículos científicos incluidos metaanálisis y guías. **Resultado:** Se determina que el eco doppler de la arteria uterina, es una técnica competente como predicción y a nivel sérico VEGF se está utilizando actualmente con buenos resultados, como dato adicional estudios sobre el recuento de plaquetas asociadas al doppler tienen una mayor incidencia sobre la predicción de dichas patologías. **Conclusión:** En nuestro medio la atención primaria de salud debe aplicar los factores predictivos ecográficos como el eco doppler de la arteria uterina, mientras que a nivel sérico pruebas como la VEGF, están siendo muy utilizada para predicción de estas patologías hipertensivas del embarazo.

Palabras Claves: preeclampsia, medidas preventivas, ultrasonografía doppler, marcadores séricos, arteria uterina.

ABSTRACT

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy remain a major public health problem, screening for the detection of hypertensive disorders: maternal aging, fetal ultrasound of the uterine arteries and serum markers such as plasma protein A associated with pregnancy (PAPP-A) , tyrosine kinase-1 (sFlt-1), β fraction of the hormone chorionic gonadotropin (β hCG), placental growth factor (PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF). **Objective:** To determine the ultrasonographic predictive factors and serum markers of hypertensive diseases of pregnancy by reviewing scientific articles for the timely detection of these disorders. **Materials and methods:** American Journal of Obstetrics and Gynecology, Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Scielo, Pubmed, a review of 37 scientific articles including meta-analyzes and guides was carried out. **Result:** it was determined that the Doppler echo of the uterine artery is a competent competence as the prediction of the serum level VEGF is currently being used with good results, as other studies on the registration of Doppler-associated plaques have a higher incidence on the prediction of said pathologies. **Conclusion:** In our environment, primary health care should apply the echographic predictive factors such as the Doppler echo of the uterine artery, while the detection tests of these hypertensive pathologies of pregnancy.

Key words: preeclampsia, preventive measures, Doppler ultrasonography, serum markers, uterine artery.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción	4
Desarrollo.....	6
Evolución natural de la enfermedad.....	6
Repercusiones de los trastornos hipertensivos a nivel mundial, regional y local.....	7
Aspectos generales como predictores de trastornos hipertensivos.....	7
Historia materna.....	7
Aspectos ecográficos como predictores de trastornos hipertensivos.....	8
Marcadores séricos como predictores de trastornos hipertensivos	11
Conclusión.....	15
Recomendación.....	16
Bibliografía	17
Anexos.....	22

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo siguen siendo un gran problema de salud pública, que complica hasta el 10% de todos los embarazos, lo que resulta en morbilidad y mortalidad materna y fetal significativas, estos comprenden cinco categorías: hipertensión gestacional, hipertensión crónica, preeclampsia, eclampsia y preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica. ¹

La detección de gestantes en riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos se basa prácticamente en los antecedentes obstétricos, médicos y familiares; en efecto, una paciente con antecedentes de estos trastornos tiene el riesgo de desarrollarla nuevamente en 60% de los casos. ²

En los trastornos hipertensivos del embarazo intervienen los factores maternos tanto como factores feto/placentarios, estas anomalías ocurren muy precozmente en el desarrollo de la vasculatura placentaria dando lugar a hipoperfusión relativa, hipoxia e isquemia y otras manifestaciones típicas de la enfermedad. ³

Dentro de los medios ecográficos, el eco doppler de arterias uterinas, aún no se ha conseguido imponer en la práctica habitual, en combinación con los nuevos marcadores angiogénicos se convierte en una herramienta con gran potencial para la predicción y el diagnóstico temprano de la preeclampsia. ⁴

En su inicio para el tamizaje para la detección de trastornos hipertensivos incluyeron desde primer trimestre: edad materna, ultrasonido fetal de las arterias uterinas y marcadores séricos como proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β hCG).⁵ En la actualidad, el cribado sérico para preeclampsia, se han propuesto varios marcadores séricos que incluyen, tirosina quinasa-1 similar soluble en suero (sFlt-1), proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica (β hCG), factor de crecimiento placentario(PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Se cree que estos marcadores están involucrados en la placentación o en la cascada de eventos, hasta el desarrollo de signos clínicos.⁶

Debido a la alta incidencia de estas patologías y su grave repercusión en la morbimortalidad materna y neonatal me he permitido realizar esta investigación cuyo objetivo es: Determinar los factores predictivos ecográficos y marcadores séricos de las

enfermedades hipertensivas del embarazo mediante revisión de artículos científicos para la detección oportuna de estos trastornos.

DESARROLLO

Evolución natural de la enfermedad

Los trastornos hipertensivos son enfermedades multisistémicas, de causa desconocida caracterizados por una placentación anómala acompañada de una disfunción endotelial de todo el sistema materno y del lecho placentario, debido a un desbalance de los factores que promueven la normal angiogénesis.⁷

La preeclampsia se caracteriza clínicamente por hipertensión y proteinuria después de la semana 20 del embarazo, y la condición puede causar efectos adversos graves para la madre y su descendencia.⁸ La proteinuria se definió como igual o superior a 300 mg de proteína por día a partir de la recolección de orina de 24 horas. Si solo se dispuso de cinta de prueba, los resultados de la prueba semicuantitativa repetida de +1, que representa 30 mg por 100 ml de proteína o más, se consideraron como un resultado positivo.⁹

Existen diversas clasificaciones de los trastornos hipertensivos: 1. Hipertensión gestacional, 2. Preeclampsia, 3. Eclampsia, 4. Hipertensión crónica, 5. Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.¹⁰

Hipertensión Gestacional.- presencia de presión diastólica de 90 mmHg o mayor, medida en dos ocasiones con una diferencia de 4 horas, o una presión diastólica mayor a 110 mmHg y una sistólica mayor a 140 mmHg en dos tomas.¹¹

Preeclampsia.- cifras tensionales sostenidas por arriba de 140/90 asociado a proteinuria en embarazadas con edad gestacional mayor a 20 semanas.¹²

Eclampsia, presencia de HTA más proteinuria con presencia de convulsiones.¹³

Hipertensión Crónica.- ésta debe ser diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o hipertensión que se diagnostica durante el embarazo y no se resuelve a las 12 semanas posparto.⁷

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada.- HTA antes del embarazo, se detecta la presencia de proteinuria por primera vez y/o se agrava una ya existente, también puede añadirse trombocitopenia con o sin el incremento de enzimas hepáticas.¹³

Repercusiones de los trastornos hipertensivos a nivel mundial, regional y local

Los trastornos hipertensivos representan la complicación más común en el embarazo, afectando al 15% de estas y representan casi el 18% de todas las muertes maternas en todo el mundo, con un estimado de 62000 a 77000 muertes por cada año. ¹⁰

En América Latina, una cuarta parte de las muertes maternas han sido relacionadas con las complicaciones derivadas de los trastornos hipertensivos en el embarazo. En muchos países en vías de desarrollo, la preeclampsia representa entre 40 % y 80 % de las muertes maternas. ¹⁴

La preeclampsia en Ecuador es un tema poco estudiado desde los datos epidemiológicos disponibles son escasos. Sin embargo estos trastornos se presentan en embarazos de feto único en mujeres ecuatorianas de bajos ingresos. ¹⁵

Aspectos generales como predictores de trastornos hipertensivos

Historia materna.

El enfoque tradicional para la predicción de los trastornos hipertensivos se basa en la historia materna y las características antropométricas del embarazo actual (raza, índice de masa corporal (IMC)). Estos parámetros detectan el 30% de los embarazos destinados a desarrollar preeclampsia (PE) temprana y el 20% de los PE tardíos con una tasa de falsos positivos del 5%. ¹⁶

La etiología de esta afección relativamente común ha demostrado ser sorprendentemente difícil de resolver a pesar de que los trastornos hipertensivos, se producen en todo el mundo, se diagnostica fácilmente y está claramente asociada con la gestación. Los trastornos hipertensivos requieren una placenta, pero no un feto, ya que las mujeres con embarazo molar pueden desarrollar la enfermedad. ¹⁷

Factores de riesgo asociados a desarrollar trastornos hipertensivos: 1) Nuliparidad, 2) Preeclampsia (PE) en embarazo previo Edad extrema >40 años, 3) Edad extrema >40 años, <18 años, 4) Historia familiar de preeclampsia, 5) Hipertensión arterial crónica, 6) Enfermedad renal, 7) Síndrome de anticuerpos fosfolípidos, 8) Enfermedad de tejido conectivo o vascular, 9) Diabetes pre gestacional insulina requirente, 10) Embarazo gemelar, 11) Índice de masa corporal elevado, 12) Periodo intergenésico prolongado (>10 años), 13) Fumadora: social o habitual. ¹⁸

ASPECTOS ECOGRÁFICOS COMO PREDICTORES DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

El conocimiento actual respalda el uso racional de la velocimetría secuencial del doppler de la arteria uterina del primer y segundo trimestre, para predecir el resultado del embarazo y se han publicado los rangos de referencia del índice de pulsatilidad (PI) (valor normal de 1.04 ± 0.24) y el índice de resistencia (RI) (valor normal 0.95 ± 0.6) (16). Sin embargo el patrón característico del primer trimestre es la presencia de una muesca protodiastólica junto con una alta pulsatilidad. Conforme aumenta el embarazo, la arteria uterina sufre un descenso de la resistencia, con un aumento en el flujo diastólico. De esta forma, la muesca protodiastólica suele desaparecer en el embarazo normal después de la semana 26 de gestación. ¹⁹

El Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre nos permite predecir las complicaciones del embarazo, como la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal, en particular la enfermedad de inicio temprano. ²⁰

En 2000, Chien realizó un metaanálisis de 27 estudios que incluyeron 12,994 embarazos en los que se había practicado velocimetría doppler como predictor de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino. Las pacientes se dividieron en dos grupos, el primero se designó como de alto riesgo y el segundo como grupo de bajo riesgo. Según los resultados, el grupo de bajo riesgo con velocimetría doppler de arterias uterinas alterada, se reportó 6.4%, para padecer preeclampsia, y 3.6%, para la restricción en el crecimiento intrauterino (RCIU). En las pacientes del grupo de alto riesgo, la razón de verosimilitud para padecer preeclampsia fue de 2.8%, y como predictor de RCIU fue de 2.7%, por tal razón, se concluyó que la velocimetría doppler de las arterias uterinas tiene una efectividad diagnóstica limitada en la detección de preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino y muerte perinatal. ²¹ Mientras que Coleman en el 2000 incluyó a 116 embarazos en embarazos con alto riesgo preeclampsia, con método de doppler de la arteria uterina, en gestantes entre los 22 y 24 semanas, como resultado (27.5%) mujeres desarrollaron preeclampsia, (26.7%) tuvieron bebés con PE grave, (20%) fueron entregados a las 34 semanas debido a complicaciones en el embarazo, y hubo (2.6%) abrupciones placentarias y (2.6%) muertes perinatales. La sensibilidad de cualquier RI de $.0.58$ para preeclampsia, se concluye que en pacientes con riesgo muy elevado de padecer preeclampsia, sólo el 5% de aquellas que mostraban un resultado normal desarrollaron una complicación severa. ²²

En el 2006, Nicolaides realizó un estudio de control y casos con el fin de relacionar la concentración sérica materna de la proteína placentaria (PP 13) y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con la predicción de preeclampsia. Este estudio se realizó en gestantes entre 11 y 13 semanas. Se encontró que los casos que desarrollaron preeclampsia que exija la culminación del parto antes de las 34 semanas, en comparación con los embarazos no afectados, el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas fue mayor (1,43 m / m) y la concentración sérica mediana de PP13 el nivel era más bajo (0,07 m / m). Este modelo nos dio el indicio para una tasa de detección del 90% de la preeclampsia que requieren la culminación del embarazo antes de las 34 semanas, la tasa de falsos positivos de la detección por la PP-13 fue del 12%, por el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas fue de 31% y por una combinación de los dos métodos de 9%, se logró una tasa de detección del 90% con una tasa de falsos positivos global del 6% y se concluye en la detección eficaz para la preeclampsia que requiere la culminación de la gestación antes de las 34 semanas, este resultado puede darse por la combinación de estos factores en el primer trimestre del embarazo.²³

Sin embargo en el 2007, Plasencia desarrolló un estudio con el objetivo de determinar el rendimiento de la detección de la preeclampsia, por las características maternas y índice de pulsatilidad de las arterias uterinas entre las 11 y 13 semanas de gestación. Identificaron 107 casos que desarrollaron PE y 5.041 que no presentaron PE, hipertensión gestacional o tuvieron recién nacidos con bajo peso al nacer. Llegaron a la conclusión que las variables de la madre junto con el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas entre las 11 y 13 semanas de gestación, proporcionan una predicción sensible del desarrollo de preeclampsia, especialmente preeclampsia grave de inicio temprano.²⁴

En otro estudio de cohorte prospectivo realizado por Cortés-Yepes, en el 2007- 2008. En el cual se midió el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en 444 pacientes asistiendo a control prenatal normal entre las semanas 11 y 14 de gestación. Se valoró la aparición de preeclampsia, hipertensión gestacional y preeclampsia severa. En total, 30 pacientes presentaron preeclampsia o hipertensión gestacional (7,8%) y 6 desarrollaron preeclampsia severa (1,5%). El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas durante el primer trimestre fue significativamente más elevado en las mujeres que luego desarrollaron preeclampsia que en aquellas que no la presentaron. Asimismo, se puede obtener un doppler anormal durante el primer trimestre se asocia de manera significativa con el desarrollo de preeclampsia.²⁵

Sin embargo Huertas en el 2012, realizan un estudio longitudinal donde analizan la pulsatilidad de las arterias uterinas en pacientes de 11 y 14 semanas de gestación, tras la revisión de 300 historias clínicas. Y se ultimó con la exclusión de 180 pacientes (60%) porque no cumplían los criterios de inclusión establecidos (41 no culminaron con parto institucional), 10 tuvieron diagnóstico de óbito fetal, 9 mujeres por presentar aborto, y 120 cuya historia clínica no contaba con el registro de la ecografía doppler. De las 120 pacientes restantes, 86 no presentaron ningún trastorno hipertensivo del embarazo, 24 presentaron hipertensión gestacional (20%), seis presentaron preeclampsia leve (5%) y cuatro desarrollaron preeclampsia severa (3.3%). Así también determinó una sensibilidad del 20%, una especificidad del 96.4%, un valor predictivo positivo de 33.3%, un valor predictivo negativo de 93.0% y un índice de validez del 90.0%.²⁶

Mientras que Verma en el año 2016 en la India se realizó un estudio prospectivo en el que se realizó doppler de la arteria uterina a las 22-24 semanas de gestación en 165 mujeres embarazadas con embarazos de feto único, donde se obtuvo un índice de pulsatilidad mayor a 1.45. El resultado de este estudio fue que el 35 (21.2%) tenían doppler anormal de la arteria uterina en el segundo trimestre. En los embarazos que dieron como resultado preeclampsia (PE), (n = 21), restricción de crecimiento fetal, (n = 21) y bajo peso al nacer (n = 39), la IP media de la arteria uterina fue mayor (1.52, 1.41 y 1.27, respectivamente). En presencia de doppler anormal, el riesgo de EP y el riesgo de al menos una complicación obstétrica 8.73, fue significativamente alto. El valor predictivo positivo del doppler de arteria uterina anormal fue mayor para la preeclampsia (36,84%) entre todos los resultados adversos del embarazo evaluados. Este estudio concluye en que la ecografía doppler de la arteria uterina a las 22-24 semanas de gestación es un predictor significativo de al menos un resultado adverso del embarazo, con la mayor predicción de preeclampsia.²⁷

Kalafat en el 2017 realizó un estudio con el fin de determinar la precisión del doppler de la arteria oftálmica en el embarazo para la predicción de preeclampsia., el presente estudio obtuvo 1119 embarazos donde se obtuvo una sensibilidad modesta (61.0%) y una especificidad (73.2%), el doppler de arteria oftálmica es una tecnología simple, precisa y objetiva con un valor predictivo independiente para el desarrollo de inicio temprano preeclampsia equivalente a la evaluación doppler de la arteria uterina. Esta revisión justifica los esfuerzos para dilucidar la efectividad y el mecanismo subyacente mediante el cual se pueden utilizar dos vasos maternos aparentemente no relacionados para la predicción de una enfermedad considerada un "trastorno placentario".²⁸

En el 2018, Adil realizó un estudio observacional prospectivo que incluyó a 50 mujeres embarazada, sobre la eficiencia del ultrasonido doppler tridimensional para predecir la preeclampsia entre las 11 a 13,6 semanas de gestación, donde se obtuvo de resultado que el 22% desarrollo preeclampsia y el 78 % no la desarrollo, donde llegaron a la conclusión que el doppler 3D sí puede usarse como una herramienta de cribado efectiva para predecir preeclampsia en embarazos prematuros.²⁹

Sin embargo Razik ese mismo año, realizó un estudio prospectivo observacional sobre la ecografía doppler combinada e índices de plaquetas para la predicción de preeclampsia en embarazos de alto riesgo, donde incluyeron a 270 embarazadas normales primigestas <20 años a las 20-24 semanas de gestación. Donde se realizó una ecografía Doppler para detectar la muesca diastólica de la arteria uterina y medir el índice de pulsación (PI) y el índice de resistencia (RI), el recuento de plaquetas (PC), el volumen plaquetario medio (MPV), el ancho de distribución de plaquetas (PDW) y la relación de células grandes de plaquetas se midieron mediante imágenes de sangre automatizadas, así este estudio concluye que los pacientes con doppler anormal e índices de plaquetas anormales tuvieron una incidencia significativamente mayor de PE severa.³⁰

MARCADORES SÉRICOS COMO PREDICTORES DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

Los marcadores bioquímicos de preeclampsia poseen un amplio rango de valor predictivo entre el 10 o 80%, las combinaciones entre ellas ha mejorado notablemente la detección, en especial de preeclampsia temprana, sin embargo la Organización Mundial de la Salud no ha definido el mejor marcador ni las estrategias de screening que permiten identificar mujeres con alto riesgo de desarrollo de preeclampsia.³¹

En el rendimiento de detección de preeclampsia que va desde 22 o 32 semanas de gestación está inversamente relacionado por una combinación de factores maternos y media arterial presión (MAP), índice de pulsatilidad de la arteria uterina y el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) que podría identificar una tasa de falsos positivos del 5%, el 98% de los casos de PE. Esta proyección se da alrededor de 32 semanas por un combinación de factores maternos con presión arterial media (MAP), factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) y la tirosina quinasa-1 similar soluble en suero (sFlt-1) podría identificar 98% de los casos de preeclampsia.³²

Estos factores angiogénicos son ampliamente producidos a nivel placentario, y se ha descrito su función como regulación de la función trofoblástica. El desequilibrio de las concentraciones en estos factores se correlaciona con preeclampsia, fisiológicamente se presenta de forma temprana la placenta libera una isoforma flt-1 con el propósito de actuar como un factor antiangiogénico regulando la acción del PLGF y VEGF, sin embargo en pacientes con preeclampsia aparece niveles anormalmente elevados de tirosina cinasa símil (sflt-1) con niveles bajos de PIGF y VEGF libre, que ayuda en la predicción de preeclampsia en el segundo trimestre con eficacia no demostrada en el primer trimestre; el método más adecuado es la cuantificación de la relación PIGF/sFlt-1 donde el valor predictivo asciende hasta cerca del 100%.³¹

El PLGF sería más eficaz para el cribado de preeclampsia en mujeres embarazadas con sobrepeso / obesas que en mujeres embarazadas con peso normal o bajo y los niveles de factores angiogénicos y antiangiogénicos variarán en casos de gestación multifetal o diabetes mellitus.³³

La Proteína A asociada a embarazo (PAPP-A), es generalmente utilizada en el screening para el síndrome de Down y en la predicción de restricción de crecimiento intrauterino, sin embargo se ha estudiado su utilidad como marcador temprano para predicción de preeclampsia asociado a estudio por ultrasonido doppler, pues el valor predictivo por sí mismo de la PAPP-A es de apenas 8 a 21%, mientras que en protocolo combinado su valor alcanza el 70% en el primer trimestre.³⁴

Según un estudio multicéntrico de Cozzi en el 2012, se encontró la relación entre la severidad de la preeclampsia y restricción de crecimiento intrauterino, revelando un estado de disfunción endotelial que es característico en la preeclampsia, su asociación con ultrasonido doppler de arteria uterina parece mejorar su valor predictivo puesto que el estudio único de PTX-3 predice preeclampsia si se lo realiza en el primer trimestre en un 19%, mientras que asociado a ecografía y otros marcadores como PP13 o PIGF, su valor predictivo aproximado es de 65%, sin embargo es necesario mayor cantidad de estudios para definir su verdadera utilidad.³⁵

Según Goetzinger en el 2013 realiza un estudio prospectivo de cohortes de pacientes para estimar la eficacia del Doppler de la arteria uterina del primer trimestre, la A-desintegrina y la metaloproteasa 12 (ADAM12), la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y las características de la madre en la predicción de la preeclampsia en pacientes en el primer trimestre entre las semanas 11 y 14 de gestación. Entre 578

pacientes con datos de resultado completos, hubo 54 casos de preeclampsia (9,3%) y 13 casos de preeclampsia precoz (2,2%), la mediana de los niveles de ADAM12 fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron preeclampsia en comparación con los que no (0.81 versus 1.01), una tasa fija de falsos positivos del 10%, ADAM12, PAPP-A y los parámetros doppler de la arteria uterina en combinación con las características maternas identificaron 50%, 48% y 52% de los pacientes que desarrollaron preeclampsia, respectivamente. Obteniendo la combinación de estos parámetros del primer trimestre no mejoró la eficiencia predictiva en el primer trimestre.³⁶

En el 2014 Rivas realizó un estudio prospectivo comparativo en 35 gestantes con embarazos simples entre las 11 y 13.6 semanas de gestación. Se realizó tamizaje combinado: translucencia nuchal, hueso nasal, ductus venoso, longitud craneocaudal y marcadores séricos (PAPP-A y β -hCG). Se determinó la concentración de PAPP-A y β hCG. El estudio obtuvo como resultado, 71 % tuvieron un resultado materno perinatal normal (RMPN) y 29 % resultado materno perinatal anormal (RMPA). No se encontraron diferencias entre los grupos respecto a edad materna, peso materno, IMC, paridad, presión arterial. La PAPP-A e presentan un valor más alto en las embarazadas que tuvieron un RMPA (1,07 vs 1,43) siendo estadísticamente significativo, los valores de β -HCG tuvieron valores más altos (0,60 vs 0,76) entre el grupo con RMPA en relación al grupo con RMPN sin llegar a la significancia estadística, este estudio concluyó con valores de la PAPP-A difieren en las embarazadas con RMPA de aquellas con resultado normal, pero con valores mayores en las primeras, contrario a lo encontrado en la mayoría de las publicaciones estudiadas.⁵

Según Tsiakkas, en su artículo publicado en el 2016, han informado previamente sobre el desarrollo de un modelo de detección de trastornos hipertensivos por una combinación de presión arterial media (MAP), PIGF, y tirosina soluble en suero tipo quinasa-1 (SFLT) a las 32 semanas, pero la el rendimiento del cribado se evaluó simulando el modelo ajustado y el rendimiento del cribado se evaluó simulando el modelo ajustado y tal enfoque es generalmente optimista sesgado porque ignora los errores de estimación y las desviaciones de la modelo supuesto.³⁶

Según Moe en el 2017, en un estudio transversal retrospectivo se desarrollaron inmunoensayos para autoanticuerpos IgG contra VEGFA, VEGFR-1 y PIGF los resultados fueron, AA-VEGF-A, AA-VEGF-R1 y AA-PIGF fueron significativamente más bajos en los embarazos preeclámpicos (n=42) en comparación con los embarazos normotensos

(n=46) y solo AA-VEGFA y AA-VEGFR-1 fueron predictores de PE, pero ninguno fueron predictores independientes después de ajustar por IMC y paridad, este estudio sugiere los niveles de AA contra VEGF-A, VEGFR-1 y PlGF pueden ser factores importantes que contribuyen a la regulación anti-angiogénesis.³⁷

CONCLUSIÓN.

En nuestro medio la atención primaria de salud debe aplicar los factores predictivos ecográficos como el eco doppler de la arteria uterina, aunque en otros niveles de atención se vislumbran trabajos de velocimetría doppler, doppler tridimensional y de arteria oftálmica; mientras que a nivel sérico pruebas como la VEGF, β HCG y PIGF, SFLT-1 son muy utilizadas para predicción de estas patologías hipertensivas del embarazo, siendo la VEGF una de las usadas actualmente.

RECOMENDACIONES

- Se aconseja la utilización del ecografía doppler de arterias uterinas como factor predictivo de los trastornos hipertensivos del embarazo como un método eficaz para reducir los índices de muerte materno fetal en nuestro país.
- Se sugiere realizar pruebas séricas como VEGF y PIGF, para un diagnóstico precoz de los trastornos hipertensivos del embarazo
- Recomiendo como una herramienta de rutina en la evaluación de todas las gestantes durante esta etapa y asociarlo con nuevos estudios como recuento de plaquetas, volumen medio plaquetario y anchura de distribución de plaquetas

BIBLIOGRAFÍA

1. Nissaisorakarn P, Sharif S, Jim B. Hypertension in Pregnancy: Defining Blood Pressure Goals and the Value of Biomarkers for Preeclampsia. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12).
2. Acho S, Díaz JA, Navarro R. Riesgo de preeclampsia en gestantes nulíparas de 24 a 26 semanas de gestación con muesca protodiastólica e índice de resistencia $>0,58$ en las arterias uterinas. *Rev Peru Ginecol y Obstet [Internet].* 2009;55(4):260–5. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=323428194008>
3. Sánchez J, Escudero F, Med RE V, Unah P, England TN, López-Quesada E, et al. Factores predisponentes de la preeclampsia en mujeres de 13 a 20 años en el Hospital Gineco-obstétrico Enrique C. Sotomayor desde septiembre del 2012 a febrero del 2013. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;44(1):122.
4. García IH, Jiménez AEL, Arriaga PIG, Abad DE, Izquierdo AG. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFIT-1/PIGF): Futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagnóstico Prenat.* 2011;22(2):32–40.
5. Guevara H. Proteína plasmática A asociada al embarazo y fracción β de gonadotropina coriónica humana en pacientes con resultados materno y perinatal adverso . Informe preliminar. 2014;74(4):222–8.
6. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon L, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2016;214(1):103-e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>
7. Leon W, Villamarin S. Trastornos hipertensivos del embarazo, guía de práctica clínica. Vol. 1, Ministerio De Salud Pública. 2013. 44 p.

8. Ogland B, Romundstad PR, Vefring H, Forman MR, Nilsen ST, Vatten LJ. Preeclampsia and adiponectin in cord blood. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(2):92–7.
9. Ohkuchi A, Hirashima C, Suzuki H, Takahashi K, Yoshida M, Matsubara S, et al. Evaluation of a new and automated electrochemiluminescence immunoassay for plasma sFlt-1 and PlGF levels in women with preeclampsia. *Hypertens Res*. 2010;33(5):422–7.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. *Guía Práctica Clínica*. 2017;1–94.
11. Colombia UN De. Guía De Práctica Clínica Para El Abordaje De Las Complicaciones Hipertensivas Asociadas Al Embarazo. *Rev Colomb Ginecol y Obstet*. 2013;64(3):289–326.
12. Herrera Sánchez K, Hospital de Guápiles, Limón, Costa Rica. 2018;3(3):8–12.
13. Saona-ugarte P, Saona-ugarte P. Clasificación De La Enfermedad Hipertensiva En La Gestación. *Soc Peru Obstet y Ginecol San Isidro, Perú*. 2006;52:219–25.
14. Rojas L, Cruz B, Bonilla G, Criollo A, Nina W, Jijón A, et al. Trastornos hipertensivos del embarazo, *Guía de Práctica Clínica*. Vol. Segunda Ed, Ministerio De Salud Pública. 2016. 1-81 p.
15. Phoa KYN, Chedraui P, Pérez-López FR, Wendte JF, Ghiabi S, Vrijkotte T, et al. Perinatal outcome in singleton pregnancies complicated with preeclampsia and eclampsia in Ecuador. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2016;36(5):581–4. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/01443615.2015.1107532>
16. Correa PJ, Palmeiro Y, Soto MJ, Ugarte C, Illanes SE. Etiopathogenesis, prediction, and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(3):280–94.

17. Osol G, Bernstein I. Preeclampsia and Maternal Cardiovascular Disease: Consequence or Predisposition? *J Vasc Res.* 2014;51(4):290–304.
18. Sáez N, Carvajal J. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obs Ginecol.* 2012;77(3):235–42.
19. Santiago C, Manzanares S, Montoya FDF. Valor predictivo el estudio Doppler uteroplacentario después de la semana 26 para el desarrollo de e mplicaciones perinatales en gestantes de alto riesgo. *Clin Invest Ginecol Obstet.* 2002;29(4):122–7.
20. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: A meta-analysis involving 55 974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500–7.
21. Chien PFW, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2000;107(2):196–208. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x>
22. Coleman MAG, Mccowan LME, North RA. Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women - Coleman - 2002 - *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* - Wiley Online Library. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2000;15(1):7–12. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1469-0705.2000.00014.x/full>
23. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):13–7.

24. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaidis KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742–9.
25. Cortés-Yepes H. Uterine artery Doppler ultrasound screening during the first trimester of pregnancy for preeclampsia : a cohort study . *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2009;60(4):328–33.
26. Huertas, E; Rodríguez, L; Sotelo, F; Ingar, J; Limay, A; Castillo, W; Ventura, W. Artículo Original. 2012;1(67):8–16.
27. Verma,D. Prediction of adverse pregnancy outcomes using uterine artery doppler imaging at 22-24 weeks of pregnancy: A north Indian experience. *Turk Jinekoloji ve Obstet Dern Derg [Internet].* 2016;13(2):80–4. Available from:
<http://cms.galenos.com.tr/FileIssue/15/969/article/80-84.pdf%5Cnhttp://ovids.p.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed18&NEWS=N&AN=611617114>
28. Kalafat E, Wen W-S, Yuan Z-M, Ma S-J, Xu J, Yuan D-T SLT article is protected by copyright. A rights reserved. *IJC* 2013;1–23. This article is protected by copyright. All rights reserved. *Int J Cancer.* 2017;1–23.
29. Adil Ali S, Gamal El-Din Mansour M, Farouk O, Mohammed WE. Efficiency of placental three dimensional power Doppler ultrasonography for predicting preeclampsia in early pregnancy. *Egypt J Radiol Nucl Med [Internet].* 2018;(November 2017):0–1. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.11.006>
30. Razik MA, Mostafa A, Taha S, Salah A. pregnancies ST AC. 2018;7058(May).
31. Danilo C, Calvachi N. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. Vol. 17, *Revista Científica Ciencia Médica.* 2014. p. 32–8.
32. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaidis KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):72–9.

33. Diguisto C, Piver E, Gouge A Le, Eboue F, Vaillant C Le, Maréchaud M, et al. First trimester uterine artery Doppler, sFlt-1 and PlGF to predict preeclampsia in a high-risk population. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(13):1514–9.
34. Cozzi V, Garlanda C, Nebuloni M, Maina V, Martinelli A, Calabrese S, et al. PTX3 as a potential endothelial dysfunction biomarker for severity of preeclampsia and IUGR. *Placenta* [Internet]. 2012;33(12):1039–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2012.09.009>
35. Goetzinger KR, Zhong Y, Cahill AG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Efficiency of first-trimester uterine artery doppler, a-disintegrin and metalloprotease 12, pregnancy-Associated plasma protein a, and maternal characteristics in the prediction of preeclampsia. *J Ultrasound Med.* 2013;32(9):1593–600.
36. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):87.e1-87.e17.
37. Moe K, Heidecke H, Dechend R, Staff AC. Dysregulation of circulating autoantibodies against VEGF-A, VEGFR-1 and PlGF in preeclampsia – A role in placental and vascular health? *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2017;10:83–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2017.06.002>

ANEXOS

Tabla 1. Valores predictivos de marcadores bioquímicos para preeclampsia.

Marcadores	Sensibilidad %	Especificidad %	VP	FP	PE
SFLT -1	26 - 73	88.5 - 100	52	5	Elevado
PIGF	32 – 92.3	51 - 91	65	5	Disminuido
SFLT -1- PIGF	62 – 88.5	51 – 88.5	82 – 88.5	5	Elevado
GlyFn	97	93	41- 50	5	Elevado

VP: Valor predictivo **FP:** Falso positivo **PE:** Preeclampsia **GlyFn:** Glicosilada
SFLT -1:Kinasas Tirosina simil **PIGF:** Factor de crecimiento placentario.

Fuente: Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos

Autor: Noroña Calvachi C.