

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ULTRASONIDO DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA COMO MÉTODO
PREDICTIVO DE PREECLAMPSIA**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Unidad de Posgrado en Ginecología y Obstetricia para optar al grado y título de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia

POR

DR. JUAN CARLOS BRENES MENDIETA

DR. ROBERTO ANTONIO CECILIANO CALDERÓN

Médicos Residentes del Servicio de Ginecología y Obstetricia
del Hospital San Juan de Dios

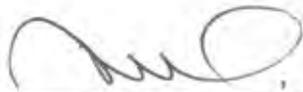
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

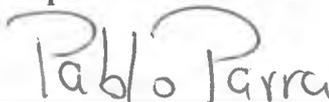
DEDICATORIA

A nuestros profesores de la Universidad de Costa Rica que con su esfuerzo y dedicación nos acompañaron durante estos cuatro años por el camino del aprendizaje y a todo el personal de la Sección de Ginecología, Obstetricia y Neonatología así como los otros Servicios que nos recibieron durante todas nuestras rotaciones por su colaboración.

“Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por el Comité de Investigación de la Unidad de Posgrado en Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al frado y título de la Especialidad en Ginecología y Obstetricia.”



Dra. Flory Morera González
**Coordinadora del Área Quirúrgica
De Especialidades Médicas**



Dr. Pablo Parra Ramírez
Tutor



Dra. Rita Peralta Rivera
Miembro Comité Investigación



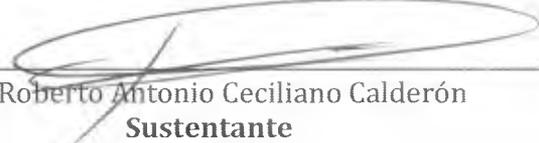
Dra. Virya Castro Acuña
Coordinadora Nacional Comité Investigación



Dr. Óscar Cerdas Salas
**Coordinador Nacional de la Unidad
de Posgrado en Ginecología y Obstetricia**



Dr. Juan Carlos Brenes Mendieta
Sustentante



Dr. Roberto Antonio Ceciliano Calderón
Sustentante

PRÓLOGO

Los trastornos hipertensivos son una de las complicaciones médicas más frecuentes que se producen durante el embarazo, constituyendo un problema de salud pública en todo el mundo. De ahí su importancia en la pronta identificación de las mujeres en riesgo junto al diagnóstico precoz y manejo apropiado de la preeclampsia para así disminuir las complicaciones propias de la enfermedad tanto para la madre como el feto.

La validación de la flujometría Doppler de la arteria uterina como método para predecir el desarrollo de preeclampsia en mujeres embarazadas permitiría clasificar con mayor objetividad el riesgo obstétrico y por ende dar un seguimiento más cercano con el fin de prevenir las complicaciones maternas y perinatales consecuencia del desarrollo de preeclampsia.

Agradecemos al Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Juan de Dios por su buena disposición y colaboración en el desarrollo de este proyecto, así como por todo el aprendizaje durante la residencia.

DR. JUAN CARLOS BRENES MENDIETA
DR. ROBERTO ANTONIO CECILIANO CALDERÓN

San José, Costa Rica, noviembre 2017

ÍNDICE GENERAL

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	iii
PRÓLOGO.....	iv
CAPÍTULOS	
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO II. ANTECEDENTES.....	7
HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO	7
A. Clasificación de estados hipertensivos en el embarazo	7
B. Diagnóstico de preeclampsia y eclampsia.....	9
C. Etiología de la preeclampsia	10
TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA	14
A. Factores de Riesgo.....	14
B. Ultrasonido Doppler de arterias uterinas	15
C. Biomarcadores	16
CAPÍTULO III. DISCUSIÓN.....	17
PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA.....	18
NUEVAS TENDENCIAS PARA DETECCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA.....	26
CAPÍTULO IV. CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA.....	31

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una enfermedad hipertensiva específica del embarazo con afectación multisistémica, la cual se caracteriza principalmente por la aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación. (Myatt, et al., 2012) La prevalencia de preeclampsia varía significativamente entre las poblaciones y está influenciada por factores como la etnia y los hábitos de vida, así como por las características socioeconómicas. (Giguere , et al., 2014) Hoy en día continua siendo una las principales causas de morbi-mortalidad tanto materna como perinatal, complicando de un 2 a 5% de los embarazos a nivel mundial. (Khan, Belch, MacLeod, & Mires, 2005) Es por esto la importancia de la pronta identificación de las mujeres en riesgo junto al diagnóstico precoz y manejo apropiado de la preeclampsia, ya que pueden mejorar tanto el resultado materno como del neonato. (Sáez & Carvajal, 2012)

El objetivo de esta monografía es recopilar la evidencia disponible sobre el uso del ultrasonido Doppler de la arteria uterina como método predictivo de preeclampsia para determinar su utilidad, el momento oportuno de aplicación y adecuada selección de pacientes.

CAPITULO II

ANTECEDENTES

HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

Los trastornos hipertensivos complican de un 5 a un 10% de todos los embarazos, y junto con la hemorragia e infección constituyen la triada mortal que contribuye en gran manera a la morbi-mortalidad materna. (Cunningham, et al., 2014) Alrededor del 15% de las muertes maternas se pueden atribuir a la hipertensión arterial, lo cual la convierte en la principal causa de mortalidad materna en Estados Unidos; (Miller, 2014) por encima de otras causas principales de mortalidad materna como lo son la hemorragia materna (13%), aborto (8%), y sepsis (2%). (Cunningham, et al., 2014)

A. Clasificación de estados hipertensivos en el embarazo

El sistema de clasificación de la hipertensión en el embarazo fue introducido por primera vez en el año 1972 por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, ACOG por sus siglas en inglés, y posteriormente modificado en el año 1990 y en el año 2000 por el National High Blood Pressure Education Program Working Group. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

En el 2013, el ACOG realizó un reporte para actualizar dicha clasificación y brindar recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo en la práctica clínica. (Cunningham, et al., 2014)

De acuerdo con el grupo de trabajo de ACOG, (American College of Obstetricians and Gynecologist, 2013) se realizaron algunas modificaciones en los componentes pero se decidió mantener la clasificación básica que considera la hipertensión durante el embarazo en cuatro categorías:

1. Hipertensión inducida por el embarazo, corresponde a los casos en que las embarazadas desarrollan hipertensión arterial posterior a la semana 20 de gestación sin evidencia de síntomas ni signos de preeclampsia durante el embarazo, y la hipertensión resuelve a las 12 semanas postparto.
2. Síndrome de preeclampsia y eclampsia, trastorno hipertensivo específico del embarazo con afectación multisistémica cuyos criterios diagnósticos se detallaran en el próximo apartado.
3. Hipertensión crónica (por cualquier causa), corresponde a los casos en los que la hipertensión arterial precede al embarazo.
4. Hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta, corresponde a los casos de mujeres embarazadas con hipertensión crónica que asocian preeclampsia.

B. Diagnóstico de preeclampsia y eclampsia

Tradicionalmente la preeclampsia se ha definido como una enfermedad hipertensiva específica del embarazo que se caracteriza por 1) elevación de la presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg materna en dos ocasiones con 6 horas de diferencia y 2) proteinuria ≥ 300 mg en una muestra de orina de 24 horas, posterior a la semana 20 de gestación en una paciente previamente normotensa. (Miller, 2014) Sin embargo, en reconocimiento de la naturaleza sindrómica de la preeclampsia, el grupo de trabajo de ACOG en el 2013 eliminó la dependencia de proteinuria como criterio diagnóstico de preeclampsia. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se diagnostica como hipertensión arterial asociada con trombocitopenia, alteración de la función hepática, nuevo desarrollo de insuficiencia renal, edema pulmonar, o alteraciones visuales o cerebrales de nueva aparición; como se detalla en la tabla 1.

La presentación de cualquiera de los últimos cinco criterios mencionados en la tabla 1 (trombocitopenia, alteración de la función hepática, nuevo desarrollo de insuficiencia renal, edema pulmonar, o alteraciones del sistema nervioso central de nueva aparición), así como la presencia de una presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 110 mmHg, son diagnóstico de preeclampsia severa. (Cunningham, et al., 2014)

Por otro lado, la eclampsia se define como la presencia de convulsiones de nueva aparición en una mujer con preeclampsia; las cuales pueden ocurrir antes,

durante o después del parto. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)

Tabla 1. Criterios diagnósticos para hipertensión asociada al embarazo	
Condición	Criterio
Hipertensión inducida por el embarazo	PA \geq 140/90mmHg después de las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas.
Preeclampsia---Hipertensión y: Proteinuria	\geq 300mg/24horas o Relación proteínas/creatinina \geq 0.3 o Tira reactiva 1+ persistente ^a o
Trombocitopenia Insuficiencia renal	Plaquetas $<$ 100.000/ μ L Creatinina $>$ 1.1mg/dL o que duplique su valor basal ^b
Alteración de la función hepática	Transaminasas séricas (AST/ALT) que dupliquen su valor basal
Síntomas del sistema nervioso central	Cefalea, alteraciones visuales, convulsiones ^c
Edema pulmonar	
^a Recomendado únicamente si es el único examen disponible	
^b Sin enfermedad renal previa	
^c Convulsiones en caso de eclampsia	
Modificado del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, 2013	

C. Etiología de la preeclampsia

Normalmente la implantación del embrión en la decidua se da en un contexto relativamente avascular, por lo que no se da contacto directo con el líquido de los espacios intervillosos y la nutrición proviene de las glándulas endometriales. En este momento debido a la baja presión parcial de oxígeno no se da diferenciación del citotrofoblasto, sino que más bien se da una proliferación extensa del mismo produciendo un taponamiento de las arterias espirales. (Cunningham, et al., 2014)

Entre la semana 8-10 del embarazo los vasos maternos inician un proceso de remodelación con el que se eliminan los tapones de citotrofoblasto y se permite la perfusión de los espacios intervelllosos lo cual favorece el aporte de nutrientes y oxígeno al espacio intervelloso produciendo el estrés oxidativo necesario para que se de la diferenciación del citotrofoblasto hacia el fenotipo invasivo. (Cunningham, et al., 2014)

En el embarazo normal, entre las semanas 10 y 20 de gestación, los vasos espirales sufren cambios fisiológicos importantes, se da un aumento dramático en el diámetro luminal, de cinco a diez veces su tamaño, también se eliminan los componentes muscular y elástico de sus paredes, convirtiéndose en tubos dilatados y flácidos hasta el tercio interno del miometrio; perdiendo así su capacidad de contraerse ante estímulos humorales y neurales. (Miller, 2014)

En algunas mujeres con preeclampsia, RCIU, pérdida gestacional recurrente y en un tercio de los partos pretérmino, estas modificaciones fisiológicas no ocurren y por tanto las porciones distales de las arterias espirales no se dilatan y el músculo liso persiste en sus paredes, con la persistencia a nivel de la decidua del esfínter funcional. (Cunningham, et al., 2014)

El principal efecto de esta dilatación distal es la reducción de la velocidad la sangre que ingresa al espacio intervelloso, de 1-2 m/s del flujo de la arteria uterina durante el embarazo hasta 10 cm/s en la dilatación distal. Esta disminución de la

velocidad final por un lado es esencial para proteger las delicadas vellosidades placentarias y por otro lado permite el tiempo necesario para la extracción de oxígeno. (Cunningham, et al., 2014)

Por tanto, una potencial consecuencia de una dilatación terminal fallida sería un daño de las vellosidades y diseminación de sus fragmentos por el torrente sanguíneo materno así como una reducción de la extracción de oxígeno en el espacio intervilloso. (Cunningham, et al., 2014)

La disminución de la extracción de oxígeno produce que la sangre del espacio intervilloso sea hiperóxico, lo que expone la superficie fetal de la placenta a una concentración alta de oxígeno mientras que el resto de la placenta permanece hipoxémica, generándose así un estrés oxidativo. El estrés oxidativo ocurre cuando la concentración de radicales libres del oxígeno supera la capacidad de amortiguación de los antioxidantes disponibles. (Cunningham, et al., 2014)

Estos radicales libres son extraordinariamente tóxicos y dañan proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. La hipoxia produce una discapacidad de utilizar el ATP. Con el aumento de la degradación de ATP y la producción de ácido úrico se produce superóxido y peróxido de hidrógeno que pueden producir especies reactivas del oxígeno. La hipoxia además regula hacia la baja la producción de la superóxido dismutasa, una de las principales enzimas responsables de la degradación de especies reactivas del oxígeno. Otro efecto de la hipoxia es la disminución de la producción de proteínas por un proceso conocido como estrés del retículo endoplásmico, lo cual puede general además apoptosis. (Cunningham, et al., 2014)

Se ha propuesto que las características fisiopatológicas de la preeclampsia se deben a la liberación hacia la circulación materna de productos placentarios debido a el fallo en la remodelación de las arteria espirales. Los efectos de la apoptosis por el estrés endoplásmico sumados a los efectos necróticos del estrés oxidativo e hipoxia producen cambios estructurales en el sincitiotrofoblasto que facilitan la fragmentación y diseminación de sus fragmentos. Estos fragmentos pueden a su vez diseminar el estrés oxidativo. Estos fragmentos necróticos desencadenan una respuesta inflamatoria robusta. (Cunningham, et al., 2014) (Americian College of Obstetricians and Gynecologist, 2013)

Al finalizar la placentación la impedancia al flujo de la arteria uterina disminuye marcadamente, pero con una plantación anormal persiste la resistencia anormalmente alta. (Akbas, Sen, & Calay, 2014)

TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA

La medición durante el embarazo de varios marcadores biológicos, bioquímicos y biofísicos implicados en la fisiopatología del síndrome de preeclampsia se ha propuesto para predecir su desarrollo. (Cunningham, et al., 2014)

Se han realizado intentos para identificar marcadores tempranos de placentación defectuosa, alteración de la perfusión placentaria, activación y disfunción de las células endoteliales y activación de la coagulación; sin embargo han resultado en estrategias de prueba con poca sensibilidad y con un pobre valor predictivo positivo para la preeclampsia. (Cunningham, et al., 2014)

A. Factores de Riesgo

Los intentos de predecir la preeclampsia durante el embarazo utilizando factores de riesgo (ver tabla 2) han revelado la modestia de los valores predictivos, con detección del 37% de aquellos que desarrollaron preeclampsia de inicio temprano y 29% que desarrollaron preeclampsia de inicio tardío, con tasas de falsos positivos del 5%. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2013)}

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia

Nuliparidad
Preeclampsia en embarazo previo
Hipertensión crónica o enfermedad renal crónica o ambas
Antecedente de trombofilia
Embarazo múltiple
Fertilización in vitro
Historia familiar de preeclampsia
Diabetes Mellitus tipo I o II
Obesidad
Lupus Eritematoso Sistémico
Edad materna >40 años

Modificado del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología, 2013

B. Ultrasonido Doppler de arterias uterinas

El ultrasonido Doppler de las arterias uterinas es una técnica descrita en 1983 que se ha aplicado en el diagnóstico prenatal durante más de dos décadas; siendo propuesta como prueba para predecir el riesgo preeclampsia, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), y otros resultados adversos perinatales. (Sáez & Carvajal, 2012)

Los estudios histopatológicos sugieren que la velocimetría Doppler de la arteria uterina anormal, se correlaciona con lesiones patológicas de la placenta caracterizadas por obliteración de las arteriolas en las vellosidades terciarias; la forma de la velocidad de flujo de flujo de la arteria uterina está determinada principalmente por la arquitectura vascular de las vellosidades placentarias. (Rondon-Tapía, Reyna-Villasmil, Santos-Bolívar, Avila, Ruoti, & Sánchez, 2016) El aumento de la resistencia vascular placentaria se refleja como una disminución de la

fase diastólica de la onda de la arteria umbilical, por lo que la ausencia o incluso reversión de la onda de flujo Doppler durante el embarazo es una fuerte indicación de insuficiencia placentaria. (Rondon-Tapia, Reyna-Villasmil, Santos-Bolívar, Avila, Ruoti, & Sánchez, 2016)

En preeclampsia las alteraciones en la onda de flujo Doppler son un predictor importante de resultados perinatales adversos, ya que la preeclampsia predispone al aumento de la resistencia vascular por invasión trofoblástica insuficiente de las arterias espirales maternas y, por lo tanto, disminuye la perfusión útero-placentaria que produce un aumento en la incidencia de hipoxia fetal, RCIU, y mortalidad perinatal. (Burke & Karumanchi, 2013)

C. Biomarcadores

Los biomarcadores para la predicción de preeclampsia son esenciales para la estratificación de la enfermedad y la terapia dirigida; los resultados del estudio de estos biomarcadores no solo han aportado información sobre la patogénesis de la enfermedad, si no que también han creado oportunidades para estudiar los biomarcadores circulantes y usuarios para predecir la enfermedad. (American College of Obstetricians and Gynecologist, 2013) Adicionalmente los biomarcadores también pueden ser útiles para evaluar los resultados adversos en pacientes que presentan hipertensión gestacional o preeclampsia. (American College of Obstetricians and Gynecologist, 2013)

Tanto a nivel nacional como en nuestro Hospital existe la posibilidad de realizar flujometría Doppler como parte de la evaluación prenatal en algunos embarazos, particularmente en los afectados por restricción del crecimiento intrauterino, sin embargo no se realiza de manera rutinaria como prueba de detección ni clasificación de riesgo en forma rutinaria.

Según consulta realizada al Servicio de Perinatología del Hospital San Juan de Dios, en este centro médico está disponible la determinación sérica del factor de crecimiento placentario y la alfa feto proteína; sin embargo éstos tampoco son utilizados de manera rutinaria.

CAPÍTULO III

DISCUSIÓN

PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA MEDIANTE ULTRASONIDO DOPPLER DE LA ARTERIA UTERINA

La literatura disponible para tamizaje de preeclampsia mediante ultrasonido Doppler de la arteria uterina muestra resultados variables, dando cabida a dudas de cuándo aplicar el tamizaje y a qué pacientes en particular. (Sáez & Carvajal, 2012)

La predicción precisa de la preeclampsia es de gran importancia para permitir la mejor asignación de los recursos para el monitoreo y tratamiento preventivo y así poder mejorar los resultados tanto maternos como perinatales. (Cnossen, et al., 2008)

Un gran número de estudios han investigado el potencial de los estudios Doppler de la arteria uterina durante el segundo trimestre como una herramienta de detección para la preeclampsia; sin embargo actualmente no hay un consenso sobre cuál debería ser el momento óptimo para realizar el examen Doppler de la arteria uterina ya que la alta tasa de falsos positivos a las 20 semanas incluso ha llevado a retrasar el tamizaje hasta las 23-24 semanas. (Groom, et al., 2009)

En el 2008, se publicó una gran revisión sistemática en la que se revisaron 74 estudios de predicción de preeclampsia mediante el uso de ultrasonido Doppler; con

un total de 79 547 pacientes de las cuales 2498 desarrollaron preeclampsia a lo largo del embarazo. (Cnossen, et al., 2008)

En mujeres de bajo riesgo, el riesgo general de preeclampsia se predijo mejor por un aumento en el índice pulsatilidad con muescas diastólicas en el segundo trimestre de embarazo (> 16 semanas), con una especificidad del 99% y sensibilidad moderada del 23%. En las mujeres de alto riesgo, al igual que las pacientes de bajo riesgo, el riesgo general de preeclampsia se predijo mejor por un aumento en el índice de la arterial y la muesca bilateral en el segundo trimestre embarazo, presentado una especificidad del 99% pero una sensibilidad del 19%. (Cnossen, et al., 2008) En este meta-análisis se concluyó que el uso combinado del índice de pulsatilidad con presencia de muescas diastólicas es el mejor predictor de preeclampsia y RCIU. (Akbas, Sen, & Calay, 2014)

En diferentes estudios se ha establecido que el uso clínico de la velocimetría Doppler de la arteria umbilical en los embarazos de alto riesgo se traduce en reducción de la morbi-mortalidad perinatal; a diferencia de la detección rutinaria de velocimetría Doppler de la arteria umbilical en embarazos de bajo riesgo donde no existe ningún beneficio para pacientes o sus recién nacidos. (Rondon-Tapía, Reyna-Villasmil, Santos-Bolívar, Avila, Ruoti, & Sánchez, 2016)

En el 2012 se realizó un estudio sobre la utilidad de la velocimetría Doppler de la arteria uterina en la predicción de preeclampsia específicamente en una

población de bajo riesgo; ya que el contar con una prueba de detección con la capacidad de identificar al principio del embarazo a aquellas mujeres que desarrollarían más adelante preeclampsia permitiría una mejor vigilancia de las pacientes en riesgo y reduciría la vigilancia para aquellas que probablemente no desarrollen el síndrome. (Myatt, et al., 2012)

En el estudio de Myatt, et al., 2012 se evaluó un total de 2 188 pacientes de bajo riesgo a las que se les programó un ultrasonido Doppler inicial de la arteria uterina a las 16 semanas de gestación, si al momento de la medición inicial había una muesca diastólica, se programó una segunda ecografía a las 24 semanas de gestación con el fin de determinar si se mantenía la alteración. De las 2 188 pacientes a las que le realizó el ultrasonido Doppler de la arteria umbilical inicial a < 21 semanas de gestación, 165 desarrollaron preeclampsia posteriormente, sin embargo la presencia de una muesca diastólica no se asoció significativamente con el desarrollo de preeclampsia. (Myatt, et al., 2012) Por otro lado, la presencia de un índice de resistencia o de pulsatilidad $\geq 75\%$ (valores de 1.10 y 1.20 respectivamente) sí se asociaron con una incidencia significativamente mayor de preeclampsia, sin embargo la utilidad de diagnóstico no fue excelente para ninguna de estas con una sensibilidad de 43% y especificidad del 67%. (Myatt, et al., 2012) Estos datos se analizaron adicionalmente para estimar si los resultados de la ecografía estaban relacionados con el momento de inicio de la preeclampsia o con la severidad de la misma. De las 165 mujeres que desarrollaron preeclampsia 18 lo hicieron de forma temprana y 66 fueron casos severos; la presencia de una muesca

diastólica junto con alteración de los índices de resistencia y pulsatilidad sí se asociaron de forma significativa con estas dos variables. (Myatt, et al., 2012) A pesar de que en este estudio, la presencia de una muesca diastólica no se asoció directamente con el desarrollo de preeclampsia sí se encontró una relación significativa entre el desarrollo de preeclampsia y la alteración de los índices de resistencia y/o pulsatilidad. (Myatt, et al., 2012) Como predictor positivo no produjo ni sensibilidad (43%) ni especificidad (67%) clínicamente útil para predecir la preeclampsia, sin embargo el alto valor predictivo negativo para la aparición precoz y preeclampsia severa sugiere que la ecografía Doppler es útil como una prueba de descarte. (Myatt, et al., 2012)

La preeclampsia se modela como la invasión anormal del trofoblasto y el desarrollo de la circulación útero-placentaria que conduce a una inflamación posterior con disfunción del endotelio materno, sin embargo cada vez hay más pruebas de que puede haber diferentes fenotipos de preeclampsia y que el inicio temprano o tardío o desarrollo de preeclampsia severa puede tener diferentes fisiopatologías subyacentes. (Myatt, et al., 2012) En el estudio de Myatt, et al., 2012 los datos sugieren que en la población de bajo riesgo el desarrollo anormal de la vasculatura uterina tiene una mayor participación en el desarrollo del inicio temprano y la preeclampsia severa, que en el inicio tardío o preeclampsia leve.

En el 2014 se realizó otro estudio en el que se evaluaron diferentes marcadores maternos y bioquímicos para la detección temprana de preeclampsia de

inicio tardío en embarazadas de bajo riesgo. (Park, et al., 2014) Como se mencionó previamente la preeclampsia de inicio precoz suele asociarse a disfunción placentaria, reducción del volumen placentario, RCIU, ecografía Doppler de la arteria uterina anormal, bajo peso al nacer, disfunción multiorgánica, muerte perinatal y resultados adversos maternos y neonatales; por otro lado la preeclampsia tardía se asocia con mayor frecuencia a placenta normal, volumen plaquetario más grande, crecimiento fetal normal, hallazgos de ultrasonografía Doppler de la arteria uterina normal, peso normal al nacer y resultados maternos y neonatales más favorables. (Park, et al., 2014)

Debido a esto y considerando la fisiopatología heterogénea, ninguna prueba de detección únicas es suficiente para predecir por sí sola la preeclampsia. (Park, et al., 2014) En este estudio, no se encontró ninguna asociación significativa entre las mediciones de ultrasonografía Doppler de la arteria uterina y la preeclampsia; probablemente por el pequeño tamaño de la muestra (262 pacientes) y el hecho de que todos los casos de preeclampsia hayan sido de inicio tardío que podrían haber contribuido a que no se detectara una asociación significativa entre las medidas de ultrasonografía Doppler de la arteria uterina y la preeclampsia. (Park, et al., 2014) Sin embargo la combinación de marcadores bioquímicos como la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la relación entre la ms-like tirosina quinasa 1 (sFlt-1) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) en combinación con el índice de masa corporal fueron mejores predictores de la preeclampsia de inicio tardío que cualquier marcador individual. (Park, et al., 2014)

En el 2005 se realizó un estudio que propuso que entre las 22 y 25 semanas de gestación era el mejor momento para predecir el desarrollo de preeclampsia mediante el uso de la velocimetría Doppler de la arteria uterina. (Parra, et al., 2005) Desde entonces se han realizados múltiples estudios para determinar cuándo es el mejor momento durante el embarazo para realizar el tamizaje de preeclampsia mediante el ultrasonido Doppler de la arteria uterina, sin embargo como se mencionó previamente actualmente no hay un consenso sobre cuál debería ser el momento óptimo para realizar el examen Doppler de la arteria uterina. El tamizaje realizado las 23-24 semanas de gestación detectará aquellas pacientes con anormalidades persistentes o aquellas pacientes que desarrollan un Doppler anormal después de las 20 semanas, no detectará a las mujeres que tuvieron un Doppler anormal a las 20 semanas pero que se normalizaron posteriormente. Otro inconveniente de realizar el Doppler uterino a las 24 semanas es que a esta edad gestacional es tarde para realizar las intervenciones que reducirían el riesgo de los casos más graves de preeclampsia. (Groom, et al., 2009)

Debido a estas limitaciones, se han recomendado realizar un tamizaje en dos etapas para permitir una intervención más temprana y disminuir el número de falsos positivos a las 20 semanas. (Groom, et al., 2009) Sin embargo el tamizaje en dos etapas supone que se mantendrá el resultado normal realizando el segundo estudio Doppler a las 24 semanas solamente si el primer estudio fue anormal, por lo que este abordaje detectaría tanto a las mujeres con anomalías persistentes como a

las que presentan una normalización tardía, que se han asociado con un menor peso al nacer y mayores tasas de neonatos pequeños para edad gestacional. (Groom, et al., 2009)

Sin embargo el tamizaje en dos etapas fallaría en detectar a las embarazadas con resultado Doppler normal a las 20 semanas que desarrollan resultados anormales a las 24 semanas. (Groom, et al., 2009) En el estudio realizado por Groom, et al., 2009 se incluyeron un total de 2 189 pacientes a las que se le realizó un ultrasonido Doppler a las 20 semanas de gestación y posteriormente se les repitió a las 24 semanas de gestación. (Groom, et al., 2009)

Los resultados del embarazo se compararon según los resultados del Doppler de la arteria uterina. Los resultados anormales del Doppler se definieron como: 1) índice de resistencia media mayor que el percentil 90, 2) presencia de muescas bilaterales, y 3) índice de resistencia media mayor que el percentil 90, presencia de muescas bilaterales o ambas. (Groom, et al., 2009) Para cada criterio de resultados Doppler anormales, se compararon cuatro grupos:

1. Resultados Doppler normales a las 20 semanas y 24 semanas (grupo 1)
2. Doppler normal a las 20 semanas y anormales a las 24 semanas (grupo 2)
3. Doppler anormal a las 20 semanas y normal a 24 semanas (grupo 3)
4. Doppler anormal a las 20 y 24 semanas (grupo 4)

En este estudio las tasas de preeclampsia fueron mayores en el grupo 4, y no aumentaron significativamente en los grupos 2 y 3 en comparación con el grupo 1. Debido a esto se concluyó que una proporción similar (61%) de las pruebas Doppler anormales se detectaría si el examen se realizara solamente a las 24 semanas de gestación. (Groom, et al., 2009) Un único examen a las 20 semanas o 24 semanas (prueba anormal definida como un índice de resistencia promedio más alto que el percentil 90) habría fallado un 7.8% y 6.0% de las mujeres con preeclampsia. (Groom, et al., 2009)

Teniendo en cuenta estos datos, si se va a realizar un único examen de detección en el segundo trimestre, el tamizaje a las 20 semanas puede ser la mejor opción ya que detectará un número similar de casos que con un único ultrasonido a las 24 semanas de gestación, pero permitiendo una intervención más temprana. (Groom, et al., 2009)

En una revisión sistemática realizada en el 2012 se evaluó el uso del ultrasonido Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre vs el segundo trimestre, en dicha revisión con la literatura disponible en ese momento se concluyó que el ultrasonido Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre de embarazo asociado a los factores de riesgo maternos permite detectar la preeclampsia precoz con una mejor sensibilidad (80%) y especificidad (95%). (Sáez & Carvajal, 2012)

NUEVAS TENDENCIAS PARA DETECCIÓN TEMPRANA DE PREECLAMPSIA

Actualmente, las mujeres en riesgo de preeclampsia se identifican principalmente con base en la historia clínica. La nuliparidad es uno de los principales factores de riesgo clínico para el desarrollo clínico de preeclampsia, otros factores relevantes incluyen un aumento en el índice de masa corporal y otras afectaciones médicas como diabetes antes del embarazo, preeclampsia previa o hipertensión crónica. (Li, Zheng, Zhu, & Li, 2016) Sin embargo, como se mencionó previamente, la detección mediante la historia clínica de la madre solamente detecta alrededor del 30% de las mujeres que van a desarrollar preeclampsia, por lo que la estrategia clínica por sí sola no es efectiva para mujeres nulíparas sin otros factores de riesgo. (Li, Zheng, Zhu, & Li, 2016)

Con una mayor comprensión de la patogénesis de la preeclampsia, los modelos de predicción clínica de la enfermedad se han diversificado gradualmente; siendo el US Doppler un instrumento prometedor sin embargo no cuenta con suficiente precisión diagnóstica. (Li, Zheng, Zhu, & Li, 2016) Es por esto que lo más probables que es una selección combinada que involucre varios marcadores relevantes proporcione la mejor predicción, por lo que en el 2016 Li, et al., realizaron un estudio con el objetivo de evaluar en un grupo de mujeres nulíparas, si la medición en el suero materno de la inhibina A, activina A y PIGF a los 3-4 meses de gestación o una combinación de estos marcadores bioquímicos junto con el ultrasonido Doppler realizado en el segundo trimestre eran de utilidad en la predicción de preeclampsia. En este estudio se encontró que los niveles séricos de

inhibina A y de activina A se incrementaron, mientras que el nivel de PIGF disminuyó al inicio del segundo trimestre en mujeres que desarrollaron preeclampsia; es decir la inhibina A del suero del primer trimestre, la activina A, el PIGF y el Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre pueden agregar más información para la predicción de la preeclampsia. La combinación de los tres marcadores séricos y el Doppler PI de la arteria uterina tiene el mayor valor de predicción para la preeclampsia. (Li, Zheng, Zhu, & Li, 2016)

Por otro lado se ha especulado sobre la utilización de factores angiogénicos como una posible modalidad diagnóstica, con base en el desequilibrio percibido en la angiogénesis en a preeclampsia. (Malshe & Sibai, 2017)

En el 2014, Rana, et al., estudiaron 616 mujeres quienes estaban siendo evaluadas por preeclampsia. La evaluación consistió en determinar la relación entre sFlt1 y PIGF y los posteriores resultados del embarazo, y lo que encontraron es que la relación se encontraba aumentada en pacientes que presentaron resultados adversos. (Rana, Karumanchi, & Lindheimer, 2014) Por otro lado Chappell, et al., en el 2013 estudiaron la precisión diagnóstica de una concentración baja de PIGF en plasma en mujeres que presentaron preeclampsia entre las 20 y 35 semanas de gestación. El resultado de este estudio fue el parto dentro los siguientes 14 días para las pacientes diagnosticadas con preeclampsia. (Malshe & Sibai, 2017)

En conclusión, los factores angiogénicos y su papel en el embarazo son una nueva ruta para comprender la fisiopatología del embarazo. Sin embargo, su

capacidad para diagnosticar preeclampsia es mucho menos segura. (Malshe & Sibai, 2017)

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

El uso rutinario del tamizaje con ultrasonido Doppler de la arteria uterina es un método útil para la detección de preeclampsia precoz en pacientes seleccionadas por factores de riesgo. Debido a las características generales del tamizaje, en múltiples estudios se ha evidenciado la alta tasa de falsos positivos especialmente cuando se realiza en etapas tempranas del embarazo, sin embargo, su alto valor predictivo negativo podría permitir la identificación de la población de bajo riesgo y por ende su exclusión de la vigilancia más estricta durante el control prenatal.

Es por lo anterior que la técnica de ultrasonido Doppler de la arteria uterina puede considerarse en la atención prenatal de rutina en combinación con una adecuada y evaluación clínica.

Dadas las conclusiones anteriores recomendamos en nuestro medio al nivel de atención primaria identificar a las pacientes embarazadas de mayor riesgo (pacientes gestantes tardías, hipertensas crónicas, con antecedente de trastorno hipertensivo o restricción de crecimiento intrauterino durante algún embarazo previo) para ser referidas al centro de atención de tercer nivel correspondiente para detección con flujometría Doppler de las arterias uterinas entre las 20 y 24 semanas de edad gestacional, así como el análisis de los marcadores bioquímicos disponibles.

También recomendamos realizar en el Servicio de Perinatología del Hospital San Juan de Dios un estudio donde se analice la correlación entre el resultado de dichos marcadores (factor de crecimiento placentario y la alfa feto proteína) y el desenlace clínico de las pacientes seleccionadas según los criterios de riesgo antes mencionados.

BIBLIOGRAFÍA

- Akbas, M., Sen, C., & Calay, Z. (2014). Correlation between first and second trimester uterine artery doppler velocimetry and placental bed histopathology. *International Scholarly Research Notices* , 1-6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2013). Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* , 122 (1122).
- Burke, S. D., & Karumanchi, S. A. (2013). Spiral artery remodeling in preeclampsia revisited. *Hypertension* , 62 (6), 1013-1014.
- Cunningham, G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., et al. (2014). Pregnancy Hypertension. In G. Cunningham, K. J. Leveno, S. L. Bloom, C. Y. Spong, J. S. Dashe, B. L. Hoffman, et al., *Williams Obstetrics* (24th Edition ed., pp. 728-779). McGraw-Hill Education.
- Cnossen, J. S., Morris, R. K., terRiet, G., Mol, B. W., van der Post, J. A., Coomarasamy, A., et al. (2008). Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction; a systematic review and biivariable meta-analysis. *CMAJ* , 178 (6), 701-711.
- Giguere , Y., Massé, J., Thériault, S., Bujold, E., Lafond, J., Rousseau, F., et al. (2014). Screening for preeclampsia early in pregnancy: performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG* , 122, 402-410.
- Groom, K. M., North, R. A., Stone, P. R., Chan, E. H., Taylor, R. S., Dekker, G. A., et al. (2009). Patterns of change in uterine artery Doppler studies between 20 and 24 weeks of gestation and pregnancy outcomes. *Obstetrics & Gynecology* , 113 (2), 332-338.
- Khan, F., Belch, J. J., MacLeod, M., & Mires, G. (2005). Changes in endothelial function precede the clinical disease in woman in whom preeclampsia develops. *Hypertension Journal of the American Heart Association* , 46, 1123-1128.

- Li, L., Zheng, Y., Zhu, Y., & Li, J. (2016). Serum biomarkers combined with uterine artery doppler in prediction of preeclampsia. *Experimental & Therapeutic Medicine* , 12, 2515-2520.
- Myatt, L., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Varner, M. W., et al. (2012). The utility of uterine artery doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol* , 120 (4), 815-822.
- Malshe, A. K., & Sibai, B. M. (2017). Angiogenic and antiangiogenic markers for prediction and risk classification of preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology* , 60 (1), 134-140.
- Miller, D. A. (2014). Hipertensión en el embarazo. In A. H. DeCherney, N. Laufer, L. Nathan, & A. S. Roman, *Diagnóstico y tratamiento ginecoobstétricos* (11a edición ed., pp. 454-464). McGraw-Hill.
- Park, H. J., Kim, S. H., Jung, Y. W., Shim, S. S., Kim, J. Y., Cho, Y. K., et al. (2014). Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* , 14 (35), 1-11.
- Parra, M., Rodrigo, R., Barja , P., Bosco, C., Fernández, V., Muñoz, H., et al. (2005). Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* , 193 (4), 1486-1491.
- Sáez, N., & Carvajal, J. (2012). Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* , 77 (3), 235-242.
- Rana, S., Karumanchi, S. A., & Lindheimer, M. (2014). Angiogenic factor in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* , 63, 198-202.
- Rondon-Tapía, M., Reyna-Villasmil, E., Santos-Bolívar, J., Avila, D., Ruoti, M., & Sánchez, M. (2016). Alteraciones de la velocidad de flujo doppler diastólico final de la arterial umbilical. *Rev Latin Perinat* , 19 (2), 131-137.