

Preeclampsia: evaluación de la sensibilidad de dos métodos de tamizaje en el primer trimestre para su detección.

La preeclampsia es una enfermedad exclusiva del embarazo y es una de las principales causas de morbilidad perinatal, con una prevalencia del 2-3%(1). Cuanto más precoz es su aparición mayor asociación con restricción del crecimiento intrauterino y con parto prematuro iatrogénico. Debido a estas diferencias y sus consecuencias es que la preeclampsia puede dividirse en temprana o precoz (PEP) cuando el parto ocurre antes de las 34 semanas y tardía (PET) cuando ocurre luego de las 34 semanas. A la vez, la PEP podría tener más relación con una insuficiencia placentaria severa mientras que la PET podría asociarse más a factores metabólicos maternos (obesidad, enfermedad crónica, síndrome metabólico) (2)

Desde hace más de 30 años se implementaron métodos de tamizaje de preeclampsia y se observó que cuanto más precoz se realice el cribado, mayor la oportunidad de implementar un tratamiento farmacológico para intentar prevenirla, como por ejemplo, el uso de ácido acetilsalicílico a bajas dosis desde antes de las 16 semanas de gestación.(3)

La historia clínica más las características raciales y biométricas de la paciente es el primer método para identificar el grupo de riesgo para preeclampsia. Sin embargo su sensibilidad resulta baja (30%) (4)

Otro de los métodos descritos para el tamizaje es la evaluación mediante Doppler color de las arterias uterinas en el momento del "screening" de aneuploidías del primer trimestre (entre 11 y 13 semanas más 6 días). Distintos estudios observaron que a mayor índice de pulsatilidad promedio mayor la probabilidad de preeclampsia. Utilizando el percentilo 95 como punto de corte, la sensibilidad para preeclampsia es de alrededor del 25%, y alrededor del 60% para preeclampsia precoz. (5)

La combinación del Doppler de arterias uterinas, con factores maternos, la toma de presión arterial y el estudio bioquímico de hormonas placentarias es otro de los métodos de tamizaje que mostró mayor sensibilidad, cercanas al 80% (6)

Objetivo: comparar la sensibilidad del cribado de preeclampsia temprana y tardía durante el primer trimestre en embarazos simples mediante el Doppler de arterias uterinas versus la combinación del mismo, con los antecedentes maternos, dosaje de hormonas placentarias y tensión arterial.

Método: estudio de cohorte retrospectivo donde se evaluaron los resultados de mujeres con embarazos simples que realizaron el estudio de tamizaje de aneuploidías y preeclampsia entre las 11 semanas y 13 semanas más 6 días, en dos centros médicos privados con dos profesionales acreditados por la Fundación de Medicina Fetal de Londres (FMF) (7), entre septiembre de 2011 y diciembre de 2015.

La edad gestacional de los embarazos se calculó en base a la fecha de última menstruación (FUM) o en base a la primera ecografía cuando la FUM difería en más/menos 7 días.

Se excluyeron aquellos embarazos que presentaron aneuploidías, anomalías estructurales fetales, aborto previo a las 24 semanas de gestación, o en los que no pudieron obtenerse los resultados perinatales.

En el momento de recepcionar la paciente, se recolectaron los siguientes datos: edad, altura (cm), peso (kg), índice de masa corporal (IMC), origen étnico, método de concepción, tabaquismo, antecedente de hipertensión crónica, paridad, antecedente de preeclampsia previa o materna. También se recolectaron los valores de free beta hCG y PAPP-a realizados entre las 9 y 13 semanas.

Se evaluó la presión arterial mediante el uso de dos tensiómetros digitales en forma simultánea en ambos brazos a la altura del corazón con la paciente sentada siguiendo un protocolo previamente publicado (8). Se tomaron mediciones reiteradas hasta lograr dos tomas consecutivas donde la presión sistólica no

difiriese en más de 10mmHg y la diastólica en más de 6mmHg. Se utilizaron los registros del brazo con mayor valor para el cálculo de la presión arterial media.

En la evaluación ecográfica realizada entre las 11 – 13 semanas más 6 días según la técnica descrita por la FMF se registraron la longitud embrionaria máxima (LEM), frecuencia cardíaca fetal, translucencia nucal, IP de ambas arterias uterinas, y otros marcadores ecográficos de aneuploidías (hueso nasal, flujo tricuspideo y Doppler del ductus venoso).

El Doppler de arterias uterinas se realizó por vía abdominal con la técnica descrita por la FMF (4): en una incidencia parasagital del cuello uterino, se identificó la arteria uterina en su trayecto a nivel del orificio cervical interno, y con un ángulo menor a 30 grados y un volumen de muestra de 2,5 mm se registraron tres ondas con una velocidad máxima mayor a 60 cm/seg. y se calculó el índice de pulsatilidad (IP). En los casos donde no fue posible individualizar la arteria uterina por vía abdominal, se realizó una ecografía transvaginal. Se calculó el IP promedio y, mediante el software de la FMF el MoM del IP de arteria uterina menor. El percentilo 95 se calculó en base a la tabla de Gomez O y colaboradores (9).

Los datos de evolución del embarazo y nacimiento se obtuvieron de la historia clínica o mediante llamado telefónico y correo electrónico.

Las variables estudiadas fueron: preeclampsia temprana y preeclampsia tardía.

Se definió como preeclampsia a la presencia de hipertensión arterial gestacional más proteinuria de 24hs de 300mg o más(10). Se consideró preeclampsia precoz a aquella que requirió la interrupción electiva del embarazo antes de las 34 semanas, y tardía aquella mayor a 34 semanas y 1 día.

Considerando el Doppler de las arterias uterinas aislado se consideró tamizaje positivo para preeclampsia cuando el percentilo del IP promedio resultó mayor al 95 para la edad gestacional

Para el tamizaje combinado de preeclampsia se cargaron los datos clínicos y biométricos maternos, ecográficos y Doppler de arterias uterinas, y registros de

presión arterial en el software provisto por la FMF y se consideró tamizaje positivo cuando la probabilidad de preeclampsia temprana resultó mayor o igual al 2%.

Para cada método de tamizaje se calculó la sensibilidad, especificidad y tasa de falso positivo para la detección de preeclampsia.

Resultados

Se obtuvieron resultados completos de 759 pacientes cuya edad promedio fue 32 años. El 60,7% (461 pacientes) fueron nulíparas, y el 8,3% (63 pacientes) fueron embarazos por fertilización asistida de alta complejidad. Del total de pacientes, 65 tuvieron una complicación por insuficiencia placentaria: 28 pacientes preeclampsia (3,7% del total), de las cuales 7 (0,9%) fueron tempranas; 20 pacientes (2,6%) HTA gestacional y 17 (2,2%) RCIU sin preeclampsia o HTA.

En la tabla 1 se describen las características de la población según grupo estudiado.

Tabla 1: características de la población estudiada según resultado perinatal			
Características	Sin complicaciones (n 694)	Preeclampsia precoz (n 7)	Preeclampsia tardía (n 21)
Edad materna (años, media, rango)	33 (18-52)	33,3 (30-37)	34,9 (27-43)
IMC (kg/m ² , media, RIQ)	22,8 (21-25,2)	22,7 (21,3-30,8)	25,2 (22,7-31,5)
Fumadoras (n, %)	24 (3,4%)	0	1 (4,8%)
FIV (n,%)	60 (8,6%)	0	2 (9,5%)
Inducción de la ovulación (n,%)	23 (3,3%)	0	1 (4,8%)
Nulípara (n,%)	412 (59,4%)	5 (71,4%)	14 (66,7%)
Preeclampsia previa	11 (1,58%)	0	2 (9,5%)
Madre con PE	5 (0,72%)	0	3 (14,3%)
HTA crónica	9 (1,29%)	1 (14,3%)	3 (14,3%)
AAS	29 (4,2%)	1 (14,3%)	7 (33,3%)
HBPM	44 (6,3%)	0	0
AAS+HBPM	7 (1%)	0	1 (4,7%)
LCC (mm, media, RIQ)	64,5 (58,8-71,2)	65,4 (58-68)	66,4 (57,6-69,1)
IP medio uterinas	1,795	2,4	1,86
IP Ut mayor p95	68 (9,8%)	1 (14,3%)	3 (14,3%)
TAM MoM (media)	1,08	1,2	1,19
PAPP-a MoM	1.25	1	0,9
Tamizaje positivo (mayor o igual a 2%)	74 (10,7%)	5 (71,4%)	8 (38,1%)
Edad gestacional (prom)	38,6	30,6	36,6
Peso fetal al nacer (prom)	3313g	1173g	2719g

En la tabla 2 se muestra la sensibilidad, especificidad y tasa de falsos positivos para el tamizaje de preeclampsia precoz mediante el uso del Doppler de arterias uterinas aislado y combinado en un programa de tamizaje.

Tabla 2: tamizaje de preeclampsia precoz (menor a 34 semanas)			
Método	Sensibilidad	Especificidad	Tasa de falsos positivos
Doppler de arterias uterinas	14,3	90,2	9,8
Tamizaje combinado	71,4	89,3	10,7

En la tabla 3 se muestra la sensibilidad, especificidad y tasa de falsos positivos para el tamizaje de preeclampsia tardía mediante el uso del Doppler de arterias uterinas aislado y combinado en una programa de tamizaje

Tabla 2: tamizaje de preeclampsia tardía (mayor a 34 semanas)			
Método	Sensibilidad	Especificidad	Tasa de falsos positivos
Doppler de arterias uterinas	14,3	90,2	9,8
Tamizaje combinado	38,1	89,3	10,7

Comentarios

La preeclampsia precoz tiene una mayor correlación con una alteración en la invasión trofoblástica y remodelación de los vasos del lecho placentario, lo que podría explicar los altos índices de resistencia en las arterias uterinas. En nuestro estudio esto se refleja en los mayores índices de pulsatilidad promedio en el grupo con este tipo de preeclampsia con respecto al grupo sin patología o preeclampsia tardía.

El tamizaje de preeclampsia precoz en el primer trimestre tardío (11-13 semanas más 6 días) permite identificar un grupo específico de pacientes en riesgo que podrían beneficiarse del inicio profiláctico temprano de ácido acetil salicílico a bajas dosis (aspirina 150mg/noche) (12, 13, 14). También este grupo de pacientes podría verse beneficiado de un mayor control prenatal, diagnóstico precoz de la patología y manejo adecuado oportuno: corticoides para afrontar la prematuridad, terminación oportuna del embarazo en centro de alta complejidad.

Nuestra experiencia muestra que realizar un Doppler de arterias uterinas a las 11-13 semanas en forma aislada no es suficiente para un adecuado cribado de preeclampsia. El mismo debe realizarse combinándolo con la toma adecuada de la tensión arterial y cálculo de presión arterial media, datos biométricos de la paciente, antecedentes clínicos y dosaje bioquímico de hormonas placentarias. Al utilizar estos datos y calcular un riesgo individual alcanzamos una sensibilidad mayor al 70% para una tasa de falsos positivos del 10%.

El cálculo de riesgo puede realizarse mediante el programa otorgado por la Fetal Medicine Foundation a médicos acreditados para realizar el estudio o con programas de acceso libre y gratuito en la web

(<http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>;

<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia>)

Utilizando este tipo de programas, Akolekar y col mostraron en aproximadamente 60000 mujeres con embarazo simple una sensibilidad del 76% para preeclampsia pretérmino y 38% para preeclampsia al término, con una tasa de falsos positivos del 10%(14). Localmente, Etchegaray y col validaron este método de tamizaje y lograron una sensibilidad del 87,5% y especificidad del 85,1% para preeclampsia precoz con una tasa de falsos positivos del 14,9%.(15)

Para el cribado de preeclampsia tardía, el estudio combinado tiene una baja sensibilidad, pero mayor que el Doppler de arterias uterinas aislado (38% vs 14%). Para este tipo de preeclampsia podría lograrse una mayor sensibilidad en su

detección con el tamizaje mediante Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre.(5)

Conclusión

Nuestros resultados reflejan que un mejor tamizaje de preeclampsia precoz se logra cuando el médico obstetra o imagenólogo combina la ecografía de las 11-13 semanas con el registro de la presión arterial e historia clínica para calcular el riesgo individual mediante el uso de algún programa para tal fin.

Bibliografía

- 1- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014;121(Suppl 1):14–24
- 2- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44
- 3- Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491–9
- 4- Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. FMF group. An Integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:429-36
- 5- Sáez N, Carvajal J. Tamizaje y prevención de pre-eclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas: revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012; 77(3): 235-242
- 6- Poon LC1, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010 Mar;30(3):216-23. doi: 10.1002/pd.2440.

- 7- Poon LC¹, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens Pregnancy*. 2011;30(1):93-107
- 8- www.fetalmedicine.com/fmf/training-certification/certificates-of-competence/
- 9- Gómez O, Martínez JM, Figueras F, Del Río M, Borobio V, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:490-4.
- 10-Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:892-898
- 11-Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD004659
- 12-Fox C, Khan KS, Coomarasamy A. How to interpret randomised trials of test-treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent, pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117:801-8.
- 13-Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Jun 28. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. [Epub ahead of print]
- 14-Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 8-15.
- 15-Etchegaray A, Sarquis MR, Esteban MG, Beruti E. Predicción de preeclampsia en el primer trimestre: validación de un método de screening

combinado. Revista de obstetrici y ginecología de Buenos Aires
2012;Vol91;990:140-152