

**UTILIDAD DEL DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA EN MUJERES CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA**

ANGELICA MARÍA GUERRERO SOLANO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA
2017**

**UTILIDAD DEL DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA EN MUJERES CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA**

ANGELICA MARÍA GUERRERO SOLANO

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

Director:

**DR. CARLOS H. BECERRA
GINECOOBSTETRA - MEDICINA MATERNO FETAL**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
BUCARAMANGA**

2017

RESUMEN

TITULO: UTILIDAD DEL DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA*

AUTOR: GUERRERO SOLANO, ANGÉLICA MARÍA**

PALABRAS CLAVES: doppler arterias uterinas, hipertensión crónica, preeclampsia

DESCRIPCION:

INTRODUCCION: la preeclampsia alcanza una prevalencia de hasta 18% en Colombia y hasta el 35% de las muertes maternas se asocian a trastornos hipertensivos del embarazo. El Doppler de arterias uterinas se ha propuesto como método predictor de preeclampsia, sin embargo, hay pocos datos acerca de su uso en hipertensión crónica.

OBJETIVO: Establecer la utilidad pronóstica del Doppler de arterias uterinas entre las semanas 18 a 22 de embarazo en la predicción de preeclampsia en gestantes con hipertensión arterial crónica.

METODOLOGÍA: estudio de evaluación de tecnología diagnóstica del Doppler de arterias uterinas, con muestreo transversal de 60 pacientes y seguimiento hasta el desenlace en gestantes mayores de 18 años, con embarazo único y diagnóstico de hipertensión crónica atendidas durante 2015 y 2016 en el Hospital Universitario de Santander. Desenlace principal: preeclampsia sobreagregada.

RESULTADOS: se encontró una prevalencia de preeclampsia sobreagregada de 63.3%. Del total, 12 (20.0%) pacientes tuvieron Doppler positivo, de ellas 10 (83.3%) presentaron preeclampsia con un VPP 83.3%, en preeclampsia severa un VPP de 75.0%, en preeclampsia precoz un VPP de 50.0% y en ingreso a UCI un VPN de 95.8%. Además se analizaron las variables: edad, crisis hipertensiva, consumo de ASA y proteinuria basal. El RR de preeclampsia con Doppler positivo fue de 2.89.

CONCLUSIÓN: El Doppler de arterias uterinas tiene utilidad predictiva para pacientes que desarrollarán preeclampsia severa, preeclampsia precoz, como predictor de preeclampsia en pacientes con proteinuria positiva y en las pacientes que no requerirán manejo en UCI.

*Trabajo de grado

**Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Ginecología y Obstetricia. Director Dr. Carlos Becerra.

ABSTRACT

TITLE: THE UTILITY OF UTERINE ARTERY DOPPLER IN PREDICTION OF PREECLAMPSIA IN WOMEN WITH CHRONIC HYPERTENSION*

AUTHOR: GUERRERO SOLANO, ANGÉLICA MARÍA**

KEYWORDS: uterine artery doppler, chronic hypertension, preeclampsia

DESCRIPCION:

BACKGROUND: in Colombia the prevalence of preeclampsia has been reported up to 18% and maternal deaths associated with hypertension in pregnancy until 35%. The uterine artery Doppler has been proposed as a predictive method of preeclampsia, however, there is a few evidence about its use in chronic hypertension.

OBJECTIVE: to establish the prognostic utility of the uterine artery Doppler between 18 to 22 weeks of gestation for predicting preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension.

METHODS: a study of diagnostic technology of the uterine artery Doppler, with cross-sectional sampling of 60 patients and follow-up until the outcome in pregnant women older than 18 years, with a single pregnancy and diagnosis of chronic hypertension attended during 2015 and 2016 at the Hospital Universitario de Santander. Primary outcome: superimposed preeclampsia.

RESULTS: a prevalence of superimposed preeclampsia of 63.3% was found. From the total patients, 12 (20.0%) had positive Doppler, of which 10 (83.3%) had superimposed preeclampsia with a PPV of 83.3%, severe preeclampsia with a PPV of 75.0%, early onset preeclampsia with a PPV of 50.0% and need for ICU (intensive care unit) with a VPN of 95.8%. In addition, the following variables were analyzed: age, hypertensive crisis, prophylaxis with ASA and baseline proteinuria. The RR of preeclampsia with positive Doppler was 2.89.

CONCLUSION: the uterine artery Doppler has predictive utility for patients who will develop severe and early onset preeclampsia and is also a predictor of preeclampsia with positive proteinuria and in patients who will not require ICU.

*Degree paper

**University Industrial of Santander. Faculty of Health. School of Medicine. Specialization Gynecology and Obstetrics .Director Dr. Carlos Becerra.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	12
1. OBJETIVOS	14
1.1 OBJETIVO GENERAL	14
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
2. ESTADO DEL ARTE	15
2.1 INCIDENCIA DE LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA	15
2.2 INCIDENCIA DE LA PREECLAMPSIA	16
2.3 DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA	16
2.4 DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA	18
2.5 FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA	19
2.6 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO EN RELACIÓN CON LA TENSIÓN ARTERIAL	19
2.7 HIPERTENSION ARTERIAL CRÓNICA Y EMBARAZO	20
2.8 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA	23
2.9 CLÍNICA DE LA PREECLAMPSIA	24
2.10 HIPERTENSIÓN CRÓNICA CON PREECLAMPSIA SOBREGREGADA	25
2.11 DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS	28
2.12 DETERMINANTES DE DESENLAJE PERINATAL ADVERSO EN MUJERES DE ALTO RIESGO CON DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS ALTERADO EN II TRIMESTRE DE GESTACION	33
2.13 PROFILAXIS EN MUJERES GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR PREECLAMPSIA	35
3. METODOLOGÍA	37
3.1 TIPO DE ESTUDIO	37
3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA	38

3.2.1 Criterios de inclusión	38
3.2.2 Criterios de exclusión	38
3.2.3 Tamaño de muestra	38
3.3 VARIABLES	40
3.4 PROCEDIMIENTOS	43
3.4.1 Captación de pacientes	43
3.4.2 Toma de proteinuria en orina de 24 horas	43
3.4.3 Evaluación Doppler	43
3.4.4 Seguimiento	43
3.4.5 Análisis de datos	44
3.5 INSTRUMENTO	45
3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
3.7 INVESTIGADORES	46
4. RESULTADOS	48
5. DISCUSIÓN	55
6. BIBLIOGRAFÍA	59
ANEXOS	64

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Tabla de poder para cálculo de muestra	39
Tabla 2. Variables dependientes	40
Tabla 3. Variables independientes	41
Tabla 4. Características de la población	48
Tabla 5. Comorbilidades	49
Tabla 6. Discriminación por comorbilidades, resultados de Doppler de arterias uterinas y desenlace materno.	51
Tabla 7. Resultados maternos en relación al Doppler de arterias uterinas	52
Tabla 8. Desempeño del Doppler de arterias uterinas para predecir preeclampsia según algunas condiciones maternas	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Percentiles de IP de la arteria uterina según edad gestacional	31
Figura 2. Flujograma de captación de pacientes y desenlaces	50

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Formato en el que se registraron las variables	65
Anexo B. Consentimiento informado	67

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia es una patología de alta incidencia en nuestro medio que ocasiona gran morbimortabilidad materna y fetal (1); sin embargo, actualmente no es posible predecir qué mujeres la desarrollarán eventualmente. Se ha propuesto en los últimos años la realización temprana de la flujometría Doppler de arterias uterinas en el segundo trimestre, con el objetivo de identificar las pacientes que requieren un seguimiento más estrecho durante la gestación y con biomarcadores en el primer trimestre en conjunto con doppler de arterias uterinas en segundo trimestre, trabajos han demostrado que esta combinación puede alcanzar una sensibilidad del 91% en detección de preeclampsia precoz y 61% en detección de preeclampsia tardía (2,3).

El Doppler de arterias uterinas provee información acerca de la transformación de estos vasos durante el embarazo que puedan explicar un posterior desenlace perinatal adverso. Se ha encontrado que un patrón anormal en las ondas de velocidad de flujo de las arterias uterinas durante el primer y segundo trimestre del embarazo está relacionado con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia; sin embargo, hay estudios de evaluación del Doppler de arterias uterinas en predicción de preeclampsia sobreagregada (5–6) pero no hay suficientes datos con respecto a su uso en mujeres con otros factores de riesgo conocidos específicamente el caso de hipertensión crónica (7). De ahí la pregunta: en el caso particular de mujeres con hipertensión crónica, ¿Qué utilidad pronóstica tiene el Doppler de arterias uterinas para predecir preeclampsia? ¿Se justifica emplear tiempo de personal entrenado, capacitado y recursos de alto costo en estas evaluaciones? ¿Cambia la conducta médica en las pacientes con hipertensión crónica y Doppler alterado?

Este estudio pretende aclarar estas dudas mediante el estudio de mujeres gestantes con hipertensión crónica con y sin alteración del Doppler de arterias uterinas realizado en semana 18 a 22 y desarrollo de preeclampsia específicamente como desenlace perinatal adverso.

El estudio será realizado en el Hospital Universitario de Santander, donde se dispone de fácil acceso al Doppler de arterias uterinas y gran flujo de pacientes gestantes con hipertensión crónica como factor de riesgo.

1. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer la utilidad pronóstica del Doppler de arterias uterinas entre las semanas 18 a 22 de embarazo en la predicción de preeclampsia en gestantes con hipertensión arterial crónica.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Evaluar la incidencia de preeclampsia sobreagregada a HTA crónica.
- b) Estimar el valor predictivo positivo y la razón de verosimilitud positiva del Doppler de arterias uterinas para predicción de preeclampsia sobreagregada a HTA crónica.
- c) Estimar el valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud negativa para el Doppler de arterias uterinas en predicción de preeclampsia sobreagregada a HTA crónica.
- d) Inferir la sensibilidad y especificidad del Doppler de arterias uterinas para detección de preeclampsia sobreagregada a HTA crónica.

2. ESTADO DEL ARTE

La preeclampsia es una de las causas más comunes de morbimortalidad materna y fetal, comprende un espectro de manifestaciones maternas que pueden llevar a complicaciones fetales incluso mortalidad materna y fetal; pese a ser una de las patologías más estudiadas aun existen muchas dudas e incertidumbre acerca de su mecanismo fisiopatológico, así como en métodos de predicción para un seguimiento más estrecho en este tipo de pacientes. En el caso específico de pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica, hasta el momento no hay métodos de predicción temprana implementados como protocolo.

2.1 INCIDENCIA DE LA HIPERTENSIÓN CRÓNICA

Afecta aproximadamente 25% de la población adulta en todo el mundo y se estima que aumentará en un 60% para el año 2025, cuando se espera que un total de 1560 millones de personas tengan hipertensión arterial, en mujeres en edad reproductiva esta cifra alcanza hasta un 6% de prevalencia (8). En Colombia la prevalencia de hipertensión arterial ha venido incrementando durante los últimos cuatro años, siendo más alta en mujeres que en hombres. En las mujeres la prevalencia pasó de 0.052 (994.838 casos) a 0.066 (1.422.361 casos) mujeres por cada 100.000 mujeres entre los años 2009 y 2012. En hombres, pasó de 0,032 (563.317) a 0,042 (850.285 casos) hombres por cada 100.000 hombres, durante el mismo periodo (9).

2.2 INCIDENCIA DE LA PREECLAMPSIA

La incidencia de la preeclampsia en Colombia es del 3 al 14% de todos los embarazos y es la segunda causa de morbilidad materna después de la hemorragia posparto; en Santander el mas reciente informe sobre morbilidad materna extrema entregado por el Observatorio de Salud Pública de Santander (OSPS), da cuenta que en el departamento se notificaron 172 casos en el año 2014 al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), 15% más que el año inmediatamente anterior, con una razón departamental en el año 2014 de 5.6 por 1.000 nacidos vivos, ubicándose también como la primera causa de morbilidad materna al igual que a nivel nacional (1). Se presenta en el 2 a 8% de todos los embarazos y hasta un 10% presenta otros trastornos hipertensivos del embarazo incluyendo hipertensión crónica en países desarrollados, siendo la principal causa de morbilidad en USA (10). La hipertensión crónica complica del 1 al 5% de los embarazos, lo cual también se ve afectado por la obesidad y la edad materna. No solo afecta los resultados del embarazo sino que también predispone a la madre y el feto a complicaciones a largo plazo como enfermedades cardiovasculares (10).

2.3 DEFINICIÓN Y FISIOPATOLOGIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

La hipertensión arterial definida por el *Seven Joint National Committee* (JNC 7) como presión arterial sistólica (\geq)140mmHG y/o presión arterial diastólica (\geq) 90mmHG (4).

La fisiopatología de la hipertensión arterial crónica tiene múltiples componentes tanto como los genéticos y ambientales, como los relacionados a principios hemodinámicos, fisiología cardiovascular, endocrina y renal. Sin embargo el

elemento común entre estos múltiples factores es la disfunción endotelial y el desbalance entre los factores vasoconstrictores y los vasodilatadores.

Para mantener la presión arterial (PA) se necesitan del adecuado funcionamiento de varios órganos, ya que ésta se define como $PA = \text{gasto cardíaco} \times \text{resistencia vascular sistémica}$. De esta manera se puede inferir que cuando existe hipertensión arterial es debida a un aumento inapropiado del gasto cardíaco y/o la resistencia vascular. Cualquier factor que afecte estos ejes explicará la fisiopatología.

Por otro lado el óxido nítrico y las endotelinas juegan un papel importante en la fisiopatología y constituyen la base de la explicación molecular. Aunque es de aclarar que existen otros factores como la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI₂ y el aumento relativo del tromboxano-TXA₂ intracelular (12).

En cuanto a la patogénesis, la primera hipótesis se refiere a que una reducción en la excreción renal de sodio genera una retención hídrica la cual sería compensada por aumento del gasto cardíaco generando directamente aumento de la presión arterial. La segunda hipótesis es por el aumento de la resistencia vascular periférica (RVP) debido a alteraciones en la pared vascular o disminución del lumen vascular (12).

Las endotelinas son factores vasoconstrictores locales muy potentes, cerca de 10 a 100 veces más poderosos que la angiotensina II. Estas a su vez se dividen en tipo 1, tipo 2 y tipo 3. La principal es la tipo 1 la cual actúa sobre el tono vascular, la excreción renal de sodio y agua y la producción de matriz extracelular implicada en la producción de hiperplasia e hipertrofia del músculo liso vascular (12).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRA) fue descrito por primera vez en 1934 por Goldblatt y colaboradores como parte de la fisiopatología al demostrar

que al contraer la arteria renal se producía HTA por liberación de renina, por lo tanto desde esta década es muy clara la importancia de este sistema en la regulación de la presión sanguínea y ha sido bien establecido debido a que una hiperfuncionalidad de estas hormonas inducen cambios vasculares intrínsecos, cambios hemodinámicos y alteraciones en la estructura cardíaca que finalmente generan HTA. Su participación en la patogénesis está relacionada principalmente con la angiotensina II ya que tiene como principales funciones el aumento de resistencia vascular periférica además de incremento volumen extracelular regulación del crecimiento y diferenciación celular (13).

Es importante aclarar que la Angiotensina II posee 2 tipos de receptores, el ATI es el encargado del efecto vasoconstrictor, estimulación de la síntesis y liberación de aldosterona, reabsorción tubular renal de sodio, crecimiento cardíaco, proliferación de músculo liso vascular, aumento de la actividad noradrenérgica periférica, aumento de la actividad central del sistema nervioso simpático, estimulación de la liberación de vasopresina e inhibición de la renina. El subtipo AT2 se encuentran en la médula suprarrenal y posiblemente en el sistema nervioso central, están ampliamente distribuidos en el tejido fetal (13).

2.4 DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA

Se define preeclampsia como la elevación de la tensión arterial mayor o igual a 140/90 mmHg después de la semana 20 de gestación, asociado a la aparición de proteinuria mayor o igual a 300 mg en orina de 24 horas, o hipertensión con algún signo de severidad en ausencia de proteinuria; se define como algún signo de severidad cifras tensionales mayor o igual a 160/110 mmHg o compromiso de órgano blanco: transaminasas elevadas mayor a 70 UI/L, conteo de plaquetas menor a 150.000/ml, creatinina mayor o igual a 1.1 mg/dl, edema pulmonar, cefalea o síntomas visuales (2,7,10,11,14,42). Es causada por un defecto

multisistémico que se acompaña de disfunción de órganos blanco, entre ellos cerebro, hígado, riñón, placenta con compromiso fetal, para lo cual hasta el momento el único tratamiento efectivo y disponible es la interrupción del embarazo (12,15).

2.5 FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA

Son muchos los factores de riesgo que se han identificado para desarrollar preeclampsia en gestantes en general, entre ellos se encuentran la hipertensión crónica, el antecedente personal o familiar de preeclampsia en anterior embarazo, diabetes gestacional, embarazos múltiples, primipaternidad y obesidad como los más representativos. A su vez la edad materna avanzada es un factor de riesgo el cual en muchas ocasiones se ve superpuesto a una hipertensión crónica aumentando el riesgo (2,11,15). Así mismo en las pacientes hipertensas crónicas, entre los factores de riesgo identificados más importantes, se encuentra el antecedente de preeclampsia sobreagregada en embarazo anterior, antecedente de síndrome Hellp o eclampsia, obesidad (definida como índice de masa corporal mayor de 30 kg/m²) en el primer embarazo, presencia de diabetes gestacional, enfermedad renal crónica, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y Doppler de arterias uterinas alterado en semana 18 a 22 (11).

2.6 CAMBIOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO EN RELACIÓN CON LA TENSIÓN ARTERIAL

Entre los cambios fisiológicos de la tensión arterial durante el embarazo, en mujeres normotensas se presenta una disminución de la tensión arterial de 5 a 10 mmHg en el primer trimestre, esta disminución se debe a la vasodilatación que ocurre a pesar del aumento del volumen plasmático. Esta caída de la tensión arterial se mantiene hasta el tercer trimestre cuando se eleva hasta retornar a los

valores pregestacionales. Para la mayoría de las mujeres con hipertensión crónica, los cambios en la tensión arterial siguen el mismo patrón, como resultado, algunas mujeres hipertensas pueden encontrarse normotensas durante un periodo de la gestación. Estos cambios fisiológicos pueden confundir el diagnóstico de hipertensión crónica, especialmente cuando la paciente se presenta a control prenatal en el segundo trimestre cuando este cambio fisiológico ha ocurrido y se encuentra normotensa. Puede ser que realizar un correcto diagnóstico de hipertensión crónica no sea posible sino hasta después de la semana 12 posparto (16,17).

2.7 HIPERTENSION ARTERIAL CRÓNICA Y EMBARAZO

La hipertensión crónica en el embarazo se presenta entre el 1 y 5% de las mujeres gestantes (18), siendo la principal etiología la hipertensión esencial o primaria en el 90% de los casos. La hipertensión crónica en el embarazo, se define como cifras tensionales mayores o iguales a 140/90 mmHg, detectada antes del embarazo o antes de la semana 20 de gestación o aquella que persiste después de la semana 12 después del parto.

Se clasifica en moderada y severa. Moderada si las cifras de tensión arterial sistólica se encuentran entre 140 y 180 mmHG y cifras de tensión arterial diastólica entre 90 y 110 mmHG, severa si los valores superan 180/110 mmHG (18,19).

En la mayoría de mujeres con hipertensión que antecede al embarazo, las cifras de tensión arterial elevadas puede ser el único hallazgo, pero algunas de ellas tienen complicaciones que aumentan los riesgos durante la gestación como crisis hipertensiva en un 3.6%, falla renal en 2% o antecedente de accidente cerebrovascular (ACV) con una prevalencia de 24 a 46% de eventos isquémicos y

14 a 44% de eventos hemorrágicos relacionados con eclampsia (43). Además la presencia de obesidad predispone al desarrollo de preeclampsia sobreagregada con un RR de 10 y una prevalencia de 51.9% en este tipo de pacientes (19,41).

En la mayoría de las gestantes con diagnóstico de hipertensión crónica igualmente se presentan los cambios fisiológicos del embarazo, entre los que se encuentra la disminución de la tensión arterial en el primer y segundo trimestre, por el remodelado de las arterias espirales secundario a la segunda oleada de invasión trofoblástica, para luego elevarse nuevamente a valores pregestacionales en el tercer trimestre. Además estas pacientes presentan aumento de la resistencia vascular periférica de manera constante y por lo tanto menor volumen intravascular que las pacientes no hipertensas disminuyendo la perfusión uterina y placentaria (19).

Debe diferenciarse la hipertensión crónica de la preeclampsia o hipertensión gestacional dado que cada una requiere diferentes intervenciones así como presentan diferentes desenlaces tanto maternos como perinatales.

Idealmente en todas las pacientes gestantes, pero en especial en la paciente hipertensa crónica debe realizarse consulta preconcepcional con la valoración de la función renal y cardiovascular, en aquellas pacientes con resultado adverso previo debe realizarse valoración oftalmológica y ecocardiográfica, ya que muchas pacientes ya tienen cardiopatía hipertensiva evidenciada como hipertrofia ventricular izquierda y estas pacientes específicamente tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca durante el embarazo con reportes de hasta 50% en los casos graves (4,19,43).

Las pacientes que requieren múltiples antihipertensivos previo a la gestación o aquellas con mal control de cifras tensionales o mala adherencia al tratamiento

presentan mayor riesgo para desenlaces perinatales adversos incluyendo preeclampsia sobreagregada (19).

La falla renal debe valorarse con creatinina sérica y cuantificación de proteinuria en orina de 24 horas, un solo valor aumentado de por si ya constituye factor de riesgo para desenlace perinatal adverso. Sin embargo según el *Working Group High Blood Pressure in Pregnancy (2000) del National Heart, Lung, and Blood Institute*, el valor de creatinina establecido es de 1.4 mg/dl, para aumento del riesgo de pérdida fetal y progresión acelerada de la nefropatía, con el cual aumentará también la incidencia de otros desenlaces perinatales adversos, sin embargo el valor para establecer falla renal es creatinina mayor o igual a 1.1 mg/dl (6,19,43).

El tratamiento de elección de la hipertensión crónica en el embarazo es alfametildopa, el cual si ha mostrado disminución de los episodios de crisis hipertensivas durante el embarazo y sus complicaciones como ACV, falla renal aguda, cardiopatía isquémica, no ha mostrado disminución en la incidencia de preeclampsia sobreagregada u otras complicaciones mayores asociadas a ésta (20,21).

Se han propuesto como metas terapéuticas cifras tensionales de 130/80 mmHg, con el fin de no disminuir la perfusión uteroplacentaria en una paciente hipertensa, quien de por si ya tiene disminución de la misma, por tal motivo no se recomiendan los tratamientos agresivos, ya que pueden llevar a mayor incidencia de RCIU o bajo peso al nacer (20,21,22). El estudio mas reciente sobre terapia antihipertensiva, el estudio CHIPS, publicado en enero de 2015, demuestra que una terapia antihipertensiva más agresiva solo tiene beneficios disminuyendo el número de crisis hipertensivas y el conteo plaquetario, reportando un RR 1.8 (IC 95% 1.34 – 2.38) para crisis hipertensivas en pacientes con manejo menos agresivo y el conteo plaquetario con un RR 2.6 (IC 95% 1.15 – 6.05; 35),

igualmente en el grupo de pacientes con manejo menos agresivo, por lo que se recomienda un tratamiento no tan estricto (19,20).

2.8 ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Su etiología exacta es desconocida y se le conoce como la enfermedad de las teorías, actualmente la más aceptada es el desarrollo anormal de la placenta, proceso que se presenta antes de la semana 20 de gestación llevando al fenómeno de placentación anómala que se da en dos etapas, la primera de ellas se presenta con defectos en el remodelado de las arterias espirales y la invasión del trofoblasto que son comunes en la hipertensión gestacional y restricción del crecimiento intrauterino, esto finalmente se traduce en isquemia local lo cual lleva a daño placentario. En la segunda etapa se pueden distinguir 2 fases, en la primera fase llamada de disfunción endotelial, se produce un desbalance de sustancias vasoactivas, hay disminución de las sustancias vasodilatadoras y aumento de las vasoconstrictoras llevando a una mayor sensibilidad a la acción de la angiotensina II, traduciéndose en aumento de la resistencia vascular periférica y por consiguiente de la presión arterial, además esta disfunción endotelial se acompaña de aumento en la permeabilidad vascular lo cual explica la formación de edemas en las pacientes preeclámpicas (22).

Posterior a la disfunción endotelial se presenta la fase llamada inflamación sistémica, en la que se presenta una respuesta inflamatoria sistémica más exagerada que en el embarazo normal, con elevación de marcadores proinflamatorios como FNT-alfa, IL-1B e IL-1. Actualmente la evidencia destaca 3 mediadores que participan activamente en la fisiopatología de la preeclampsia: los derivados del estrés oxidativo, los microfragmentos de sincitiotrofoblasto derivados de la apoptosis y los factores antiangiogénicos. Como ya se explicó anteriormente, se tiene una placenta isquémica que es sometida a fenómenos de

hipoperfusión - reperfusión, esto genera radicales libres de oxígeno lo que causa daño tisular y activación de neutrófilos que liberan citoquinas proinflamatorias (22).

La apoptosis es la muerte celular programada que ocurre normalmente en todos los tejidos del cuerpo incluyendo la placenta, este proceso termina con la expulsión del material de apoptosis desde el sinciotrofoblasto a la circulación materna por las venas uterinas, es enviado con una membrana protectora con el fin de no desencadenar una respuesta inflamatoria por parte del sistema inmune materno, viajan por la circulación materna al pulmón donde son digeridas por macrófagos. En la preeclampsia este proceso ocurre más rápido de lo normal, sin dar tiempo que estas moléculas sean liberadas al torrente sanguíneo con la membrana protectora, liberando microfragmentos de sinciotrofoblasto incluyendo enzimas activas, esto desencadena una respuesta inmune que lleva a la cascada inflamatoria (22).

Por ultimo, los factores antiangiogénicos son proteínas que se unen a receptores angiogénicos en células endoteliales propiciando la disfunción endotelial y sumándose a una respuesta inflamatoria materna exagerada (22).

2.9 CLÍNICA DE LA PREECLAMPSIA

Clínicamente la preeclampsia se clasifica en leve o severa. Se habla de preeclampsia severa cuando las cifras tensionales se encuentran en rango de severidad, es decir mayor o igual a 160/110 mmHg en presencia de proteinuria mayor de 300 mg en orina de 24 horas; puede acompañarse de síntomas premonitorios de eclampsia o presencia de eclampsia o síndrome Hellp (hemólisis, disfunción hepática y disfunción renal) lo cual empeora el pronóstico (2,7,10,11,14,15). Es importante reconocer estas pacientes en riesgo de desarrollar preeclampsia severa para tener la oportunidad de realizar una

intervención temprana, seguimiento más cercano y decidir la necesidad de usar ayudas diagnósticas que no están indicadas en un embarazo de curso normal como Doppler fetal o Doppler de arterias uterinas.

Como se mencionó anteriormente la preeclampsia tiene diferentes factores de riesgo y tienen mayor riesgo de complicaciones como preeclampsia sobreagregada en un embarazo posterior, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), abruptio placentae y parto pretérmino (23).

2.10 HIPERTENSIÓN CRÓNICA CON PREECLAMPSIA SOBREGREGADA

La complicación más relevante en el embarazo de mujeres con hipertensión crónica es la preeclampsia. En la población general, el riesgo de preeclampsia es del 3 al 5%, pero este asciende a 17 a 25% en mujeres con hipertensión crónica (11). En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Santander del 2007 al 2012, en el cual se estudiaron 83 pacientes hipertensas crónicas, se encontró una prevalencia de preeclampsia sobreagregada del 53% (18), sin embargo las características de la población estudiada son diferentes, tratándose de una población vulnerable, con riesgo biopsicosocial y de bajo nivel socioeconómico.

Se define como elevación de cifras tensionales mayor o igual a 20% con respecto a los valores pregestacionales asociado a la aparición de proteinuria mayor a 300 mg en orina de 24 horas después de la semana 20 de gestación en mujeres hipertensas crónicas o incremento súbito de la tensión arterial en gestantes previamente bien controladas. En el caso de mujeres hipertensas crónicas con proteinuria preexistente, el diagnóstico de preeclampsia sobreagregada se realiza mediante la aparición de marcadores químicos y bioquímicos o al menos una característica de preeclampsia-Hellp, entre ellos alteración de la creatinina, plaquetas, enzimas hepáticas y niveles de lactato deshidrogenasa cuyos valores

serán descritos más adelante en el presente trabajo (11). Diferenciar un cuadro de preeclampsia sobreagregada de un deterioro de la HTA crónica durante el embarazo puede ser difícil y requiere habilidad y experiencia en el manejo de gestantes con HTA crónica.

Las mujeres con hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada tienen desenlaces perinatales más desfavorables en comparación con aquellas que no presentan preeclampsia sobreagregada (11).

La preeclampsia es la principal causa de parto pretérmino y cesárea, algunas de ellas complicadas también con *abruptio placentae* (22, 24), riesgo que aumenta cuando se tiene. La restricción del crecimiento fetal, se presenta con una prevalencia del 10 a 20%, es definida como un peso fetal estimado menor del percentil 10 para la edad gestacional y alteración en parámetros de la velocidad del flujo en el Doppler fetal (24-26) .

El *abruptio placentae* se define como la separación prematura de la placenta del miometrio, lo cual resulta en dolor, sangrado, potencial interrupción del intercambio de oxígeno y nutrientes fetales, se presenta con mayor frecuencia en mujeres con hipertensión crónica, con un riesgo de 1.5% comparado con la población general menor al 1%, además con un LR positivo (*likelihood ratio*) de 5.6 (IC 95% 2.4-5.6; 21).

El riesgo de parto pretérmino y de cesáreas en las mujeres con hipertensión crónica y preeclampsia, es mayor en comparación con pacientes sin éstas patologías. Se han descrito cifras de 12 a 34% de parto pretérmino en mujeres con hipertensión crónica, 62 a 70% en mujeres con hipertensión severa, en contraste con 10 a 12% con la población en general. Además se encuentra indicado interrupción del embarazo independientemente de la edad gestacional cuando

existe compromiso severo del estado materno y/o fetal, lo cual lleva a aumento de estas cifras (25).

En el cuidado preconcepcional y prenatal de la paciente hipertensa crónica deben optimizarse las cifras tensionales, realizar cambio de antihipertensivo por alfa-metildopa, discutir los riesgos maternos y fetales de la medicación antihipertensiva, realizar examen clínico en busca de daño de órgano blanco ya que el compromiso de alguno de ellos puede afectar la gestación o aumentar el riesgo de desarrollar complicaciones obstétricas específicas. Debe determinarse la proteinuria en orina de 24 horas desde la primera consulta o de manera preconcepcional, esto puede ser útil en el diagnóstico de una preeclampsia sobreagregada más adelante en la gestación, además puede aportar información del pronóstico fetal, ya que se ha encontrado que gestantes con proteinuria positiva antes de la semana 20 tienen más riesgo de desarrollar restricción del crecimiento intrauterino (22,27,28).

En cuanto a las metas del tratamiento antihipertensivo durante la gestación, se encuentra la disminución de la morbilidad materna, limitando las crisis hipertensivas. La medicación antihipertensiva no ha demostrado reducir las tasas de preeclampsia sobreagregada, abruptio placentae o RCIU. Existe preocupación en cuanto a que una terapia antihipertensiva agresiva pueda disminuir la perfusión fetoplacentaria y de esta manera aumentar el riesgo de restricción del crecimiento fetal. En consecuencia, las metas durante el embarazo son un poco más altas que en las pacientes no gestantes y puede requerirse disminución de la dosis, particularmente en el segundo trimestre que ocurre la disminución de la presión arterial en 5 a 10 mmHg, como cambio fisiológico del embarazo (14,15,27).

Conociendo los posibles riesgos y desenlaces de las pacientes con hipertensión crónica que posteriormente desarrollan preeclampsia sobreagregada, se han presentado los interrogantes: ¿Es posible predecir el riesgo mediante el Doppler de arterias uterinas?, ¿Cuánto mayor riesgo tiene una paciente con hipertensión

crónica de desarrollar preeclampsia si presenta un Doppler alterado?, ¿Es posible usar el Doppler de arterias uterinas como predictor de desarrollo de preeclampsia en mujeres con hipertensión crónica?

Se realizó una búsqueda en la base de datos pubmed, usando la herramienta MESH, con las palabras claves: “*hypertension*”, “*pregnancy*” y “*uterine artery doppler*”; obteniendo en total 151 resultados, al depurar la búsqueda, se obtuvieron 2 resultados relacionados con el Doppler de arterias uterinas en predicción de preeclampsia en hipertensión crónica con mediciones del índice de resistencia; sin embargo, al momento se realiza medición del índice de pulsatibilidad según lo descrito en la literatura (7), de lo cual no se encontraron investigaciones al respecto.

Predecir el riesgo de desarrollar preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica puede mejorar el desenlace tanto materno como perinatal al proporcionar el manejo antenatal apropiado e intervención terapéutica. La placentación anómala se asocia con invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales, lo cual resulta en aumento de la impedancia de flujo en las arterias uterinas, allí es donde el Doppler de arterias uterinas entra a jugar un papel importante (25).

Existen parámetros bioquímicos en sangre materna como el factor de crecimiento placentario (PIGF), proteína placentaria A (PAPP-A) y la proteína placentaria 13 (PP13) que podrían predecir el desarrollo de preeclampsia y RCIU, sin embargo su aplicación en nuestro medio aun es limitada, por lo cual, aun no se han integrado en la práctica clínica (25).

2.11 DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS

La medición de la velocimetría Doppler de las arterias uterinas es un método diagnóstico no invasivo que utiliza sonido de alta frecuencia para estudiar el flujo sanguíneo y que ha resultado ser útil para evaluar la circulación útero placentaria. Con él, es posible evaluar los cambios en estas arterias secundarios a la segunda oleada de invasión trofoblástica. En una gestación normal, la resistencia en el flujo de la arteria uterina disminuye a medida que avanza la edad gestacional, los cuales no se presentan cuando hay alteraciones en la segunda oleada de invasión trofoblástica (26).

Como ya se ha mencionado, estos cambios llevan a convertir un vaso de alta resistencia y baja capacitancia en un vaso de baja resistencia y alta capacitancia, incrementando así el flujo sanguíneo en las arterias espirales de 10 a 12 veces. En ausencia de estos cambios, se podría considerar aumento del riesgo para desarrollar preeclampsia, es decir en términos de Doppler de arterias uterinas, el aumento del índice de pulsatibilidad de la arteria uterina en el segundo trimestre, el cual indica alta resistencia arterial, es un hallazgo sensible en la predicción de los casos de preeclampsia severa o RCIU (29, 30, 31).

Esta técnica ha sido objeto de múltiples estudios para determinar su utilidad en la predicción de preeclampsia, pero poco se ha escrito sobre su posible uso como herramienta pronóstica al inicio de la enfermedad y en mujeres con factores de riesgo como hipertensión crónica.

El embarazo causa un gran aumento en la circulación uterina, que permite un adecuado crecimiento fetal, como ya se ha explicado, los cambios vasculares que ocurren en la circulación uterina, vinculados con el embarazo, se deben a pérdida de los componentes elásticos y musculares de las arterias espirales secundario a la invasión trofoblástica y su reemplazo por tejido fibrinoide. De allí se originan las arterias uteroplacentarias que terminan dando lugar al espacio intervilloso, que es lo que ocurre en la primera oleada de invasión trofoblástica. Posteriormente en el

segundo trimestre, este proceso se reinicia, dando lugar a la segunda oleada de invasión trofoblástica, la cual concluye aproximadamente hacia la semana 18 de gestación (32), razón por la cual debe realizarse el Doppler de arterias uterinas después de la semana 18, cuando teóricamente ya debe existir un cambio en la circulación uterina observable mediante el Doppler (5, 6).

Se ha encontrado, que en la hipertensión inducida por el embarazo, no se producen los cambios secundarios a la segunda oleada de invasión trofoblástica o se producen de forma parcial, adicionalmente también pueden encontrarse lesiones oclusivas que causan aterosclerosis aguda en las arterias espirales, lo cual provoca una elevada impedancia en la circulación uteroplacentaria y una consecuente reducción en el volumen del flujo (6, 32).

La ecografía Doppler de arterias uterinas puede realizarse por vía vaginal o por vía abdominal. Por vía vaginal la arteria uterina se sitúa a la altura del orificio cervical interno (más caudalmente se sitúan las arterias cervicales o cefálicamente las arcuatas, sin embargo, la vía abdominal constituye la vía de elección en el embarazo, en la cual se sitúa el transductor en la fosa iliaca, paralelo a la cresta iliaca y la pared uterina, se identifican los vasos iliacos y con un movimiento sutil en sentido medial se observa la arteria uterina (29, 33, 34).

En la paciente no embarazada y en la gestación temprana, la arteria uterina muestra un patrón de elevada resistencia con elevadas velocidades sistólicas, baja velocidad de fin de diástole y presencia de notch o escotadura protodiastólica, sin embargo a medida que avanza el embarazo normal esta onda se ira modificando progresivamente (32).

Los índices utilizados en la medición son:

- Presencia de notch (escotadura) protodiastólico: disminución de velocidad al inicio de la diástole en todas las ondas. Caída de mínimo 50 cm/seg de la velocidad diastólica máxima.
- Índice de pulsabilidad (IP): debe utilizarse el IP medio, se valora en percentiles según curvas de normalidad propias y se define como alterado un percentil mayor a 95. También es aceptado como anormal un valor > 1.6 (2,34).

<i>Semanas de gestación</i>	<i>p5</i>	<i>p50</i>	<i>p95</i>
20	0.78	1.08	1.83
21	0.49	0.62	1.71
22	0.76	0.95	1.75
23	0.54	0.86	1.56
24	0.58	0.97	1.47
25	0.50	0.98	1.52
26	0.51	0.87	1.43
27	0.47	0.86	1.39
28	0.50	0.84	1.33
29	0.44	0.73	1.36
30	0.50	0.88	1.30
31	0.47	0.84	1.25
32	0.50	0.78	1.22
33	0.47	0.77	1.26
34	0.48	0.80	1.21
35	0.49	0.76	1.28
36	0.49	0.75	1.21
37	0.46	0.74	1.15
38	0.46	0.73	1.19
39	0.47	0.70	1.13
40	0.43	0.69	1.12

p: percentiles.

Figura 1. Percentiles de IP de la arteria uterina según edad gestacional

Tomado de: Valores de referencia del índice de pulsabilidad de las arterias uterina y umbilical durante el embarazo. Ginecol Obstet Mex 2006.

Dado que el notch o escotadura es sujeto a subjetividad, no mejora el rendimiento del IP medio por lo cual se recomienda solamente la medición del IP. Un Doppler de arterias uterinas patológico se define como la presencia de un IP mayor al percentil 95 para la edad gestacional. Para establecer dicho punto de corte se deben utilizar curvas de normalidad en nuestra población. Un Doppler de arterias

uterinas patológico siempre informa que existe mayor riesgo de placentación anómala, pero la utilidad es diferente según el trimestre(5,7,34).

En el primer trimestre, se realiza de 11 a 14 semanas, la sensibilidad durante el primer trimestre es baja, detectando el 30% de los casos de RCIU y preeclampsia, aunque es más sensible para las formas precoces de la enfermedad (detección del 50-60% antes de la semana 32 a 34), en consecuencia el VPP es bajo, indicando un riesgo de RCIU y preeclampsia del 5-20% en pacientes con Doppler alterado; la especificidad es alta, así como el valor predictivo negativo (VPN), por lo tanto si el Doppler de arterias uterinas es normal la probabilidad de desarrollar preeclampsia, RCIU o ambas es baja, menor del 1-5%. En un estudio de donde se analizó la relación del Doppler de arterias uterinas con el desenlace perinatal, las pacientes con Doppler alterado en el primer trimestre presentaron un LR positivo de 7.5 (IC 95% 5.4-10.2) para el desarrollo de preeclampsia, mientras que aquellas con Doppler normal presentaron un LR negativo de 0.59 (IC 95% 0.47-0.71); para el desarrollo de preeclampsia severa presentaron un LR de 15.6 (IC 95% 13.3-17.3), mientras que aquellas con Doppler normal presentaron un LR de 0.4 (IC 95% 0.2-0.6; 15).

El Doppler en el segundo trimestre se realiza de la semana 18 a 22 de edad gestacional; en este periodo, la sensibilidad aumenta a un 50%, elevándose hasta 80% para los casos graves, con un valor predictivo positivo (VPP) del 10 a 30%. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el VPP depende de la prevalencia de la enfermedad, alcanzando un VPP de hasta 50% en poblaciones de alto riesgo. La especificidad y el VPN son mayores de 90%; por lo tanto, un estudio Doppler negativo indica una baja probabilidad de complicaciones placentarias graves, lo cual es tranquilizador en el contexto de gestantes con alto riesgo epidemiológico de desarrollar preeclampsia (7,34,35).

No está indicado realizarlo de rutina en embarazos de bajo riesgo; el esquema más aceptado para su realización es la aplicación de los factores de riesgo ya mencionados, entre los cuales está incluida la hipertensión crónica (35).

2.12 DETERMINANTES DE DESENLACE PERINATAL ADVERSO EN MUJERES DE ALTO RIESGO CON DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS ALTERADO EN II TRIMESTRE DE GESTACION

En estudios de los desenlaces perinatales se ha encontrado que la enfermedad no solo afecta el desenlace perinatal, sino que también predispone a la madre y el niño a complicaciones de salud a largo plazo, como enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y enfermedades metabólicas como diabetes mellitus (11).

En el estudio prospectivo más largo hasta la fecha acerca de desenlace perinatal en mujeres con hipertensión crónica, se han identificado factores determinantes para un desenlace perinatal adverso en mujeres con hipertensión crónica sin Doppler de arterias uterinas alterado, entre ellos edad mayor de 40 años, raza negra, tensión arterial mayor de 140/90 mmHg, todos ellos asociados con recién nacidos pequeños para edad gestacional y parto pretérmino (11).

Toal y colaboradores encontraron como factor predominante en las pacientes preeclámpticas, anomalías de la placenta, en las que se han podido identificar lesiones quísticas observadas en la histopatología como trombosis intervillosa, placentas heterogéneas en 50% de los casos, descritos en la histopatología como infartos placentarios en 33% de los casos e hipoplasia vellosa distal asociada con Doppler fetal alterado (15).

El desarrollo e integridad del árbol veloso corial, de donde se deriva finalmente la placenta, es el mayor determinante de los desenlaces perinatales cuando el flujo uteroplacentario es restringido en ausencia de la segunda oleada de invasión trofoblástica, lo cual se demuestra en un Doppler de arterias uterinas alterado. Por ello es importante su uso como ayuda diagnóstica y adicionalmente un realizar un barrido ecográfico para determinar la morfología placentaria con el fin de identificar pacientes candidatas a manejo profiláctico el cual será discutido mas adelante (15).

Otros determinantes descritos de desenlace perinatal adverso aparte de la velocimetría Doppler de arterias uterinas se encuentra la alfa-fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana, el factor de crecimiento placentario y la proteína placentaria A, como fue expuesto en el apartado 3.7, además grosor placentario mayor a 4 cm o mayor al 50% de su longitud y apariencia ecográfica de la placenta anormal. Toal y colaboradores demostraron asociación entre placentas pequeñas de grosor aumentado en la evaluación ecográfica y el desarrollo de RCIU con OR de 4.7 (IC: 95% 1.4-15.1), mortalidad perinatal secundaria a parto pretérmino con un OR de 4.5 (IC: 95% 1.6-14.1), en relación al desarrollo de preeclampsia-Hellp no hubo diferencia estadísticamente significativa con los hallazgos ecográficos (15).

Los desenlaces maternos y perinatales más representativos en gestantes con hipertensión crónica más preeclampsia sobreagregada comparadas en mujeres hipertensas crónicas sin preeclampsia sobreagregada, fueron en orden según el estudio prospectivo realizado por Chappell et al en el 2008, hemorragia intraventricular con un RR de 7.13 (IC: 95% 1.80-28.2), siendo más frecuente en fetos con peso menor al percentil 5 para la edad gestacional; el total de días de hospitalización materna con un RR de 7.2 (IC: 95% 5.8-8.7), siendo más prolongado en el periodo antenatal; parto pretérmino por indicación médica antes de la semana 37 con un RR de 5.23 (IC: 95% 3.96-6.90); peso al nacer menor a

2.500 gr con un RR 3.31 (IC: 95% 2.56-4.29) y parto pretérmino antes de la semana 34 con un RR de 3.12 (IC: 95% 2.13-4.56; 14).

Es importante realizar seguimiento de las pacientes con velocimetría Doppler alterada, aún sin ninguna otra alteración en alguno de los parámetros mencionados, ya el 30% de las gestantes con Doppler anormal que persiste anormal en el tercer trimestre presentan aumento del riesgo de morbimortalidad perinatal (31).

Hay que tener en cuenta que el flujo uteroplacentario disminuido como hallazgo único, no se traduce en insuficiencia placentaria ni debe tenerse en cuenta como disparador de preeclampsia o RCIU, únicamente para seguimiento más estrecho de estas pacientes como ya se ha mencionado (15, 31).

2.13 PROFILAXIS EN MUJERES GESTANTES CON FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLAR PREECLAMPSIA

Esta demostrado que en las pacientes con factores de riesgo para desarrollar preeclampsia, la ingesta de ácido acetil salicílico (ASA) puede aportar beneficios, como pacientes con antecedente personal de preeclampsia severa y precoz; debe iniciarse lo antes posible en el primer trimestre, alrededor de la semana 10 y administrarse hasta la semana 36 de edad gestacional. La suplementación con calcio disminuye la incidencia de preeclampsia en poblaciones con baja ingesta, no ha demostrado ningún efecto en países desarrollados con ingestas adecuadas (28).

Algunos estudios, entre ellos Goffinet et al, realizado con 3317 pacientes embarazadas de bajo riesgo, con Doppler de arterias uterinas anormal en la semana 20 a 24 de gestación, fueron tratadas con ASA 150 mg vía oral/día hasta

la semana 36 de gestación. Ellos no encontraron disminución significativa de RCIU y preeclampsia comparadas con las mujeres que no recibieron ASA, por lo cual concluyeron que no había justificación para tamizaje con Doppler de arterias uterinas en población de bajo riesgo (35, 36)

Estudios con antioxidantes: se realizó un estudio prospectivo de terapia con antioxidantes para la prevención de preeclampsia, se administró 1 gr de Vitamina C y 400 UI de Vitamina E al día para gestantes de riesgo, mujeres con Doppler de arterias uterinas alterado realizado en la semana 18 a 22, el cual no mostró beneficios significativos (11).

La restricción del tamizaje para poblaciones de alto riesgo de desenlaces adversos, puede mejorar el valor predictivo de la prueba. Basados en este concepto se puede inferir que el Doppler de arterias uterinas puede ser más útil cuando se usa en mujeres gestantes de riesgo (36).

Como método de tamizaje en predicción preeclampsia temprana en pacientes de bajo riesgo, el Doppler de arterias uterinas tiene un LR+ 5-20 y LR- 0.1-0.8 (15,22,43); sin embargo, hay pocos datos sobre su uso específicamente en hipertensión crónica para predicción de preeclampsia y como ya se mencionó anteriormente en la búsqueda realizada en la literatura hay trabajos con medición del índice de resistencia y no el índice de pulsatibilidad el cual es el estándar de medición hasta el momento (7). Mediante este trabajo se pretende identificar la utilidad de esta ayuda diagnóstica en gestantes de riesgo para preeclampsia como es el caso de la hipertensión crónica.

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio de tecnología diagnóstica con muestreo transversal, en el que a manera de cohorte, se realiza Doppler de arterias uterinas como predictor de un desenlace: aparición posterior de preeclampsia. Se captaron mujeres mayores de 18 años, con embarazo no mayor a 22 semanas, hipertensas crónicas, que aceptaron participar en el estudio.

Las pacientes fueron recolectadas en la consulta de ginecología, perinatología y urgencias del Hospital Universitario de Santander. Se diligenció el formato de recolección de pacientes y se firmó el consentimiento informado por parte de la paciente y el investigador. Una vez captada la paciente se realizó proteinuria en orina de 24 horas al inicio de la atención y Doppler de arterias uterinas de la semana 18 a la 22 de edad gestacional, usando el ecógrafo General Electric E 8 Expert o Medison Accuvix V10, con la técnica descrita por Gratacós y Fernández la cual se encuentra explicada en el apartado 3.8 y fue realizado por médicos perinatólogos certificados (7).

Las pacientes se clasificaron en dos grupos según el resultado del Doppler de arterias uterinas: Doppler normal o negativo y Doppler alterado o positivo. A cada grupo se le realizó seguimiento hasta la finalización del embarazo para identificar el desenlace perinatal: no preeclampsia sobreagregada y preeclampsia sobreagregada (leve, severa, síndrome Hellp, eclampsia) y posteriormente se analizaron los datos. Los datos finales se tomaron de los reportes registrados en las historias clínicas de las pacientes y se tabularon de acuerdo al código asignado a cada una de ellas.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

3.2.1 Criterios de inclusión. Mujeres mayores de 18 años, con embarazo único e HTA cuyo embarazo sea inferior a 22 semanas. La presencia de hipertensión arterial crónica fue definida como cifras tensionales mayor o igual a 140/90 mmHg antes de semana 20 o previo al embarazo (4).

3.2.2 Criterios de exclusión. Muerte por evento no asociado a preeclampsia antes de la terminación del embarazo.

3.2.3 Tamaño de muestra. Teniendo en cuenta que en gestantes hipertensas crónicas la razón de Doppler positivo : Doppler negativo es aproximadamente 1:3; es decir, la prevalencia esperada de Doppler positivo es del 25% (18), se decidió calcular un tamaño de muestra para identificar si en estas pacientes un Doppler de arterias uterinas positivo implica un riesgo de 3.0 o mas veces para desarrollar preeclampsia sobreagregada. Así, con un muestreo prospectivo, se calcularon los diferentes tamaños de muestra bajo $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$ en las relaciones positivo:negativo 1:1, 1:2 y 1:3 (tabla 1). Visto así, se consideró necesario captar 15 pacientes hipertensas crónicas con Doppler positivo y 45 pacientes hipertensas crónicas con Doppler negativo, a quienes se les realizó su respectivo seguimiento.

Tabla 1. Tabla de poder para cálculo de muestra

$\alpha=0.05$; $\beta=0.20$; positivas:negativas :: 1:1

PE esperada en HTAc y Doppler NEGATIVO	Riesgo relativo de las que tiene Doppler POSITIVO			
	1.5	2.0	2.5	3.0
5%	2048	621	323	207
10%	957	286	146	92
15%	594	174	87	54
20%	412	119	58	35
25%	303	85	40	23

$\alpha=0.05$; $\beta=0.20$; positivas:negativas :: 1:2

PE esperada en HTAc y Doppler NEGATIVO	Riesgo relativo de las que tiene Doppler POSITIVO			
	1.5	2.0	2.5	3.0
5%	1554:3108	474:948	247:494	159:318
10%	726:1452	218:436	112:224	70:140
15%	450:900	132:264	66:132	41:81
20%	312:624	90:180	44:88	26:52
25%	229:458	64:128	30:60	17:34

$\alpha=0.05$; $\beta=0.20$; razón Doppler positivo:negativo :: 1:3

PE esperada en HTAc y Doppler NEGATIVO	Riesgo relativo de las que tiene Doppler POSITIVO			
	1.5	2.0	2.5	3.0
5%	1388:4164	424:1272	221:663	124:426
10%	648:1944	195:585	100:300	63:189
15%	401:1203	118:354	59:177	36:108
20%	278:834	80:240	39:117	23:69
25%	204:612	57:171	27:81	15:45

3.3 VARIABLES

Se dividieron en variables dependientes e independientes, las cuales se pueden apreciar en las tablas de operacionalización (tabla 2: variables dependientes y tabla 3: variables independientes). Las variables secundarias se mencionarán mas adelante en el análisis de datos a partir de la información recogida.

Tabla 2. Variables dependientes

Variable	Tipo variable de	Definición para el estudio
Preeclampsia sobreagregada	Cualitativa Discreta Dependiente	<p>Aumento del 20% en cifras tensionales pregestacionales asociado a aparición de proteinuria en 24 horas mayor a 300 mg después de la semana 20 de gestación en mujeres hipertensas crónicas.</p> <p>En pacientes con proteinuria preexistente, se tomo en cuenta la aparición síntomas premonitorios, cifras tensionales de difícil control o al menos una característica de síndrome Hellp para realizar el diagnóstico.</p> <p>Precoz: presentación antes de semana 34 de edad gestacional</p>
Desenlaces secundarios	Cualitativa o cuantitativa Dependiente	<p>RCIU: peso fetal estimado menor al percentil 3 para la EG o menor al percentil 10 para la EG con alteración en el Doppler de vasos fetales</p> <p>Síndrome Hellp: trombocitopenia menor a 150.000, transaminasas mayor de 70 U/L, LDH > 600 U/L</p> <p>Falla renal: creatinina mayor a 1.1 mg/dl</p> <p>Crisis hipertensiva: tensión arterial mayor o igual a 160/110 mmHg asociado a compromiso de órgano blanco (cefalea, alteraciones visuales, alteración de conciencia, epigastralgia)</p> <p><i>Abruptio placentae</i>: desprendimiento prematuro de la placenta con sangrado abundante, inicio súbito, dolor intenso, hipertonia uterina</p> <p>Eclampsia: convulsiones en paciente con diagnóstico de preeclampsia</p> <p>Ingreso a UCI</p> <p>Desarrollo de accidente cerebrovascular: isquémico o hemorrágico demostrado mediante tomografía axial computarizada cerebral simple</p>

		Muerte materna secundario a preeclampsia
		Muerte perinatal secundaria a preeclampsia
Otros desenlaces	Cualitativa Discreta Dependiente	Desarrollo de eventos cardiovasculares, renales o autoinmunes no relacionados con preeclampsia, hígado graso del embarazo definida como elevación de transaminasas de 5 a 100 veces el valor normal y apariencia ecográfica compatible con hígado graso
		Muerte materna no asociada a preeclampsia

Tabla 3. Variables independientes

Variable	Tipo de variable	Definición para el estudio
Edad	Cuantitativa Discreta De razón Independiente	Edad en años cumplidos tomado de la cédula
Doppler de arterias uterinas positivo o negativo a la semana 18 a 22 de gestación	Cualitativa Discreta Independiente	Definido como positivo con IP mayor al percentil 95 para la edad gestacional. De lo contrario se tomó como negativo
Nuliparidad	Cualitativa Discreta Ordinal Independiente	Primer embarazo
Primipaternidad	Cualitativa Discreta Independiente	Embarazo de un nuevo compañero sexual, en secundigestantes o más
Antecedente personal de preeclampsia	Cualitativa Discreta Independiente	Antecedente de preeclampsia en anterior o anteriores embarazos
Antecedente familiar de preeclampsia	Cualitativa Discreta Independiente	Presencia de madre o hermana con antecedente de preeclampsia en algún embarazo
Diabetes gestacional	Cualitativa Discreta Independiente	Diagnosticada con curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gr con un valor alterado (Valor normal: ayunas 92, 1 hora, 180, 2 horas 153 mg/dl), o curva de tolerancia oral a la glucosa con 100 gr, dos valores

		alterados (Valor normal: ayunas 95, 180, 155, 140 mg/dl)
Tratamiento actual para hipertensión crónica	Cualitativa Discreta Independiente	Ingesta actual de alfa-metildopa como tratamiento para la HTA crónica
Ingesta actual de ASA	Cualitativa Discreta Independiente	Ingesta de ASA a dosis de 100 mg vía oral como profilaxis para preeclampsia
Proteinuria basal	Cuantitativa Continua Independiente	Proteinuria en orina de 24 horas, definida como positiva mayor a 300 mg, tomada al momento de la captación de la paciente (antes de semana 22)
Peso	Cuantitativa Continua De razón Independiente	Peso en kg medido el día de la captación de la paciente
Talla	Cuantitativa Continua De razón Independiente	Talla en metros, medida el día de la captación de la paciente
Obesidad	Cualitativa Continua Independiente	Según las tablas de evaluación antropométrica de la gestante de Atalah y cols en el momento de la captación de cada paciente y se agruparon así: bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad

El desenlace principal a predecir fue el desarrollo de preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica y la prueba a evaluar fue el Doppler de arterias uterinas tomado en semana 18 a 22 de edad gestacional. Se exploró la capacidad predictiva de otros desenlaces secundarios: RCIU, falla renal, crisis hipertensiva, preeclampsia precoz, preeclampsia severa, abrupcio placentae.

3.4 PROCEDIMIENTOS

3.4.1 Captación de pacientes. La captación de las pacientes se realizó en el Hospital Universitario de Santander. Se captaron consecutivamente pacientes hipertensas crónicas antes de las 22 semanas de edad gestacional, en los servicios de urgencias ginecobstetricia, consulta externa, ecografía y unidad materno fetal. Una vez la paciente aceptó participar en el estudio, se procedió a realizar el consentimiento informado y posteriormente el Doppler de arterias uterinas, resultado a partir del cual se ensamblaron los dos grupos de Doppler de arterias uterinas positivo y negativo.

3.4.2 Toma de proteinuria en orina de 24 horas. Se realizó una medición de proteínas en orina de 24 horas al momento de la captación de la paciente con el objetivo de identificar aquellas pacientes con daño renal de base para que más adelante no fueran confundidas con el desarrollo de preeclampsia.

3.4.3 Evaluación Doppler. Se realizó velocimetría Doppler de arterias uterinas bilateral a todas las pacientes, con un ecógrafo General Electric E 8 Expert o Medison Accuvix V10, con la técnica descrita por Gratacós y Fernández la cual se encuentra explicada en este trabajo, en el apartado 3.8 y fue realizada por médicos perinatólogos certificados como ya se ha mencionado anteriormente (7) .

3.4.4 Seguimiento. Se mantuvo contacto periódico con las pacientes vía telefónica con el fin de conocer la evolución de su embarazo y se realizó una nueva valoración de cada paciente al momento de la finalización del mismo para evaluar el desenlace materno y perinatal (en la población ya captada), en esta llamada el médico se identificó previamente y se realizaron preguntas acerca de la evolución y el desenlace del embarazo de cada paciente. Así también las pacientes tuvieron disponibilidad de comunicarse con el médico investigador vía telefónica o personalmente en el Hospital Universitario de Santander si

presentaban dudas acerca del estudio o de su evolución con respecto a la enfermedad objeto de investigación. En las pacientes que no presentaron el desenlace de su embarazo en el Hospital Universitario de Santander, fueron contactadas vía telefónica y los datos se obtuvieron de la copia de la historia clínica perteneciente a ella misma. A todas las pacientes se les verificó desenlace, tanto pruebas positivas como negativas al finalizar la gestación.

3.4.5 Análisis de datos. Se tomó cada variable descrita en el cuadro de operacionalización y se ingresó a una base de datos en forma de tabulación en Microsoft Excel[®]. Se analizó cada una de las variables independientes y dependientes, así como las variables secundarias en este caso la edad materna avanzada y la obesidad, variables que implican un potencial fenómeno de estratificación dado la mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia. Se estableció edad mayor a 35 años como edad materna avanzada y se dividieron en grupos así: gestantes menores de 35 años y gestantes mayores de 35 años. La obesidad se calculó según las tablas de evaluación antropométrica de la gestante de Atalah y cols en el momento de la captación de cada paciente y se agruparon así: bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad. Así mismo, se realizó con las gestantes con consumo de ASA como profilaxis para preeclampsia en las pacientes con HTA crónica, se dividieron en grupos con y sin profilaxis. Posteriormente se usó el Software Stata versión 12.1 para el análisis de datos.

Dado que se trata de un estudio de cohorte, en el que se incluyeron todas las pacientes gestantes hipertensas crónicas que consultaron al HUS en un periodo de tiempo, sólo fue posible calcular directamente los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) pero no sensibilidad y especificidad. Estos se estimaron según la metodología de Bayes propuesta por Kraemer (37). De manera sucinta, en estos cálculos se estimó primero el nivel de la prueba Q, que es la prevalencia de resultados positivos; es decir, $Q = (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}) / \text{población estudiada}$. Luego se calculó el número de falsos negativos

(FN) y verdaderos negativos (VN) que se habría encontrado si todas las pacientes contactadas inicialmente se hubiesen seguido, así: $VN = (1-Q) * VPN$, y $FN = (1-Q) * (1-VPN)$. De esta manera se realizó la tabla tetracórica completa para inferir la sensibilidad y la especificidad, pero no los intervalos de confianza.

3.5 INSTRUMENTO

Ver anexo 1. Formato en el que se registraron las variables

3.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, Brasil 2013 (38) y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993: se clasificó como investigación con riesgo mayor que el mínimo ya que este estudio fue de cohorte prolectiva en mujeres gestantes en la cual se realizó estudio con ultrasonido y recolección de orina en 24 horas. Sin embargo, no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de las gestantes que participaron en el estudio. Por el tipo de estudio se realizó consentimiento informado escrito, el cual se presenta en el anexo 3.

Se respetó el principio de respeto a las personas, considerándose que las participantes fueran tratadas como personas autónomas y se respetara la opción o las decisiones. También se respetaron los principios de beneficencia y no maleficencia evitando al máximo cualquier daño que se pudiera generar y aumentando los beneficios para la paciente, realizando procedimientos con las normas de bioseguridad, de forma cautelosa y habilidosa, monitoreo minucioso del estado de salud, asesoramiento psicológico en caso ansiedad o preocupación y se garantizó la protección y confidencialidad de la información mediante el establecimiento de un código de identificación independiente al nombre o el

número de documento de identidad con el cual se identificó a lo largo de todo el estudio. Cuando se identificaron hallazgos anormales, como en la proteinuria en 24 horas o en el Doppler de arterias uterinas, se llamó a la paciente y se citó para informarle los resultados así como la conducta a seguir según el caso de cada paciente.

El principio de justicia se cumplió tratando a las participantes de manera adecuada e imparcial. La paciente en investigación o su representante legal autorizó su participación en la investigación con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a los que se sometió, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna (Ver anexo 3).

En el consentimiento informado se presentó de manera extensa y detallada, los objetivos del estudio, los procedimientos que se realizaron, beneficios y riesgos esperados, así como la libertad de retirarse del estudio cuando lo deseara sin que ello afectara su tratamiento, respetando así el principio de autonomía de cada paciente.

Los costos de las ayudas diagnósticas fueron asumidos por la seguridad social de cada paciente dado que son estudios que se encuentran contemplados en el protocolo de atención de las gestantes con hipertensión crónica (26, 39) .

3.7 INVESTIGADORES

Este trabajo fue realizado por la Investigadora principal Angélica María Guerrero; la Dra. Angélica María Guerrero es médica y cirujana de la Universidad Industrial de Santander, actualmente médica residente de tercer año del programa de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander. En este proyecto, fue su responsabilidad la conducción y dirección general, captación de

pacientes, recolección de datos y control de la calidad de los mismos así como de las bases de datos resultantes de la digitación y su integración, el análisis de los datos y la generación de los informes y demás productos comprometidos.

El tutor del proyecto fue el Dr. Carlos H. Becerra, especialista en Ginecología y Obstetricia, medicina materno fetal, actualmente vinculado como profesor de pregrado y posgrado del programa de medicina y Ginecología y Obstetricia de la Universidad Industrial de Santander.

4. RESULTADOS

Se incluyeron 60 pacientes con edad entre 18 y 44 años (mediana 31 años, RIQ 26.5 a 35.0), 41 (68.3%) tenían menos de 35 años al momento de la captación y 19 (31.6%) pacientes tenían 35 o más años al mismo momento; 35 (58.3%) residían en Bucaramanga y su área metropolitana, 22 (36.6%) residían en otros municipios de Santander y 3 (5.0%) en departamentos aledaños. Doce (20.0%) de las pacientes eran primigestantes, 15 (25.0%) cursaban su segundo embarazo; 29 (48.3%) tenía historia de al menos un parto vaginal, 21 (35.0%) historia de al menos una cesárea y se reportó un evento (1.7%) de cada uno de los siguientes antecedentes: embarazo ectópico, óbito y mola (tabla 4).

Tabla 4. Características de la población

Variable		Pacientes	%
Gestaciones	1	12	20.0
	≥ 2	48	80.0
Partos vaginales	0	31	51.7
	1	9	15.0
	≥ 2	20	33.3
Cesáreas	0	39	65.0
	1	14	23.3
	≥ 2	7	11.7
Abortos	0	49	81.7
	≥1	11	18.3
Primipaternidad		10	16.7
Peso	Bajo peso	3	5.0
	Normal	14	23.3
	Sobrepeso	11	18.3
	Obesidad	32	53.3
Proteinuria basal	Positiva	7	11.9
	Negativa	52	88.1
Edad gestacional Doppler arterias uterinas	Semanas 18 – 19+6	16	26.7
	Semanas 20 – 22+6	44	73.3

De las 60 pacientes, 27 (45.0%) se encontraban recibiendo manejo antihipertensivo al momento de la captación, las 33 (55%) pacientes restantes no recibían tratamiento antihipertensivo, sin embargo, cumplían los criterios diagnósticos; 11 (18.3%) con ASA; 19 (30.6%) tenían algún antecedente personal de THAE, de las cuales 18 (30.0%) tenían antecedente personal de preeclampsia y 12 (20.0%) antecedente familiar de preeclampsia.

El peso varió entre 45 y 130 kg (mediana 75.5 kg, RIQ entre 64 a 89 kg); la talla osciló entre 1,44 y 1,80 m (mediana 1,62 m, RIQ entre 1,56 y 1,65 m). Al momento de la captación, 3 (5.0%) pacientes se encontraban en bajo peso, 13 (23,3%) en peso normal, 11 (18,3%) en sobrepeso y 35 (53,3%) en obesidad. Del total, 40 (66.6 %) pacientes presentaban al menos una comorbilidad (tabla 5).

Tabla 5. Comorbilidades

Comorbilidad al momento de la captación		n	%
Alteración peso	Total	46	76.7
	Sobrepeso	11	18.3
	Obesidad	35	53.3
Enfermedad tiroidea	Total	15	25.0
	Hipotiroidismo	12	20
	Hipertiroidismo controlado	3	5.0
Diabetes	Total	14	23.3
	Gestacional	7	11.7
	Pregestacional	7	11.7
Enfermedad renal	Total	3	5.0
	De cambios mínimos	1	1.7
	Nefropatía hipertensiva	2	3.3
Migraña		2	3.3
Lupus eritematoso sistémico		1	1.7
Miomatosis uterina		1	1.7
Hernia discal		1	1.7

En todas las pacientes menos en una, se pudo evaluar la proteinuria basal, siendo positiva en 52 (88.1%) pacientes.

De las 60 pacientes, 38 presentaron preeclampsia sobreagregada, con una incidencia de 63%. Del total, 12 (20.0%) tuvieron Doppler positivo y de ellas 10

(83.3%) presentaron preeclampsia sobreagregada (ver figura 2), con una sensibilidad de la prueba de 26.3%, especificidad del 90.9%, VPP 83.3% y VPN de 41.7%. Así mismo, 27 (45.0%) pacientes presentaron preeclampsia severa, de las cuales 9 (33.3%) tenían previo Doppler positivo (tabla 3). Los datos frente a la capacidad predictiva de crisis hipertensiva y requerimiento de unidad de cuidado intensivo también se pueden apreciar en la tabla 7.

Se muestra el flujograma de captación de pacientes y sus desenlaces en general en la (figura 2).

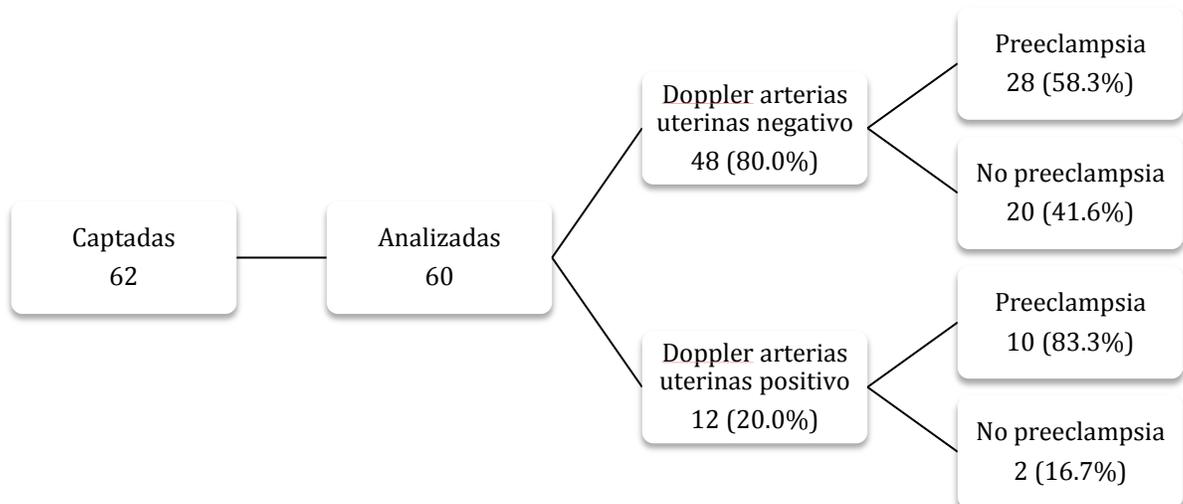


Figura 2. Flujograma de captación de pacientes y desenlaces

Entre las comorbilidades también se reportó una paciente con antecedente de Lupus eritematoso sistémico presentó Doppler de arterias uterinas negativo, sin embargo, presentó preeclampsia severa en semana 22, síndrome Hellp, eclampsia, falla renal, crisis hipertensiva, RCIU y requerimiento de unidad de cuidado intensivo. En la tabla 6 se muestran los resultados por comorbilidades en relación al Doppler de arterias uterinas y desenlace materno.

Tabla 6. Discriminación por comorbilidades, resultados de Doppler de arterias uterinas y desenlace materno.

Comorbilidad	Doppler negativo		Doppler positivo	
Sobrepeso: 11 (18.3%)	8 (72.7%)		3 (27.3%)	
	Preeclampsia	6 (75.0%)	Preeclampsia	2 (66.7%)
	No preeclampsia	2 (25.0%)	No preeclampsia	1 (33.3%)
Obesidad: 35 (58.3%)	28 (80%)		7 (20%)	
	Preeclampsia	17 (60.7%)	Preeclampsia	6 (85.7%)
	No preeclampsia	11 (39.3%)	No preeclampsia	1 (14.3%)
Hipertiroidismo: 3 (5.0%)	2 (66.7%)		1 (33.3%)	
	Preeclampsia	1 (50.0%)	Preeclampsia	0 (0.0%)
	No preeclampsia	1 (50.0%)	No preeclampsia	1 (100%)
Diabetes pregestacional: 7 (11.7%)	6 (85.7%)		1 (14.3%)	
	Preeclampsia	2 (33.3%)	Preeclampsia	1 (100%)
	No preeclampsia	4 (66.7%)	No preeclampsia	0 (0.0%)
Diabetes gestacional: 7 (11.7%)	7 (100%)		0 (0.0%)	
	Preeclampsia	5 (71.4%)	Preeclampsia	0 (0.0%)
	No preeclampsia	2 (28.6%)	No preeclampsia	0 (0.0%)
Nefropatía hipertensiva: 2 (3.3%)	1 (50.0%)		1 (50.0%)	
	Preeclampsia	1 (100%)	Preeclampsia	0 (0.0%)
	No preeclampsia	0 (0.0%)	No preeclampsia	1 (0.0%)

De las 60 pacientes, 28 (74.0%) presentó preeclampsia severa, de ellas 10 (35.7%) tenía previo Doppler de arterias uterinas positivo; entre las pacientes que presentaron preeclampsia severa, 3 (11%) tenían consumo de ASA como profilaxis. La edad gestacional de presentación de la preeclampsia severa fue en 5 (17.8%) antes de la semana 24, en 2 (7.1%) entre semana 25 a 30, en 8 (28.5%) entre semana 31 a 36 y en 13 (46.4%) en semana 37 o mayor.

Entre otros desenlaces se encontró que del total de pacientes, 2 (3.3%) presentaron eclampsia, ambas pacientes con Doppler negativo; 2 (3.3%) pacientes falla renal, una con Doppler positivo; 4 (6.7%) pacientes diagnóstico de RCIU, dos con Doppler positivo, y 6 (10%) pacientes requirieron manejo en UCI, 4 con doppler positivo, con tiempo de estancia promedio de 3 días. Por último, de las pacientes que presentaron preeclampsia, 6 (15.8%) tenían primipaternidad, 5 de ellas (83%) tenían Doppler de arterias uterinas negativo.

Se presentaron 4 (6.6%) muertes perinatales, todas con diagnóstico materno de preeclampsia severa sobreagregada a hipertensión crónica, el 100% de ellas entre semanas 22 a 26 de edad gestacional.

Tabla 7. Resultados maternos en relación al Doppler de arterias uterinas

Preeclampsia			Preeclampsia severa		
Doppler positivo	Presenta PE		Doppler positivo	PE severa	
	Si	No		Si	No
Presente	10	2	Presente	9	3
Ausente	28	20	Ausente	18	30
Sens: 26.3%	IC 95% 11.0 – 41.6		Sens: 33.3%	IC 95% 13.7 – 53.0	
Esp: 90.9%	IC 95% 76.6 – 100		Esp: 90.9%	IC 95% 79.6 – 100	
VPP: 83.3%	IC 95% 58.1 – 100		VPP: 75.0%	IC 95% 46.3 – 100	
VPN: 41.7%	IC 95% 26.7 – 56.7		VPN: 62.5%	IC 95% 47.8 – 77.2	
LR+: 2.89	IC 95% 0.70 – 12.03		LR+: 3.67	IC 95% 1.10 – 12.22	
LR-: 0.81	IC 95% 0.64 – 1.02		LR-: 0.73	IC 95% 0.55 – 0.98	
Kappa: 0.138	IC 95% -0.017 – 0.292		Kappa: 0.255	IC 95% 0.042 – 0.469	
Crisis hipertensiva			Ingreso a unidad cuidado intensivo		
Doppler positivo	Crisis HTA		Doppler positivo	UCI	
	Si	No		Si	No
Presente	6	6	Presente	4	8
Ausente	10	38	Ausente	2	46
Sens: 37.5%	IC 95% 10.7 – 64.4		Sens: 66.7%	IC 95% 20.6 – 100	
Esp: 86.4%	IC 95% 75.1 – 97.6		Esp: 85.2%	IC 95% 74.8 – 95.6	
VPP: 50.0%	IC 95% 17.5 – 82.5		VPP: 33.3%	IC 95% 2.5 – 64.2	
VPN: 79.2%	IC 95% 66.6 – 91.7		VPN: 95.8%	IC 95% 89.1 – 100	
LR+: 2.75	IC 95% 1.04 – 7.30		LR+: 4.50	IC 95% 1.92 – 10.57	
LR-: 0.72	IC 95% 0.49 – 1.08		LR-: 0.39	IC 95% 0.13 – 1.22	
Kappa: 0.259	IC 95% -0.013 – 0.532		Kappa: 0.359	IC 95% 0.055 – 0.663	

De las 38 (53%) pacientes que presentaron preeclampsia sobreagregada, 12 (31.6%) pacientes presentaron preeclampsia precoz, definida como la que se presenta antes de la semana 34 de edad gestacional; de ellas, 6 (50%) pacientes tenían Doppler de arterias uterinas positivo. Al realizar el análisis estadístico, se encontró VPP de 50.0% (IC95% 17.5-82.5) y VPN de 88.9% (IC95% 79.6-98.2); sensibilidad de 50% (IC95 17.5-82.5%), especificidad de 88.9% (IC95% 79.6-98.2), LR positivo de 4.5 (IC95% 1.75-11.75) y LR negativo de 0.56 (IC95% 0.32-1), con Kappa en 0.389 (IC95% 0.107-0.671).

Al evaluar el desempeño del Doppler de arterias uterinas según algunas condiciones maternas como la edad, consumo de ASA y proteinuria basal se encontró que para las 19 pacientes mayores de 35 años la sensibilidad de la prueba fue de 35.7%, con especificidad de 80.0%, VPP de 83.3% y VPN de 30.8%. Entre las 11 que consumieron ASA, la sensibilidad de la prueba fue de 33.3%, con especificidad de 80.0%, VPP de 66.7% y VPN de 50.0%. Finalmente entre las pacientes con proteinuria basal, el Doppler positivo tiene una sensibilidad de 33.3%, con especificidad de 100%, VPP de 100% y VPN 20% (Resultados complementarios se muestran en la tabla 7).

Tabla 8. Desempeño del Doppler de arterias uterinas para predecir preeclampsia según algunas condiciones maternas

Edad <35 años			Edad ≥ 35 años		
Doppler positivo	Presenta PE		Doppler positivo	Presenta PE	
	Si	No		Si	No
Presente	5	1	Presente	5	1
Ausente	19	16	Ausente	9	4
Sens: 20.8%	IC 95% 2.5 – 39.2		Sens: 35.7%	IC 95% 7.0 – 64.4	
Esp: 94.1%	IC 95% 80 – 100		Esp: 80.0%	IC 95% 34.9 – 100	
VPP: 83.3%	IC 95% 45.2 – 100		VPP: 83.3%	IC 95% 45.2 – 100	
VPN: 45.7%	IC 95% 27.8 – 63.7		VPN: 30.8%	IC 95% 1.8 – 59.7	
LR+: 3.54	IC 95% 0.45 – 27.6		LR+: 1.79	IC 95% 0.27 – 11.8	
LR-: 0.84	IC 95% 0.66 – 1.07		LR-: -0.80	IC 95% 0.45 – 1.45	
Kappa: 0.130	IC 95% -0.048 – 0.307		Kappa: 0.104	IC 95%-0.191 – 0.398	
No uso de ASA			Uso de ASA		
Doppler positivo	Presenta PE		Doppler positivo	Presenta PE	
	Si	No		Si	No
Presente	8	1	Presente	2	1
Ausente	24	16	Ausente	4	4
Sens: 25.0%	IC 95% 8.4 – 41.6		Sens: 33.3%	IC 95% 0.0 – 79.4	
Esp: 94.1%	IC 95% 80.0 – 100		Esp: 80.0%	IC 95% 34.9 – 100	
VPP: 88.9%	IC 95% 62.8 – 100		VPP: 66.7%	IC 95% 0.0 – 100	
VPN: 40.0%	IC 95% 23.6 – 56.4		VPN: 50.0%	IC 95% 9.1 – 90.9	
LR+: 4.25	IC 95% 0.58 – 31.2		LR+: 1.67	IC 95% 0.21 – 13.43	
LR-: 0.80	IC 95% 0.63 – 1.01		LR-: 0.83	IC 95% 0.41 – 1.70	
Kappa:	IC 95% -0.008 – 0.029		Kappa: 0.328	IC 95%-0.111 – 0.766	

Proteinuria basal negativa			Proteinuria basal positiva		
Doppler positivo	Presenta PE		Doppler positivo	Presenta PE	
	Si	No		Si	No
Presente	8	2	Presente	2	0
Ausente	23	19	Ausente	4	1
Sens: 25.8%	IC 95% 23.7 – 27.9		Sens: 33.3%	IC 95% 13.7 – 53.0	
Esp: 90.5%	IC 95% 87.7 – 93.3		Esp: 100%	IC 95% 79.6 – 100	
VPP: 80.0%	IC 95% 74.2 – 85.8		VPP: 100%	IC 95% 46.3 – 100	
VPN: 45.2%	IC 95% 43.6 – 46.9		VPN: 20%	IC 95% 47.8 – 77.2	
LR+: 2.71	IC 95% 2.59 – 2.84		LR+: -	Indeterminado	
LR-: 0.82	IC 95% 0.81 – 0.83		LR-: 0.67	IC 95% 0.65 – 0.68	
Kappa: 0.140	IC 95% -0.136 – 0.317		Kappa: 0.125	IC 95% 0.147 – 0.397	

5. DISCUSIÓN

La hipertensión complica del 1 al 5% de los embarazos (18, 40) y se define según el *Seven Joint National Committee* (JNC 7) como presión arterial sistólica (\geq)140mmHG y/o presión arterial diastólica (\geq) 90mmHG (4). Esta puede ser más frecuente a medida que aumenta la edad materna y hay presencia de comorbilidades, llevando el embarazo a desenlaces adversos como preeclampsia sobreagregada, restricción del crecimiento fetal, abrupcio de placenta, crisis hipertensiva, requerimiento de cuidado intensivo o muerte materna y perinatal (40).

En el presente estudio de evaluación del Doppler de arterias uterinas en la predicción de preeclampsia sobreagregada en pacientes hipertensas crónicas, se evaluaron 60 pacientes, encontrándose una prevalencia del 63% de preeclampsia sobreagregada. El Doppler de arterias uterinas se encontró positivo en 20% de las pacientes, de las cuales el 83% presentaron preeclampsia sobreagregada, lo que significa un VPP de 83.3% (IC 95% 58.1-100).

El diseño del estudio se realizó para evaluar la capacidad predictiva del Doppler de arterias uterinas para detectar preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica, con un cálculo de la muestra adecuado para detectar una RR alto y posibles errores $\alpha=0.05$ y $\beta=0.20$. El riesgo relativo para estas pacientes fue de 2.89, aunque su intervalo de confianza no fue significativo (0.70 a 12.03, $p=0.108$). Esto refleja que dicho cálculo no fue para establecer asociación entre el resultado de la prueba Doppler y el desarrollo sobreagregado de preeclampsia; más bien, señala que la hipótesis inicial fue formulada razonablemente bien dado que se calculó la muestra con una hipótesis de RR de 3.0.

Otra fortaleza del estudio, es que el Doppler de arterias uterinas se realizó en gestantes con embarazo único, entre semanas 18 a 22, según lo recomienda la literatura, cuando ya ha ocurrido la segunda oleada de invasión trofoblástica (32).

Este estudio encontró una prevalencia de preeclampsia sobreagregada a hipertensión crónica del 63%, similar al estudio previo realizado en el HUS del 53% (18), pero superior al observado por Sibai y cols, del 17.6% (41). A diferencia del estudio previo del HUS, que encontró que un 31% de las hipertensas crónicas presentan proteinuria basal, en el presente la cifra fue inferior (11.7%). Llama la atención la baja frecuencia de uso de ASA (18.3%) como profilaxis en pacientes con factor de riesgo para preeclampsia. Adicionalmente, las comorbilidades son muy frecuentes en pacientes gestantes con diagnóstico de hipertensión arterial crónica con el sobrepeso y la obesidad en un 76.7% y la enfermedad tiroidea en un 20%, lo cual puede aumentar el riesgo de presentar preeclampsia como desenlace.

El VPP del Doppler es de 83.3% (IC 95% 58.1-100); sin embargo, el valor de kappa señala que estos hallazgos no son diferentes a los esperados por el azar, aunque tampoco es posible descartar que sea por el relativo bajo tamaño de la muestra. Sin embargo, cuando lo que se pretende predecir es preeclampsia severa, el VPP del Doppler de arterias uterinas fue de 75.0% (IC 95% 46.3-100), con un LR positivo de 3.67 (IC 95% 1.10-12.22) y con un valor de kappa positivo, con lo cual se concluye que la prueba podría predecir qué pacientes desarrollarán preeclampsia severa. En el grupo de preeclampsia precoz, se encontró un VPP de 50% (IC 95% 17.5 – 82.5), LR positivo de 4.5 (IC 95% 1.75 – 11.75) y kappa positivo que no cruza el valor nulo, con lo cual se podría predecir que pacientes desarrollarán preeclampsia precoz. Igualmente, el Doppler de arterias uterinas con resultado negativo, permite predecir que la pacientes no requerirán manejo en UCI, pues se encontró VPN de 95.8% (IC 95% 89.1– 100) con kappa positivo y LR positivo de 4.50 (IC 95% 1.92–10.57).

La muestra no fue calculada para evaluar el rendimiento del Doppler en subgrupos de pacientes por edad, consumo de ASA o proteinuria basal, por lo cual hay que interpretar esos resultados con precaución y se requerirán más estudios para confirmar o descartar estos hallazgos. Con todo, entre las pacientes sin proteinuria basal, el VPP fue de 80% (IC 95% 74.2-85.8), aunque estos resultados no son diferentes a los esperados por el azar, pero entre las pacientes con proteinuria basal positiva, el VPP fue de 100% (IC 95% 46.3-100) y kappa positivo, lo cual podría indicar que es buen predictor de preeclampsia sobreagregada en este grupo de pacientes.

Se propone realizar futuras investigaciones para evaluar el desempeño del Doppler de arterias uterinas en subgrupos de pacientes con diferentes características y comorbilidades para evaluar su desempeño y concluir su utilidad. También se propone realizar medición de biomarcadores como son el factor de crecimiento placentario (PIGF), proteína placentaria A (PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP13) asociado a la realización del Doppler de arterias uterinas entre semana 18 a 22 (2, 25).

En conclusión, el Doppler de arterias uterinas tiene utilidad predictiva para pacientes que desarrollarán preeclampsia severa, como predictor de preeclampsia en pacientes con proteinuria positiva y en las pacientes que requerirán UCI. No se encontró utilidad en los demás subgrupos analizados.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra una muestra relativamente baja a pesar de que se completó el tamaño de muestra calculado, lo cual no permite realizar asociaciones entre subgrupos de pacientes, la población analizada corresponde a población vulnerable, con riesgo biopsicosocial y nivel socioeconómico bajo que pueda comprometer la validez externa del estudio.

Según los criterios de las guías del *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), se recomienda que las gestantes con diagnóstico de hipertensión crónica, sean vigiladas con laboratorios y proteinuria en orina de 24 horas de forma seriada; sin embargo, no hay una recomendación específica en cuanto a realizar Doppler de arterias uterinas y en que edad gestacional en pacientes de riesgo. Adicionalmente hasta el momento no hay protocolos establecidos para vigilancia de pacientes gestantes hipertensas crónicas en la literatura, por lo cual según los hallazgos encontrados en este trabajo, en particular que el 28% de las preeclampsias severas sobreagregadas se presentan a partir de semana 31, se propone realizar seguimiento mensual hasta semana 31 y luego cada 2 semanas hasta semana 36 y luego semanal hasta semana 38, con finalización de la gestación en semana 38 si las condiciones maternas y fetales lo permiten según la recomendación de ACOG (42).

A partir de este trabajo surgen nuevos interrogantes, como: ¿Cuál es la utilidad del Doppler de arterias uterinas en predicción de preeclampsia severa precoz versus tardía?, ¿En las pacientes con comorbilidades, que tanto aporta el Doppler de arterias uterinas?. Con estos interrogantes se sugieren nuevas líneas de investigación.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011 Jan;31(1):66-74.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy, author. *Hypertension in pregnancy / developed by the Task Force on Hypertension in Pregnancy*. 2013
3. Andrea G. Kattah, MD and Vesna D. Garovic M. The Management of Hypertension in Pregnancy. 2014;20(3):229–39.
4. Arulkumaran N, Lightstone L. Severe pre-eclampsia and hypertensive crises. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Dec [cited 2014 Jul 13];27(6):877–84.
5. Asnafi N, Hajian K. Mid-trimester uterine artery Doppler ultrasound as a predictor of adverse obstetric outcome in high-risk pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2011 Mar [cited 2014 May 24];50(1):29–32.
6. Beneventi F, Locatelli E, Ramoni V, Caporali R, Montecucco CM, Simonetta M, et al. Uterine artery Doppler velocimetry and obstetric outcomes in connective tissue diseases diagnosed during the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Jul 12];32(11):1094–101.
7. Bramham K, Parnell B, Nelson-piercy C. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. 2014;2301(April):1–20.
8. Bramham K. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;348:g2301 doi: 10.1136/bmj.g2301 (Published 15 April 2014)
9. Caruso a, Caforio L, Testa a C, Ferrazzani S, Mastromarino C, Mancuso S. Chronic hypertension in pregnancy: color Doppler investigation of uterine

- arteries as a predictive test for superimposed preeclampsia and adverse perinatal outcome. *J Perinat Med*. 1996;24:141–53.
10. Cunningham F , Leveno KB. *Williams Obstetrics*. 2010.
 11. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 2008 Apr [cited 2014 Jul 10];51(4):1002–9.
 12. D C. *Ultrasonografía en obstetricia y diagnostico prenatal*. panamericana. 2003
 13. Erdo E, Ar R, Kumru P, Ard C, Pekin O, Tu S. The role of first trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia. 2014
 14. F Contreras, L Terán, N Barreto, M de la Parte NS and MV. Aspectos Funcionales del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona y Bloqueantes de los Receptores ati de Angiotensina II en Hipertensión Arterial. *Scielo*. 2000;(ISSN 0798-0264):9.
 15. G MR, U GE. Documentos Preeclampsia : mediadores moleculares del daño placentario. :72–8.
 16. Genest DS, Falcao S, Michel C, Kajla S, Germano MF, Lacasse A-A, et al. Novel role of the renin-angiotensin system in preeclampsia superimposed on chronic hypertension and the effects of exercise in a mouse model. *Hypertension* [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 Jul 13];62(6):1055–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24101664>
 17. Ghidini A, Locatelli A. Monitoring of fetal well-being: role of uterine artery Doppler. *Semin Perinatol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2014 May 24];32(4):258–62.
 18. Gratacós E Figueras F HE. *Doppler en medicina fetal*. panamericana. 2010
 19. Huertas E, Sotelo F, Ingar J, Limay A, Castillo W, Ventura W. Valor predictivo del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas en la predicción de preeclampsia en las gestantes entre 11 y 14 semanas, Instituto Nacional Materno Perinatal. 2012;16(1):14–7.

20. Humanidades D De, Apartado B, España P. Universidad de Navarra Centro de Documentación de Bioética Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013
21. Hutcheon J a, Joseph KS. Is uterine artery Doppler investigation a useful predictor of complications in severe early onset preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Dec [cited 2014 May 24];203(6):e12; author reply e12–3.
22. Jamal A. Multicenter screening for adverse pregnancy outcomes by uterine artery Doppler in the second and third trimester of pregnancy. *Med Ultrason* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2014 Jul 13];15(2):95–100.
23. Kraemer HC. Population and sampling. In: *Evaluating medical test*. SAGE Publications Newbury Park. 1992;26–62.
24. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2014 Jul 13];25(2):124–32.
25. Magee L a., Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal* [Internet]. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; 2014 Apr [cited 2014 Jul 13];4(2):105–45.
26. Magee L a., von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-Tight versus Tight Control of Hypertension in Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–17.
27. Marcela C, Segura M. *Análisis de Situación de Salud*. 2013
28. Martínez A BM. Resultados maternos y perinatales de las gestantes con hipertensión crónica atendidas en el Hospital Universitario de Santander en quinquenio 2007-2012. *Univ Ind Santander*. 2012
29. Ministerio de la protección social S. *Morbilidad materna extrema*. 2014.

30. Myatt L. Uterine artery Doppler velocimetry in screening for hypertensive disorders in a low risk population. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Dec [cited 2014 May 24];201(6):S115.
31. N R. Prediction of superimposed preeclampsia using uterine artery Doppler velocimetry in women with chronic hypertension. 2008
32. Report TS. Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of. *Blood Press* 2003;289:1206–52.
33. Report TS. Prevention , Detection , Evaluation , and Treatment of. *Blood Press* [Internet]. 2003;289:1206–52.
34. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Navarro-Briceño Y, Aragón-Charry J, et al. Velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de la arteria uterina y riesgo de muerte perinatal en preeclámpsicas. *Clin Invest Ginecol Obstet* [Internet]. 2013 Oct [cited 2014 Jul 12];(xx):8–13.
35. Sanchez L, Rubio S. *Medicina crítica en obstetricia*, edición 2012
36. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Mosby, Inc.; 2009 Aug [cited 2014 May 24];201(2):121–6.
37. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation*. 2014 Mar 18 [cited 2014 Jul 13];129(11):1254–61.
38. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, et al. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr; 204(4):345.e1-6.
39. Singh R. Hypertensive disorders in pregnancy. *Clin Queries Nephrol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013 Apr [cited 2014 Jul 13];2(2):47–55.
40. Solomon CG, Greene MF. Control of Hypertension in Pregnancy — If Some Is Good, Is More Worse? *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372:475–6.
41. Toal M, Keating S, Machin G, Dodd J, Adamson SL, Windrim RC, et al. Determinants of adverse perinatal outcome in high-risk women with

abnormal uterine artery Doppler images. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2014 May 24];198(3):330.e1–7.

42. Ventura W, De Paco C, Delgado JL, Blanco JE, Peñalver C, Parrilla JJ. Reliability of examining the external iliac artery with Doppler ultrasound in the first trimester and its relationship with maternal blood pressure and uterine artery blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 May 24];165(1):42–6.
43. Wagner-grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. *An la Fac Med*. 2010;71(4):225–9.

ANEXOS



Anexo A. Formato en el que se registraron las variables

**UTILIDAD DEL DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN MUJERES CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

Nombre: _____ Código: _____

Edad: _____ Documento: _____

Fecha de nacimiento: _____

Dirección domicilio: _____

Teléfono: _____ Celular: _____

Nombre de familiar: _____ Celular familiar: _____

Formula obstétrica: _____

Tratamiento farmacológico para HTA actualmente? Si _____ No _____

Cual y dosis? _____

Ingesta actual de ASA? Si: _____ No: _____

Ha presentado trastornos hipertensivos en otros embarazos? Si _____ No _____

Cual? _____ Antecedente personal de preeclampsia: _____

Primipaternidad: _____ Antecedente familiar de preeclampsia: _____

Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____

RESULTADOS

Resultado de proteinuria basal: Positiva _____ Negativa _____

Resultado de Doppler de arterias uterinas: Positivo _____ Negativo _____

Edad gestacional de toma de Doppler: _____

Desarrollo de preeclampsia sobreagregada: Si _____ No _____

Proteinuria después de la semana 20: Positiva: _____ Negativa: _____ Valor: _____

Edad gestacional al momento de desarrollar preeclampsia sobreagregada: _____

Leve___ Severa:___ Crisis HTA:_____ Síndrome Hellp: ___Eclampsia: _____
Falla renal:___ Creatinina:___ Crisis hipertensiva: ___ RCIU:_____

Abruptio placentae:___ Ingreso a UCI:___ ACV:___ Tipo de ACV: _____

Complicación en puerperio:_____ Cual: _____ Tiempo de puerperio:_____

Muerte materna: _____ Muerte perinatal: ___ Causa: _____

Criterios de exclusión:

Muerte por evento no asociado a preeclampsia antes de la terminación del embarazo: Si___ No:___

Continua en estudio: Si___ No:___

Anexo B. Consentimiento informado

DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN CRÓNICA

La Universidad Industrial de Santander se encuentra en este momento realizando un proyecto de investigación en el campo de ginecología y obstetricia con el objetivo de identificar si un tipo de ecografía llamada doppler puede anunciar, antes que suceda, si se va a presentar elevación de la tensión arterial durante el embarazo o posterior al parto, esta enfermedad se llama preeclampsia.

La preeclampsia es una enfermedad que ocurre en mujeres en su gran mayoría con más de 20 semanas en estado de embarazo o posterior al parto, en el cual existen varios cambios principalmente aumento de la presión arterial y salida de proteínas por la orina entre otros y que en algunas ocasiones no son percibidos por la mujer.

Además de los síntomas, la ecografía tipo doppler puede detectar cambios en las arterias que se encuentran en su útero y con ciertos parámetros ya establecidos se puede deducir si la persona tiene cambios específicos que indiquen si tiene riesgo de desarrollar preeclampsia. El objetivo principal de este proyecto es verificar si este examen cumple con esta función en las mujeres que acepten participar y que reúnan ciertas características como tener la presión arterial alta antes de quedar embarazada.

Después que se acepte por medio del consentimiento informado inicialmente se le realizará un examen de orina para detectar la cantidad de proteínas y además la ecografía para valorar las arterias uterinas entre la semana 18 a la 22 de embarazo. Esta ecografía es un examen que en la gran mayoría de mujeres no es molesto y que la realizarán médicos perinatólogos certificados los cuales son especialistas en esta área. Participarán con usted 60 gestantes en total, a quienes se les realizará el mismo procedimiento y se le irán informando los resultados a medida que avanza el estudio.

Se hará una primera valoración antes de la semana 22 cuando se le realizará la ecografía y el examen de orina y posteriormente una nueva valoración en la terminación del embarazo. La valoración se refiere a que usted acude con nosotros al hospital donde se le realizarán los exámenes antes mencionados.

En este estudio no se causarán molestias o riesgos mayores a los esperados para una paciente que tenga lo usted presenta. No se han descrito alteraciones maternas y/o en los niños mediante la toma de ecografía y el examen de orina se realizará mediante micción espontánea.

Tanto usted como nosotros podemos obtener el beneficio de detectar un Doppler de arterias uterinas diferente a los demás, ya que se realizaría un seguimiento de acuerdo a la evidencia científica hasta el momento. Aunque puede que usted no se beneficie directamente del estudio, contribuirá de manera significativa con la información que se tiene hasta el momento en el uso del Doppler de arterias uterinas para la predicción de preeclampsia y posteriormente se verán beneficiadas más mujeres. Si nosotros detectamos algo anormal en sus exámenes nos pondremos inmediatamente en contacto con usted para informarle la conducta a seguir, cada caso es individual y es probable que tenga que realizar controles más seguidos. Igualmente nos comunicaremos vía telefónica cada mes con usted con el objetivo de conocer la evolución de su embarazo.

Usted no debe cancelar ningún valor, los exámenes que se le realizarán serán cubiertos por su seguridad social, ya que estos se encuentran incluidos dentro del protocolo de atención de gestantes hipertensas crónicas y no usaremos procedimientos experimentales durante este estudio.

Su privacidad será protegida mediante la asignación un código mediante el cual será identificada durante todo el proceso, a la información suministrada por usted solo tendrán acceso los investigadores y usted no será identificada en ningún reporte o publicación acerca de este estudio.

Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee, sin que ello afecte su tratamiento ni la calidad de la atención, la participación en el estudio es completamente voluntaria.

El presente documento se firmará en duplicado quedando una copia en su poder. Si tiene dudas, preguntas o comentarios acerca del estudio, usted puede contactarse con los Doctores Carlos Becerra o Angélica Guerrero en la dirección: Carrera 33 No. 28 – 126 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Industrial de Santander, o al correo electrónico angy.ta.md@gmail.com. Para preguntas, aclaraciones o inquietudes acerca de los aspectos éticos de esta investigación puede comunicarse con el Comité de Ética para la Investigación Científica de la UIS, en horas hábiles al teléfono: 6344000 ext. 3208, o enviar correo electrónico a: comitedetica@uis.edu.co

Al firmar, está aceptando que entiende la información que se le ha presentado con respecto a beneficios, riesgos y que está de acuerdo en participar en este estudio. En constancia firmo a los ____ días, del mes de _____, del año _____

_____	_____	_____	_____
Nombre de la paciente	Firma	Cédula	Código

_____	_____	_____	_____
Nombre testigo 1	Firma	Cédula	Parentesco
Dirección: _____		Teléfono: _____	

_____	_____	_____	_____
Nombre testigo 2	Firma	Cédula	Parentesco
Dirección: _____		Teléfono: _____	