

COMENTARIO EDITORIAL

¿Podemos predecir la preeclampsia estudiando la función cardíaca?



Lourdes Campos Alcántara

Lourdes Campos Alcántara, MD ¹; María Alejandra Ibañez, MD ²

La preeclampsia es un síndrome del embarazo definido por hipertensión de inicio reciente, que ocurre con mayor frecuencia después de las 20 semanas de gestación y con frecuencia cerca del término. En ocasiones, se acompaña de proteinuria de nueva aparición.(1)

Afecta al 3-5% de los primeros embarazos (2), forma parte del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo, que son los más comunes y responsables del 12% de la mortalidad materna durante el embarazo y el puerperio. (3)

La preeclampsia es una enfermedad progresiva que se cree que se inicia durante la segunda ola de implantación trofoblástica alrededor de las 16 semanas de gestación, pero no se manifiesta clínicamente hasta después de las 20 semanas.

¿Y por qué es primordial la detección temprana de la preeclampsia?

El embarazo parece ser un momento ideal para la intervención para reducir el riesgo cardiovascular (CV) a largo plazo, tanto en la madre como en el niño. La preeclampsia conlleva riesgo CV a corto y largo plazo para la madre y su feto(4). Se caracteriza por una disfunción generalizada del endotelio en la madre (5) y ejerce un riesgo independiente de enfermedad CV futura en la mediana edad en las mujeres afectadas, lo que las haría candidatas para terapias preventivas a una edad más temprana de lo habitual.

Los riesgos maternos incluyen desprendimiento de placenta, accidente cerebrovascular, insuficiencia orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada. El feto tiene un alto riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (25% de los casos de preeclampsia), prematuridad (27% de los casos de preeclampsia) y muerte intrauterina (4% de los casos de preeclampsia).(6)

En cuanto a los eventos adversos en el futuro, la preeclampsia se asocia con un aumento de 4 veces de insufi-

ciencia cardíaca y un riesgo 2 veces mayor de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y muerte por enfermedad coronaria o CV. (7) Por lo tanto, el embarazo parece ser un momento ideal para la intervención para reducir el riesgo CV a largo plazo tanto en la madre como en el niño.

La preeclampsia es una enfermedad progresiva que se cree que se inicia durante la segunda ola de implantación trofoblástica alrededor de las 16 semanas de gestación, pero no se manifiesta clínicamente hasta después de las 20 semanas. Sin embargo, con el empleo de la ecografía Doppler y la identificación de biomarcadores séricos, la detección puede ocurrir en el primer trimestre, lo que permite la prevención temprana dirigida con la terapia con aspirina. Se ha demostrado que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia en mujeres en riesgo hasta en un 60% -75% cuando se inicia en el primer trimestre. (8)

El estudio desarrollado por Gibbone y colaboradores (9) es el más grande en realizar fenotipado cardiovascular detallado y medición de todos los biomarcadores potencialmente útiles de la preeclampsia en una cohorte no seleccionada de mujeres embarazadas que asistían a una visita de rutina al hospital en la gestación intermedia. Se obtuvo la historia clínica de la gestante, se les midió la presión arterial media, y se evaluaron las funciones sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI) mediante ecocardiografía estándar e imágenes de speckle tracking. Se midió el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y el factor de crecimiento placentario sérico y la tirosina quinasa-1 soluble similar a fms. En los embarazos que desarrollan preeclampsia, hay una mayor impedancia al flujo en las arterias uterinas reflejada en un alto índice de pulsatilidad (UtA-PI), aumento de la concentración materna circulante de la tirosina quinasa 1 soluble antiangiogénica similar a fms (sFLT-1) y reducción de la concentración sérica del factor de crecimiento placentario proangiogénico (PlGF). (10-11) Múltiples

¹ Cardióloga clínica. Miembro titular Sociedad Peruana de Cardiología. Miembro ACC – Miembro ESC. Directora del Consejo de Cardiopatías de la Mujer SIAC - SSC

² Cardióloga especialista en Ecocardiografía. Miembro Sociedad Colombiana de Cardiología. Miembro de la Sociedad Colombiana de Medicina Interna. Presidenta del Capítulo de Cardiología en la Mujer de la Sociedad Colombiana de Cardiología

estudios demostraron que, en el desarrollo de preeclampsia, participan factores antiangiogénicos, como la forma soluble de la fms-semejante a la tirosina quinasa (Flt-1s) y la endoglina soluble (Engs). Ambos factores inhiben la producción y propiedades proangiogénicas del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) y del factor de crecimiento placentario (PIGF), necesarios para el desarrollo vascular normal de la placenta y las adaptaciones vasculares fisiológicas del embarazo. Cantidades exageradas de Flt-1s y Engs se producen en la placenta disfuncional y se liberan en la circulación materna, pudiéndose detectar semanas antes que la enfermedad sea diagnosticada clínicamente. (12)

El objetivo de los investigadores fue evaluar si los índices cardíacos (como el aumento en la masa ventricular izquierda y las presiones de llenado evaluados por ecocardiografía) pueden predecir la preeclampsia inminente a mitad de la gestación y si la adición de estos parámetros contribuiría al valor predictivo del modelo de riesgo individualizado SPREE (programa de cribado para la preeclampsia). Recordemos que el modelo SPREE desarrollado por los autores (13) permite la detección temprana de la preeclampsia incorporando tanto biomarcadores séricos como ecografías de las arterias uterinas en el primer trimestre. El nuevo método de cribado evaluado en SPREE incluyó no solo las características de la madre y del historial médico del ya conocido método estándar, sino también la medición de diferentes combinaciones de la presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI), el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) y las concentraciones en suero de la proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).

A través de trabajos previos se documentó también que las mujeres destinadas a desarrollar preeclampsia experimentan un aumento en la masa ventricular izquierda y las presiones de llenado identificadas en la gestación tardía. Otros investigadores investigaron grupos más seleccionados, como aquellos con UtA-PI anormal (9) en la mitad de la gestación e informaron disfunción diastólica leve del VI y aumento de la masa del VI, principalmente en mujeres que posteriormente desarrollaron preeclampsia temprana (antes de la semana 37).

Los objetivos de este estudio prospectivo fueron:

- 1) describir el perfil CV de una gran población no seleccionada de mujeres que asistieron a una clínica para su ecografía fetal de rutina en la mitad de la gestación e identificar diferencias entre las que desarrollan preeclampsia (prematura o a término) y aquellas con embarazo sin complicaciones;
- 2) determinar la relación entre los índices cardiovasculares y los biomarcadores de perfusión y función placentaria;
- 3) establecer si la evaluación cardíaca de rutina en la mitad de la gestación puede contribuir a la predicción

de la EP más allá de los biomarcadores establecidos de PAM, UtA-PI, PIGF y sFLT-1.

RESULTADOS

En 4.795 embarazos, 126 (2,6%) desarrollaron preeclampsia. Después del análisis multivariable, la resistencia vascular periférica fue significativamente mayor y la tensión sistólica longitudinal global del VI, la fracción de eyección, el gasto cardíaco y el área auricular izquierda fueron ligeramente más bajos en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con las que no lo hicieron. Hubo una asociación débil entre los índices CV maternos y los biomarcadores de perfusión y función placentaria. Los índices cardíacos no mejoraron el rendimiento del cribado de preeclampsia además de los factores de riesgo maternos, la PAM y los biomarcadores de perfusión y función placentaria.

CONCLUSIÓN

La evaluación cardíaca de rutina en la mitad de la gestación (alrededor de 20 semanas) no pudo mejorar el rendimiento de la detección de la preeclampsia lograda por biomarcadores establecidos.

Las mujeres que desarrollan preeclampsia tienen un aumento en la resistencia vascular periférica y una reducción leve en su función sistólica del VI mucho antes del inicio de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Sin embargo, los índices cardíacos no mejoran el rendimiento del cribado de preeclampsia; por lo tanto, no se recomienda actualmente la ecocardiografía en la mitad de la gestación como herramienta de detección para el desarrollo posterior de preeclampsia. (9)

Los factores placentarios se asociaron fuertemente con el desarrollo de preeclampsia, mientras que estos no se asociaron con índices cardíacos.

La conclusión actual de la no correlación entre los índices cardiovasculares y los marcadores de perfusión o isquemia placentaria indicarían que los cambios en la función cardíaca materna no operan a través de la placenta para promover el desarrollo de preeclampsia y podría apoyar la teoría de que la preeclampsia es un estado de enfermedad vascular predeterminado, ya sea codificado en la composición genética o derivado de una injuria del útero sostenido por la propia madre, en lugar de por implantación trofoblástica anormal.

Las mediciones cardíacas se realizaron a mediados del embarazo; por lo tanto, sigue siendo desconocido si el embarazo potencialmente daña el sistema CV o simplemente expone una disfunción cardíaca preexistente.

La preeclampsia sigue siendo una enfermedad con mecanismos moleculares y fisiopatológicos incompletamente entendidos, aunque es probable que la causa sea

una combinación e interacción entre factores maternos y placentarios.

Hallar un modelo predictivo para la prevención de la preeclampsia sigue siendo un desafío primordial para

poder estratificar y dirigir la terapia a las mujeres con mayor riesgo y así mejorar los resultados de este síndrome y poder dar asesoramiento a mujeres más jóvenes, antes de la aparición de los factores de riesgo convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nisha I Parikh, Juan M González, Cheryl A M Anderson, Suzanne E Judd, Kathryn M Rexrode, Mark A Hlatky, Erica P Gunderson, Jennifer J Stuart, Dhananjay Vaidya, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the stroke Council. Adverse Pregnancy Outcomes and Cardiovascular Disease Risk: Unique Opportunities for Cardiovascular Disease Prevention in Women: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulación*. 2021;143:e902-e916
2. Colaboración de la Organización Mundial de la Salud. Atención posparto de la madre y el recién nacido: una guía práctica 1998. Departamento de Salud Reproductiva e Investigación, OMS. (consultado en febrero de 2006). www.who.int/reproductivehealth/publications/msm_98_3/msm_98_3_2.html
3. Colaboración de la Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo: hacer que cada madre y cada niño cuenten. 2005. Departamento de Salud Reproductiva e Investigación, OMS. (consultado en agosto de 2006). www.who.int/whr/2005/en/index.html
4. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita AT, Oparil S. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1690-1702.
5. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: un trastorno de las células endoteliales. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161 :1200-4.
6. Villar J, Carroli G. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:921-931
7. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, Babu A, Kotronias RA, Rushton C, Zaman A, Fryer AA, Kadam U, Chew-Graham CA, Mamas MA. Preeclampsia and Future Cardiovascular Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017 Feb;10(2):e003497.
8. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):585.e1- 585.e5.
9. Gibbone E, Huluta I, Wright A, Nicolaidis KH, Charakida M. Maternal cardiac function at mid-gestation and development of preeclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(1):52-62.
10. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaidis KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19-24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:619.e1-619.e1
11. Litwinska M, Litwinska E, Astudillo A, Syngelaki A, Wright A, Nicolaidis KH. Stratification of pregnancy care based on risk of pre-eclampsia derived from biophysical and biochemical markers at 19-24 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(3):360-368
12. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res*. 2019; 124:1094-1112.
13. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):743-750.