

## Original breve

# Índice hiperbárico en la prevención primaria de las complicaciones hipertensivas del embarazo de alto riesgo

Alfonso Otero González<sup>a,\*</sup>, Silvia Uribe Moya<sup>b</sup>, Ivan Gilberto Arenas Moncaleano<sup>b</sup>,  
María Paz Borrajo Prol<sup>b</sup>, María Jesús García García<sup>b</sup> y Luis López Sánchez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Centro Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Centro Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

<sup>c</sup> Documentación Clínica, Centro Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 23 de diciembre de 2014

Aceptado el 15 de abril de 2015

On-line el 5 de noviembre de 2015

*Palabras clave:*

Embarazo

Índice hiperbárico

Hipertensión

## RESUMEN

**Introducción** La preeclampsia (PE) es una importante causa de morbimortalidad fetal, que en el mundo occidental afecta al 2-7% de los embarazos y es responsable de 50.000 muertes anuales. La detección precoz es prioritaria, ya que puede cambiar su curso clínico, pero no se dispone de biomarcadores ni métodos instrumentales de alta sensibilidad y especificidad, solamente el índice hiperbárico tiene una sensibilidad y una especificidad del 99% para la identificación precoz de las gestantes en riesgo de desarrollo de PE, pero está escasamente difundido.

**Objetivo:** Valorar la utilidad del índice hiperbárico en la prevención primaria de las complicaciones hipertensivas del embarazo en un área sanitaria.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado entre los embarazos habidos en nuestra área durante el periodo 2007-2012 (N = 11.784). El diagnóstico se estableció mediante el índice hiperbárico y las gestantes en riesgo fueron tratadas con AAS nocturno.

**Resultados:** En las gestantes remitidas a consulta de Nefrología (38,2%), diagnosticadas de alto riesgo de PE y tratadas con AAS 100 mg nocturno (desde la semana 17) se redujo la incidencia de episodios de PE un 96,94%.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Hyperbaric index in the primary prevention of hypertensive complications in high-risk pregnancy

## ABSTRACT

**Introduction:** Preeclampsia (PE) is a major cause of fetal morbidity and mortality. In the Western World, PE affects 2-7% of pregnancies and is responsible for 50,000 deaths annually. Early detection is a priority as it can change the clinical course, but there are no biomarkers or instrumental methods with high sensitivity and specificity. Only the hyperbaric index

*Keywords:*

Pregnancy

Hyperbaric index

Hypertension

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alfonso.otero.gonzalez@sergas.es](mailto:alfonso.otero.gonzalez@sergas.es) (A. Otero González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.001>

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

has a sensitivity and specificity of 99% for early identification of pregnant women at risk of developing PE, but its use is not widespread.

**Objective:** To assess the usefulness of the hyperbaric index in the primary prevention of hypertensive pregnancy complications in a public healthcare area.

**Material and methods:** This is a retrospective study of pregnancies that occurred in our area during the period 2007-2012 (N = 11,784). The diagnosis was established by the hyperbaric index and pregnant women at risk were treated with ASA at night.

**Results:** In pregnant patients referred to the nephrology clinic (38.2%), diagnosed as high-risk for PE, and treated with 100 mg ASA/night (from week 17), the incidence of PE episodes was reduced by 96.94%

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es la complicación médica más habitual del embarazo, y la preeclampsia (PE) es una importante causa de morbimortalidad fetal (bajo peso al nacer, o prematuridad), pudiendo variar las complicaciones maternas desde el fracaso renal agudo, el síndrome de HELLP, el fallo hepático o el edema cerebral, hasta convulsiones o muerte<sup>1</sup>. La PE en el mundo occidental afecta al 2-7% de todos los embarazos, y el fenómeno patogénico básico es la disfunción endotelial condicionada por un «desequilibrio» de factores angiogénicos que producen anomalías de la placentación e isquemia placentaria. No es un proceso limitado que se resuelve con el parto, ya que la disfunción endotelial puede persistir y convertirse en un factor de riesgo cardiovascular futuro<sup>2</sup>.

El objetivo, por tanto, es el diagnóstico precoz de la PE, pero los factores angiogénicos no tienen la sensibilidad y la especificidad necesarias para su uso en la clínica diaria<sup>3,4</sup>. Tampoco la hiperuricemia, aunque algunos autores la relacionaron con la severidad y la precocidad de la PE; 2 recientes revisiones sistemáticas concluyen no solo que no existe evidencia suficiente que correlacione la hiperuricemia con la PE<sup>5</sup>, sino que además el ácido úrico en un pobre predictor de las complicaciones materno-fetales<sup>6</sup>. En nuestra experiencia, y utilizando el índice hiperbárico (IHB) como «gold standard», factores de riesgo como ser primigesta añosa, el uso de anticonceptivos orales o tener antecedentes familiares de HTA son predictivos de PE<sup>7</sup>.

Entre los métodos «instrumentales», los expertos no recomiendan el ecodoppler de arteria uterina<sup>8</sup>, pero el IHB o área de exceso de presión arterial (PA) por encima del límite superior del intervalo de tolerancia tiene una sensibilidad y una especificidad del 99% para la identificación precoz de las gestantes en riesgo de desarrollo de PE<sup>9</sup>; solamente la determinación de serpina1 por proteómica urinaria<sup>10</sup> o la evaluación de podocituria tienen una sensibilidad y una especificidad del 100%<sup>11</sup>. Una vez detectada, la administración precoz y nocturna de AAS<sup>12</sup> y vitamina D reduce de forma significativa su riesgo<sup>13</sup>.

En conclusión, el diagnóstico se establece, además de mediante los factores de riesgo convencionales, con un IHB > 12, y la prevención primaria es con AAS a dosis altas, entre 100-300 mg, nocturno, y antes de la semana 17 reduce

de forma significativa el riesgo de las complicaciones hipertensivas del embarazo.

Valorar la utilidad del IHB en la prevención primaria del desarrollo de PE en nuestra área sanitaria.

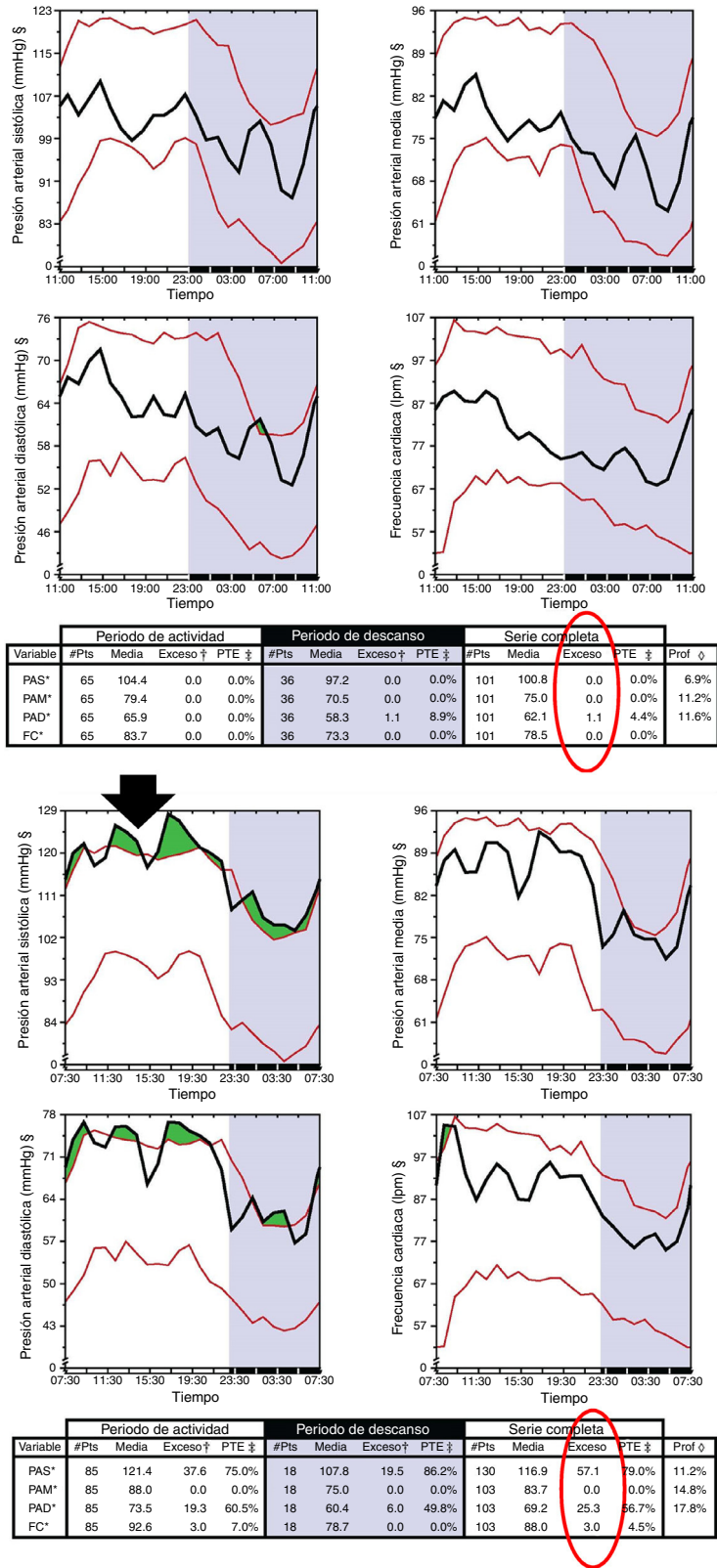
## Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado entre los embarazos seguidos en nuestra área durante el periodo 2007-2012 (N = 11.784). Se revisó la incidencia de PE en la población gestante de las consultas de alto riesgo (AR) y «no AR» de los 3 hospitales del área (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense [CHUOU]), Hospital Comarcal [HC] de Verín y HC de Valdeorras) y entre aquellas gestantes que fueron derivadas por AR a la Consulta de Nefrología (CN). A las gestantes remitidas a la CN (antes de la semana 17 de gestación) se les realizó una monitorización ambulatoria de la PA de 48 h mediante monitor Spacelab 92007. Se consideró el IHB > 12 como marcador de riesgo de PE (fig. 1), y las gestantes con IHB patológico fueron tratadas con AAS 100 mg nocturno y suplementos de vitamina D si existía deficiencia. Estas gestantes fueron seguidas durante todo el embarazo en la CN.

Se consideró gestantes de AR a las que cumplían alguno de los criterios siguientes: primigesta añosa, obesidad mórbida, PE previa, diabetes mellitus, HTA, enfermedad sistémica (LED, síndrome antifosfolípido), cardiopatía, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, tabaquismo, embarazo gemelar o uso de anticonceptivos orales.

## Resultados

El número total de partos durante el periodo 2005-2012 fue de 11.784 (fig. 2), de los cuales el 85,20% corresponden al CHUOU, el 7,82% al HC de Valdeorras y el 6,91% al HC de Verín, y la media de edad de las gestantes osciló entre 30 y 31,63 años (fig. 2). La derivación desde la consulta de Obstetricia a sus consultas de AR fue excepcional en los centros comarcales: 0,4% en el HC de Valdeorras y 1,70% en el HC de Verín, mientras que en el CHUOU el porcentaje de derivación fue de un 14,28%. De estas gestantes, fueron remitidas a la CN solamente el 34,93%, y de ellas, el 61,8% tenían un IHB > 12; en el 32,8%, el IHB fue normal.



**Figura 1 – A) MAPA normal. Área de exceso (en círculo rojo) menor de 12. B) MAPA patológica. Área de exceso (círculo rojo) mayor de 12; la flecha señala el «área de exceso»: IHB sobre un umbral de presión arterial normal para la gestante.**

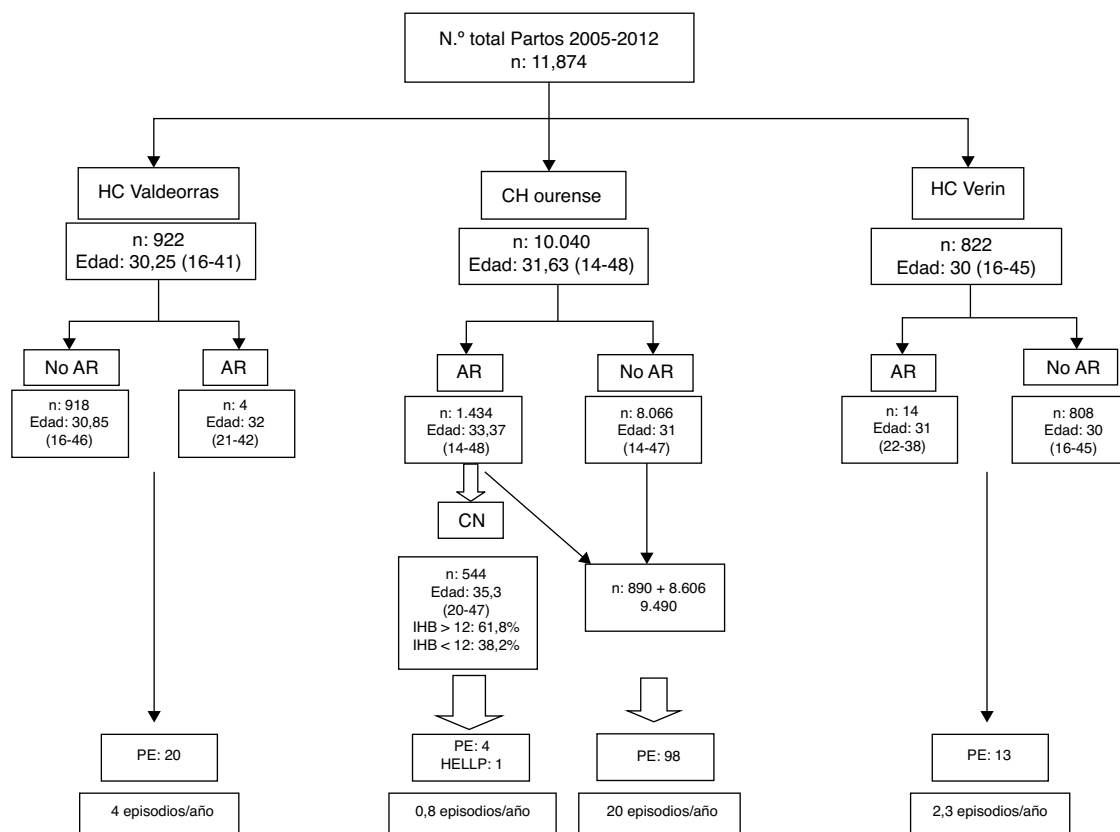


Figura 2 – Total de partos durante el periodo 2005-2012.

La incidencia de PE fue de 4 episodios/año en el HC de Valdeorras y 2,3 episodios/año en el HC de Verín. En el CHUOU, entre las gestantes «no remitidas» a la CN, la tasa de PE fue de 20 episodios/año, mientras que entre aquellas que fueron atendidas en la CN, la incidencia de PE fue de 0,8 episodios/año, que corresponden a 4 gestantes, 2 de ellas con LED, la tercera era intolerante a AAS y la cuarta desarrolló un síndrome de HELLP.

## Discusión

La PE es un síndrome definido por HTA y proteinuria después de la semana 20 de gestación, en embarazadas previamente sin HTA ni proteinuria, y en el mundo occidental afecta al 2-7% de todos los embarazos, aunque en otras áreas geográficas esta cifra se puede triplicar<sup>14</sup>. La mortalidad es del 10-15%, y aproximadamente es responsable de 50.000 muertes anuales, por lo que su detección precoz es prioritaria y podría cambiar su curso clínico.

El mecanismo básico es un defecto de implantación de la placenta. En el embarazo normal, el citotrofoblasto suprarregula la expresión de metaloproteinasas, promoviendo la transformación de epitelio en endotelio, y este proceso está controlado por el factor de crecimiento vascular (VEGF), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la angiopoyetina.

En la PE, sFlt-1, factor circulante antiangiogénico, está incrementado en la placenta y en el suero, se adhiere al PIGF y

al VEGF e inhibe la interacción con sus receptores endoteliales (Flt1); en consecuencia, también se activa NOSe y se produce estrés oxidativo e isquemia placentaria. En la PE se comienza a elevar entre las semanas 9 y 11, y PIGF descendiendo durante ese mismo periodo, antes del inicio de la PE<sup>15</sup>.

Otros factores implicados en el desarrollo de PE, además de la angiopoyetina<sup>16</sup>, son las bajas tasas de oxígeno, la resistencia a la insulina<sup>17</sup> y la deficiencia de vitamina D. Esta regula el VEGF<sup>18</sup>, y en la PE, la deficiencia-insuficiencia de vitamina D contribuye a la disfunción endotelial y al desarrollo de HTA. Finalmente, las anomalías de la placenta en la madre condicionan, entre otros problemas, el aumento de las resistencias periféricas debido a la acción de anticuerpos agonistas de AT1<sup>19</sup> y a la elevada tasa de endoglina, correceptor de TGF B1 y TGF B3, que actúa como una potente proteína antiangiogénica, «secuestrando» el PIGF y el VEGF.

Paradójicamente ninguno de estos factores tienen la sensibilidad-especificidad y disponibilidad necesaria para su aplicación clínica<sup>3</sup> en el diagnóstico precoz de la PE, como tampoco los factores de riesgo vascular convencionales<sup>5,6</sup> o los métodos instrumentales<sup>8</sup>, excepto la PA. Clásicamente se consideraba que la PA en etapas precoces del embarazo podría servir de detección de PE, pero la mayor aproximación era cuando la PA media superaba los 90 mmHg, pero su valor predictivo era bajo<sup>20</sup>. Estos pobres resultados de la medida estática de la PA eran consecuencia de utilizar el umbral que define la HTA esencial. Es bien conocido que el patrón de PA en mujeres con PE o HTA es diferente y predecible; así, las

diferencias de PA entre una embarazada normotensa y una embarazada con complicaciones (PE o HTA gestacional) son detectadas desde el primer trimestre con diferencias significativas en el MESOR circadiano de PA sistólica (12 mmHg) y diastólica (7 mmHg). Por tanto, la «cuantificación» del «exceso» del umbral de PA o IHB, con una sensibilidad-especificidad del 99%, nos permite detectar a aquellas gestantes en riesgo de desarrollar PE<sup>9</sup>.

En nuestra serie, el IHB fue patológico en el 61,9% de las gestantes remitidas desde AR, mientras que el 38,2% fue normal, lo cual indica que el IHB discrimina más que los criterios de AR convencionales<sup>9</sup>. Se identificó «precozmente» a las gestantes en riesgo elevado de PE, y con tratamiento, se redujo su incidencia de 26,3 a 0,8 episodios/año, principalmente en el CHUOU, del que recibimos al 34% de las gestantes de AR. De los 2 HC no recibimos ninguna gestante de AR, y mantuvieron una tasa de PE similar a la de las áreas donde no existe prevención primaria<sup>14</sup>. Los protocolos son comunes y posiblemente esta situación sea consecuencia de la «inercia clínica».

Como consecuencia del daño isquémico placentario en la PE, se produce una activación de las plaquetas y del sistema de coagulación que induce un desbalance entre la síntesis de prostaciclina y la de tromboxano A2. En función de ello surgieron múltiples estudios para valorar la utilidad de los agentes antiagregantes en la prevención primaria de la PE, pero los primeros resultados fueron desalentadores<sup>21-23</sup>, aunque un informe de revisión<sup>24</sup> muestra cómo el uso de antiplaquetarios reduce el riesgo de PE un 17%. Todos estos estudios tienen un problema metodológico: la dosis de AAS y el momento de su administración. Diferentes estudios demostraron que las dosis de 100-150 mg/dl de AAS son eficaces en comparación con dosis más bajas (50 a 80 mg/dl)<sup>25</sup> y que se debe administrar antes de la semana 17 y por la noche<sup>12</sup>, habida cuenta de que la inhibición de la síntesis de tromboxano A2 por AAS es dependiente de la dosis y administrada por la noche. En consecuencia, todas las gestantes remitidas a CN (34,92%) y con un IHB > 12 (61,8%) (fig. 2) fueron tratadas con AAS 100 mg nocturno durante todo el embarazo, y la incidencia de episodios de PE se redujo un 96,94%.

En conclusión, la colaboración de la CN en la prevención primaria de las complicaciones de la HTA del embarazo y a través de la metodología diagnóstica de IHB es altamente eficiente, por lo que debería ser una prestación asistencial rutinaria entre las consultas de embarazo de AR y Nefrología.

## Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension*. 2003;41:437-45.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: Systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974.
- Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, Schielen PC. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv*. 2011;66:225-39.
- Akolekar R, de Cruz J, Foidart JM, Munaut C, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble fms-like tyrosine kinase-1 and free vascular endothelial growth factor at 11 to 13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2010;30:191-7.
- Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA, Mol BW, Khan KS, ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:519-25.
- Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS, Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG*. 2006;113:369-78.
- Borrajo M, Santos Nores J, Novoa Fernandez E, Blanco Garcia M, Conde Rivera O, Blanco S, et al. Factores de riesgo como predictores de preeclampsia/eclampsia en embarazadas con índice hiperbárico patológico. XXXVIII Congreso Nacional de la SEN Donostia Octubre 2008. *Nefrología*. 2008;28 Supl 4:17.
- Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:383-12.
- Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR, Silva I, Ucieda R, et al. Blood pressure excess for the early identification of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 1998;31:83-8.
- Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, Harris N, Sasson IE, Bernstein IM, et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199, 551.e1-551.e16.
- Craici IM, Wagner SJ, Bailey KR, Fitz-Gibbon PD, Wood-Wentz CM, Turner ST, et al. Podocyturia predates proteinuria and clinical features of preeclampsia: Longitudinal prospective study. *Hypertension*. 2013;61.
- Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M, Mojón A, Silva I, Ucieda R, et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. *Hypertension*. 1997;30:589-95.
- Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3517-22.
- Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran AP, et al. Eclampsia and pre-eclampsia a health problema for 2000 years. En *Pre-eclampsia* Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J, eds. London, RCOG press; 2003. p. 189-207.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350:672-83.
- Burton GJ, Charnock-Jones DS, Jauniaux E. Regulation of vascular growth and function in the human placenta. *Reproduction*. 2009;138:895-902.
- Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalakis S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;264: 182-5.
- Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*. 2006;75:816-22.
- Xia Y, Zhou CC, Ramin SM, Kellens RE. Angiotensin receptors, autoimmunity, and preeclampsia. *J Immunol*. 2007;179:3391-5.

20. Page EW, Christianson R. The impact of mean arterial pressure in the middle trimester upon the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;125:740-6.
21. Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy Collaborative Group. CLASP: A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet.* 1994;343:619-29.
22. Caritis S, Sibai BM, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Engl J Med.* 1998;338:701-5.
23. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, on behalf of the PARIS Collaborative Group. Antiplatelets agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791-8.
24. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;18. CD000492.
25. Leitich H, Egarter C, Husslein P, Kaidler A, Schemper M. A meta-analysis of low dose aspirin for the prevention of intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol.* 1997;104:450-9.