



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2022
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión sistemática sobre predicción del
riesgo de preeclampsia en pacientes con
hipertensión gestacional**

**Systematic review on prediction of the risk
of preeclampsia in patients with gestational
hypertension**

Alumno:

Lourrane Matos Teixeira

Lourrane.MatosTeixeira@Alumnos.uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Jose Postorivo Nauman

Jose.postorivonauman@uai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática sobre predicción del riesgo de preeclampsia en pacientes con hipertensión gestacional

Systematic review on prediction of the risk of preeclampsia in patients with gestational hypertension

Autores: Matos Teixeira L , Postorivo Nauman J.

Resumen

Introducción: La hipertensión gestacional es un problema de salud muy frecuente, afectando 1 de cada 10 embarazadas alrededor del mundo. En la preeclampsia además de existir una hipertensión gestacional, se agregan proteinuria y edemas. Surge la necesidad de evaluar mejores aproximaciones diagnósticas que permitan una detección más temprana o una previsión del riesgo potencial a padecer dicha patología. **Material y métodos:** Este trabajo de investigación es una revisión sistemática, de carácter cualitativa para responder la pregunta de investigación planteada: ¿Puede la predicción del riesgo de preeclampsia, en pacientes con hipertensión gestacional, contribuir a un diagnóstico precoz, en comparación a metodologías habituales? **Resultados:** Factores de riesgo para preeclampsia: Haber tenido preeclampsia previa, edad materna mayor de 40 años durante la gestación, enfermedad crónica de base (hipertensión, lupus sistémico, insuficiencia renal crónica o diabetes), fecundación asistida, nuliparidad, embarazo múltiple e IMC mayor de 30. Factores protectores para preeclampsia: Suplemento de calcio durante gestación, dosis de aspirina >150mg día y suplemento de vitamina B (ácido fólico B9) sólo en casos de riesgo leve a moderado. **Conclusión:** Una vez establecida la predicción de preeclampsia, en base al riesgo potencial, el médico podría tomar medidas profilácticas, aumentar la cantidad de controles prenatales e incluso reducir el riesgo en pacientes que buscan un embarazo.

Palabras Clave: "Pre-Eclampsia/prevention and control"[Mesh] ; Hypertension, Pregnancy-Induced/diagnosis[MeSH Terms] ; "Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control[MeSH Terms]" ; "Risk Factors"[Mesh] ; "Pregnancy"[Mesh].

Abstract

Background: Gestational hypertension is a very common health problem, affecting 1 in 10 pregnant women around the world. In preeclampsia, in addition to gestational hypertension, proteinuria and edema are added. The need arises to evaluate better diagnostic approaches that allow earlier detection or forecasting of the potential risk of suffering from said pathology. **Material and methods:** This research work is a systematic, qualitative review to answer the research question posed: Can the prediction of the risk of preeclampsia, in patients with gestational hypertension, contribute to an early diagnosis, compared to usual methodologies? **Results:** Risk factors for preeclampsia: Having had previous preeclampsia, maternal age over 40 years during pregnancy, chronic underlying disease (hypertension, systemic lupus, chronic kidney failure or diabetes), assisted fertilization, nulliparity, multiple pregnancy and higher BMI. of 30. Protective factors for preeclampsia: Calcium supplement during pregnancy, aspirin dose >150mg per day and vitamin B supplement (folic acid B9) only in cases of mild to moderate risk. **Conclusion:** Once the prediction of preeclampsia is established, based on the potential risk, the doctor could take prophylactic measures, increase the number of prenatal controls and even reduce the risk in patients seeking pregnancy.

Keywords: "Pre-Eclampsia/prevention and control"[Mesh] ; Hypertension, Pregnancy-Induced/diagnosis[MeSH Terms] ; "Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control[MeSH Terms]" ; "Risk Factors"[Mesh] ; "Pregnancy"[Mesh].

INTRODUCCIÓN

La hipertensión gestacional es un problema de salud muy frecuente, afectando 1 de cada 10 embarazadas alrededor del mundo (1). Esto significa tensión arterial alta (por encima de 140/90), en un promedio de 3 tomas en 3 citas y después de la semana 20 de embarazo (2da mitad), puede presentarse sin otros síntomas y ser inocua tanto para el bebé como para la gestante en caso de remitir luego de 12 semanas del parto, sin embargo, también puede progresar y convertirse en una preeclampsia que es la principal complicación de la hipertensión gestacional y también es la mayor causa de mortalidad y morbilidades maternas y perinatales (2)(3)(4)(5)(6).

En la preeclampsia además de existir una hipertensión gestacional, se agrega proteinuria (proteínas en orina) y edemas. Para favorecer un diagnóstico precoz, resulta importante el control de la tensión arterial y de la orina en cada consulta prenatal. También es posible medir el riesgo de preeclampsia basado en el historial materno, pero esto tiene predictividad limitada, ya que no es aplicable a gestantes nulíparas (3).

Existen entonces, numerosas condiciones y factores de riesgo que pueden incrementar el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo, entre ellos: Preexistencia de hipertensión, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 1, y antecedentes de preeclampsia (4).

La preeclampsia puede progresar a formas más severas como eclampsia o síndrome HELLP, que pueden resultar letales tanto para el feto como para la gestante. Motivo por el cual resulta importante un adecuado diagnóstico y control de esta patología.

Como fue mencionado antes, frecuentemente se utilizan las mediciones de tensión arterial y análisis de orina como parámetros clínicos para la detección de preeclampsia, sin embargo, son parámetros no específicos y pobres ya que pueden estar sujetos a errores del observador y que carecen de especificidad (5). Por eso, el análisis de orina de 24hs continúa siendo el "Patrón Oro" para cuantificar proteinuria, pero ello frecuentemente requiere internación (4).

Muchas guías de práctica clínica recomiendan el uso de aspirina como prevención de preeclampsia en mujeres con alto riesgo, pero según un estudio (7), estas guías no describen claramente el criterio utilizado para clasificar y definir el riesgo y también aclara que no se encuentran beneficios en gestantes sanas o "de bajo riesgo". Por ende, dicho estudio concluye que existen limitaciones y variabilidad del criterio utilizado para definir el riesgo de preeclampsia.

En una revisión sistemática publicada en el año 2015 (8), donde se evaluaron biomarcadores que permiten predecir preeclampsia, se concluyó que un screening temprano es muy efectivo en pacientes con alto riesgo, tales como pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ya que suelen presentar riesgo significativo de padecer preeclampsia. Sin embargo, dicho estudio contó con limitaciones en cuanto al número de estudios y casos analizados, con

pocos biomarcadores analizados, por lo que resulta insuficiente.

Tres estudios(9)(10)(11) coinciden en que niveles de vitamina D de 30ng/ml o más, por suplementación de vitamina D, se asocian a reducción del riesgo de preeclampsia, aunque la suplementación de vitamina D por sí sola no reduce la incidencia de esta patología.

Debido a que la preeclampsia es muy frecuente, se da en mujeres gestantes de todas las edades y etnias, y puede progresar resultando en complicaciones fatales, surge la necesidad de evaluar mejores aproximaciones diagnósticas que permitan una detección más temprana o una previsión del riesgo potencial a padecer dicha patología. Por ello surge la motivación de recopilar y analizar información actualizada sobre el tema, con el objetivo de descubrir las diferencias entre controles prenatales habituales y previsión del riesgo a través de biomarcadores específicos o factores de riesgo que permitan diagnóstico precoz de preeclampsia.

En Argentina, existe un proyecto de ley del año 2018, donde se pide instituir el día 22 de mayo como "Día nacional de concientización sobre preeclampsia", esto debido a que según la Organización Mundial de la Salud se estima que la incidencia de preeclampsia es 7 veces mayor en países en desarrollo sobre los desarrollados (2,8% vs 0,4%). En Argentina la tasa de mortalidad materna es del 3,9 cada 10 mil nacidos vivos, siendo la hipertensión responsable del 15,2%. Con una prevalencia que oscila entre 1,8 y 16,7% y etiología aún desconocida (12).

En un estudio argentino (13) que registró 249 enfermas de preeclampsia grave o eclampsia, donde se realizó medición de prevalencia de diversas formas clínicas, se concluye que el cumplimiento de controles prenatales contribuye al diagnóstico precoz de la enfermedad, reduciendo aparición de complicaciones y evitando secuelas.

Gráfico 1

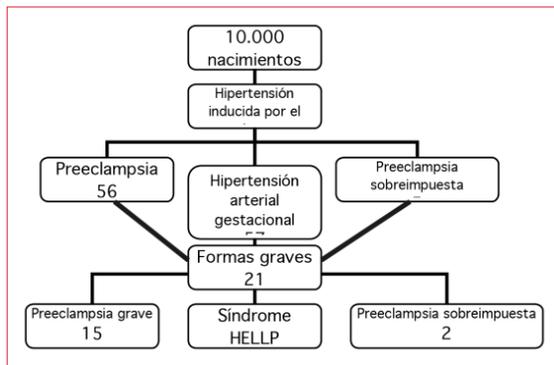


Figura 1. Prevalencia de las diversas formas clínicas de la hipertensión inducida por el embarazo en nuestra población. Expresada en valores absolutos por cada 10.000 nacimientos.

Fuente: Malvino ER. Morbimortalidad por preeclampsia grave. Experiencia de 20 años en una Unidad de Cuidados Intensivos. 2013. (13)

La pregunta de investigación fue: ¿Puede la predicción del riesgo de preeclampsia, en pacientes con hipertensión gestacional, contribuir a un diagnóstico precoz, en comparación a metodologías habituales?

El principal objetivo de este estudio es consolidar, a través de la evidencia científica disponible, los últimos avances en cuanto al diagnóstico precoz de preeclampsia a través de biomarcadores específicos y factores de riesgo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo de investigación es una revisión sistemática, de carácter cualitativa para responder la pregunta de investigación planteada. La población de estudio estuvo compuesta por artículos científicos seleccionados a través de la estrategia de búsqueda planteada que será explicada nuevamente en la versión final de este trabajo. Se utilizaron terminologías MeSH en la base de PubMed, con operadores booleanos y filtros siguiendo los criterios de inclusión y exclusión explicados a continuación.

Criterios de inclusión

- Estudios prospectivos y retrospectivos.
- Reportes de casos.
- Revisiones sistemáticas.
- Artículos relacionados específicamente a factores de riesgo o factores protectores de preeclampsia.

Criterios de exclusión

- Investigaciones no humanas.
- Artículos no relacionados a la pregunta de investigación.
- Artículos que presenten poca confiabilidad.

El estudio fue desarrollado en el ámbito de la Universidad Abierta Interamericana y para la selección de artículos se siguió la siguiente estrategia de búsqueda:

El día 4/04/2022 se utilizó la base de PubMed, utilizando terminología MeSH con operadores booleanos. La primera búsqueda realizada fue: "Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control"[MeSH Terms], con lo que se obtuvieron 2269 resultados. Al aplicar filtro de publicaciones de los últimos 10 años, los resultados se redujeron a 986. Luego se buscó (Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control[MeSH Terms]) AND (Hypertension, Pregnancy-Induced/diagnosis[MeSH Terms]), con 354 resultados y, tras aplicar el filtro de publicaciones de los últimos 10 años, se redujo a 189. Finalmente, tras aplicar el filtro "Systematic review", se obtuvieron 10 resultados.

Luego se realizó una segunda búsqueda el día 1/05/2022, también en PubMed, utilizando las siguientes terminologías MeSH con operador booleano "AND": "Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control[MeSH Terms]" AND "risk factors[MeSH Terms]", con filtros: Case Reports, Meta-Analysis, Randomized

Controlled Trial, Systematic Review, in the last 10 years, obteniendo 51 resultados.

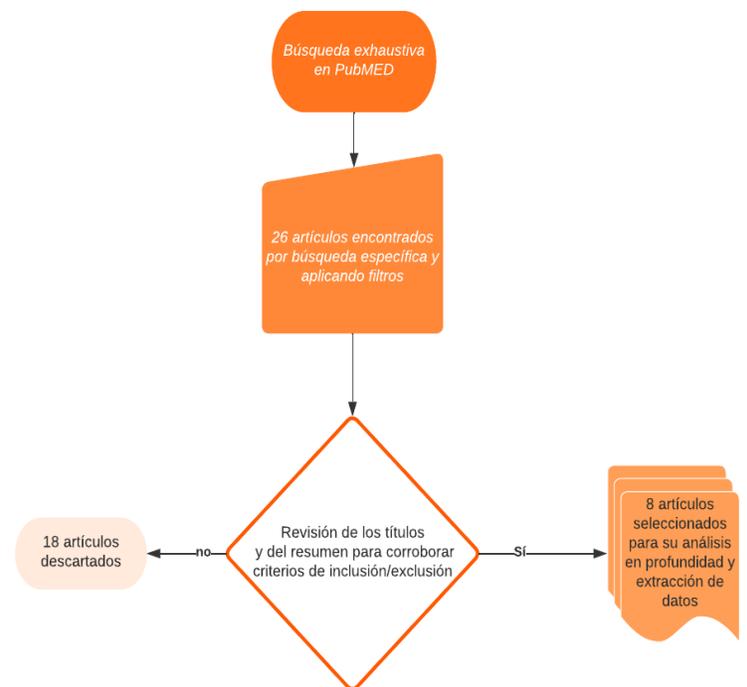
Con objeto de realizar un filtro al total de artículos que entrarían a revisión se realizó la siguiente y última búsqueda:

(risk factors[MeSH Terms]) AND (Hypertension, Pregnancy-Induced/prevention and control[MeSH Terms])
Filters applied: Free full text, Case Reports, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda aplicada permitió identificar 26 resultados relevantes, de los cuales 8 fueron seleccionados para ser analizados en esta revisión.

En el siguiente diagrama de flujo se esquematiza la estrategia de búsqueda utilizada:



Fuente: Autor 2022.

De los artículos analizados se desprende la Tabla 1 del anexo, donde se exponen tanto los factores de riesgo como los factores protectores reportados.

Factores de riesgo para preeclampsia: Haber tenido preeclampsia previa, edad materna mayor de 40 años durante la gestación, enfermedad crónica de base (hipertensión, lupus sistémico, insuficiencia renal crónica o diabetes), fecundación asistida, nuliparidad, embarazo múltiple e IMC mayor de 30.

Factores protectores para preeclampsia: Suplemento de calcio durante gestación, dosis de aspirina >150mg día y suplemento de vitamina B (ácido fólico B9) sólo en casos de riesgo leve a moderado.

DISCUSIÓN

En esta revisión se analizaron artículos de forma cualitativa con el fin de identificar los factores de riesgo asociados a preeclampsia y poder así brindar una aproximación para la predicción diagnóstica de la enfermedad. Esto puede contribuir a un diagnóstico precoz. También se incluyeron los factores protectores reportados, con el mismo fin de poder asociarlo a una predicción diagnóstica en pacientes que no cuentan con el beneficio de estos suplementos.

Los factores de riesgo identificados, expuestos en la **Tabla 1** del anexo, deberían siempre de ser tenidos en cuenta en los controles prenatales para establecer una puntuación clínica que permita brindar una predicción de preeclampsia, siendo criterios mayores: nuliparidad preeclampsia previa, enfermedad crónica de base (HTA, DBT, LES, IRC, trombofilia) e IMC >30, y criterios menores: fecundación asistida, embarazo múltiple y edad materna >40. Esto surge en base a lo observado en cuanto a la prevalencia de estos factores en los casos de preeclampsia. Para esto debería investigarse más en profundidad, a través de un estudio cuantitativo y poder así obtener estadificaciones que permitan establecer reafirmar la hipótesis expuesta anteriormente.

Dentro de los factores protectores se identificó que: el suplemento de vitamina B (B9, ácido fólico) de los 3 estudios que lo analizaron solo uno de ellos (17) fue concluyente para reducir la aparición de preeclampsia en pacientes con riesgo leve o moderado, mientras que los otros dos no demostraron reducción de la incidencia de preeclampsia. De igual manera sucede con el suplemento de Vitamina D, el estudio analizado no ha sido concluyente al respecto y no muestra una reducción de la incidencia de preeclampsia.

Sí existe reducción de aparición de preeclampsia al asociarse suplementación de Calcio, y esta suplementación puede reforzarse con Vit. D para favorecer su absorción (9).

En enfermedades crónicas de base tales como la trombofilia se vio una reducción de padecer preeclampsia al asociarse con la toma de aspirina mayor a 150mg diarios (14).

En conclusión: una vez establecida la predicción de preeclampsia, en base al riesgo potencial, el médico podría tomar medidas profilácticas tales como administrar aspirina en dosis mayores a 150mg, aumentar la cantidad de controles prenatales e incluso reducir el riesgo en pacientes que buscan un embarazo y ya poseen algún factor modificable como el IMC >30.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Debido a que el presente estudio se trató de una revisión sistemática, no se realizó intervención alguna. Los datos

fueron extraídos manual y debidamente referenciados. No existió beneficio ni tampoco incentivo económico por el desarrollo de la investigación. La motivación fue meramente académica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scott G, Gillon TE, Pels A, von Dadelszen P, Magee LA. Guidelines-similarities and dissimilarities: a systematic review of international clinical practice guidelines for pregnancy hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S1222-S1236. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.018. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32828743.
2. Wataganara T, Leetheeragul J, Pongprasobchai S, Sutantawibul A, Phatihattakorn C, Angsuwathana S. Prediction and prevention of pre-eclampsia in Asian subpopulation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 May;44(5):813-830. doi: 10.1111/jog.13599. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442407.
3. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, Chappell LC, Hooper R, Green M, Mol BW, Thilaganathan B, Thangaratinam S; IPPIC Network. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Jul;54(1):16-27. doi: 10.1002/uog.20117. PMID: 30267475.
4. Acestor N, Goett J, Lee A, Herrick TM, Engelbrecht SM, Harner-Jay CM, Howell BJ, Weigl BH. Towards biomarker-based tests that can facilitate decisions about prevention and management of preeclampsia in low-resource settings. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jan;54(1):17-27. doi: 10.1515/ccm-2015-0069. PMID: 25992513.
5. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, Gruslin A, Kyle P, Lee SK, Moore MP, Moutquin JM, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Russell JA, von Dadelszen P. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):447-62. doi: 10.1080/10641950701521742. PMID: 18066963.
6. Bernardes TP, Zwertbroek EF, Broekhuijsen K, Koopmans C, Boers K, Owens M, Thornton J, van Pampus MG, Scherjon SA, Wallace K, Langenveld J, van den Berg PP, Franssen MTM, Mol BWJ, Groen H. Delivery or expectant management for prevention of adverse maternal and neonatal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019 Apr;53(4):443-453. doi: 10.1002/uog.20224. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Dec;56(6):966. PMID: 30697855; PMCID: PMC6594064.
7. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753. doi:

10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.

8. Wotherspoon AC, Young IS, McCance DR, Holmes VA. Evaluation of biomarkers for the prediction of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *J Diabetes Complications*. 2016 Jul;30(5):958-66. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3. PMID: 26900097.

9. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Oct 18;9(10):1141. doi: 10.3390/nu9101141. PMID: 29057843; PMCID: PMC5691757.

10. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez AV, Lip GYH, Blaha MJ, Toth PP, Borghi C, Cicero AFG; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1742-1752. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.015. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31526611.

11. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parriz A, Iverson R, Macones G, Strunk RC, Bacharier LB, Zeiger R, Hollis BW, Handy DE, Sharma A, Laranjo N, Carey V, Qiu W, Santolini M, Liu S, Chhabra D, Enquobahrie DA, Williams MA, Loscalzo J, Weiss ST. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841759; PMCID: PMC5127689.

12. PROYECTO DE LEY, Expediente 5207-D-2018, INSTITUYESE EL 22 DE MAYO DE CADA AÑO COMO "DIA NACIONAL DE CONCIENTIZACION SOBRE PREECLAMPSIA". *gob.ar*. 2018.

13. Malvino ER. *Morbimortalidad por preeclampsia grave. Experiencia de 20 años en una Unidad de Cuidados Intensivos*. 2013.

14. Van Doorn R, Mukhtarova N, Flyke IP, Lasarev M, Kim K, Hennekens CH, Hoppe KK. Dose of aspirin to prevent preterm preeclampsia in women with moderate or high-risk factors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Mar 9;16(3):e0247782. doi: 10.1371/journal.pone.0247782. PMID: 33690642; PMCID: PMC7943022.

15. Allen R, Rogozinska E, Sivarajasingam P, Khan KS, Thangaratnam S. Effect of diet- and lifestyle-based metabolic risk-modifying interventions on preeclampsia: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014 Oct;93(10):973-85. doi: 10.1111/aogs.12467. PMID: 25138651.

16. Yang X, Chen H, Du Y, Wang S, Wang Z. Periconceptual folic acid fortification for the risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a meta-analysis of prospective studies. *Matern Child Nutr*. 2015 Oct;12(4):669-79. doi: 10.1111/mcn.12209. Epub 2015 Aug 11. PMID: 26260406; PMCID: PMC6860089.

17. Wen SW, White RR, Rybak N, Gaudet LM, Robson S, Hague W, Simms-Stewart D, Carroli G, Smith G, Fraser WD, Wells G, Davidge ST, Kingdom J, Coyle D, Fergusson D, Corsi DJ, Champagne J, Sabri E, Ramsay T, Mol BWJ, Oudijk MA, Walker MC; FACT Collaborating Group. Effect of high dose folic acid supplementation in pregnancy on pre-eclampsia (FACT): double blind, phase III, randomised controlled, international, multicentre trial. *BMJ*. 2018 Sep 12;362:k3478. doi: 10.1136/bmj.k3478. PMID: 30209050; PMCID: PMC6133042.

18. Hofmeyr GJ, Betrán AP, Singata-Madliki M, Cormick G, Munjanja SP, Fawcus S, Mose S, Hall D, Ciganda A, Seuc AH, Lawrie TA, Bergel E, Roberts JM, von Dadelszen P, Belizán JM; Calcium and Pre-eclampsia Study Group. Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):330-339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31818-X. PMID: 30696573; PMCID: PMC6346082.

ANEXO

Tabla 1. Factores de riesgo y factores protectores que pueden permitir predicción de preeclampsia.

Nro de Referencia	PMID	Factores de riesgo							Factores protectores			
		Pre-eclampsia previa	Edad materna >40	Enfermedad crónica de base (HTA, LES, IRC, DBT)	Fecundación asistida	Nuliparidad	Embarazo Múltiple	IMC>30	Suplemento de calcio	Suplemento de Vit. D	Suplemento de Vit. B	Dosis de aspirina >150mg día
3	30267475	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-
7	27094586	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	-	-	-	-
9	29057843	-	-	-	-	-	-	-	SI	N/C	-	-
14	33690642	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	SI
15	25138651	-	-	-	-	-	-	SI	-	-	-	-
16	26260406	-	-	-	-	-	-	-	-	-	N/C	-
17	30209050	-	-	-	-	-	-	-	-	-	*	-
18	30696573	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NO	-

*Solo en pacientes con riesgo leve a moderado. Sin resultados en alto riesgo de preeclampsia. N/C: No concluyente.

Fuente: Autor 2022.