



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

CORRELACIÓN DE PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL Y DISFUNCIÓN VENTRICULAR POR ECOCARDIOGRAFÍA EN TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

M. EN C. MARÍA LUCÍA OLIVEROS RUIZ

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MAITE VALLEJO ALLENDE

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. CLAUDIA LERMA GONZÁLEZ

DRA. AURORA DE LA PEÑA DÍAZ

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



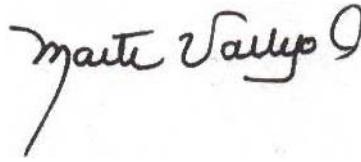
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIRECTORA DE TESIS



DRA MAITE VALLEJO ALLENDE

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADEMICA
INSTITUTO NACIONAL DE DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"



DRA GABRIELA MELÉNDEZ RAMÍREZ

ALUMNA



MARIA LUCIA OLIVEROS RUIZ

Índice

| | Página |
|--|---------------|
| 1. Abreviaturas..... | 4 |
| 2. Resumen..... | 6 |
| 3. Abstract | 7 |
| 4. Introducción..... | 8 |
| 5. Marco teórico. | 8 |
| 5.1. Epidemiología..... | 8 |
| 5.2. Etapa I. Angiogénesis placentaria anormal..... | 9 |
| 5.3. Etapa II. Materna..... | 12 |
| 5.4. Interfase inmunitaria materno-fetal | 13 |
| 5.5. Embarazo como proceso inmune..... | 14 |
| 5.6. Desequilibrio angiogénico..... | 15 |
| 5.7. Fisiología cardíaca durante el embarazo y preeclampsia..... | 16 |
| 5.8. Péptido natriurético cerebral (BNP)..... | 21 |
| 6. Planteamiento del problema..... | 23 |
| 7. Justificación | 24 |
| 8. Hipótesis..... | 25 |
| 9. Objetivos..... | 25 |
| 10. Metodología..... | 25 |
| 10.1. Diseño del estudio..... | 25 |
| 10.2. Población de estudio..... | 26 |
| 10.3. Definición de variables | 26 |
| 10.4. Protocolo de estudio..... | 28 |
| 10.5. Análisis ecocardiográfico | 29 |
| 10.6. Análisis estadístico..... | 30 |
| 10.7. Aspectos éticos | 30 |
| 11. Resultados..... | 31 |
| 12. Discusión..... | 38 |
| 13. Conclusiones..... | 39 |
| 14. Referencias..... | 40 |
| 15. Anexo 1 | 42 |
| 16. Anexo 2 | 44 |

DEDICATORIA

Ma. Inés Ruiz mi mamá Q.E.P.D., gracias a su espíritu de lucha y trabajo que me inculcó para alcanzar mis metas.

Dra Maite Vallejo, Dra Claudia Lerma, excelentes tutoras, agradezco su valiosa colaboración y entusiasmo en este trabajo, por todas las facilidades y paciencia que me brindaron en el desarrollo de esta tesis.

Mi otro agradecimiento a mis cotutores Chiharu Murata, Dr Antonio Villa Romero, Dr José Navarro Robles, Dra Aurora de la Peña por su invaluable colaboración es esta tesis.

Mon y Tito mis acompañantes en la escritura de esta tesis.

Al resto de mi familia siempre presente.

Asimismo, agradezco la colaboración del personal médico y de enfermería de urgencias ginecología para el reclutamiento de las pacientes para poder llevar a cabo este estudio.

1. Abreviaturas

Alb= Albúmina

AI= Aurícula izquierda

Area AI= Area auricular izquierda

AIDT= Aurícula izquierda diámetro transversal

AIDL= Aurícula izq diametro longitudinal

BNP = brain natriuretic peptide Péptido natriurético cerebral

CrS = Creatinina sérica

Emb NE= Embarazo normoevolutivo

FAC= Cambio Fraccional area

FA= Fracción de acortamiento

FEVI= Fracción de eyección del ventriculo izquierdo

HG = Hipertensión gestacional

Hb= Hemoglobina

Hto= Hematocrito

IMC = Indice de Masa Corporal

MVI= Masa Ventricular Izquierda

MiVI= Masa indexada del VILeft ventricular mass index

PE = Preeclampsia

Plaq=Plaquetas

Prot= Proteínas

PAS = Presión arterial sistólica

PAD = Presión arterial diastólica

PAM= Presión arterial media

SAI= Strain Aurícula izquierda

Strain VI= Strain Ventrículo Izquierdo

TAPSE=Tricuspid annular plane systolic excursion

TD = Tiempo de desaceleración

THE = Trastornos hipertensivos del embarazo

TRIV= Tiempo de relajación Isovolumétrico

VI= Ventrículo izquierdo

Vmax IT = Vel máxima Insuficiencia tricuspídea

Vol td= Volumen telediastólico

Vol ts= Volumen telesistólico

Vol I AI= Volumen indexado de auricular izquierda

Vol max AI= Volumen máximo de auricular izquierda

2. Resumen

Antecedentes: La mortalidad por trastornos hipertensivos del embarazo (THE) en México es de 35%, es la 2ª causa de muerte por complicaciones obstétricas y se asocia con desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los mecanismos de preeclampsia comparten vías fisiopatológicas de la insuficiencia cardíaca; hay placentación superficial con insuficiente remodelación de las arterias espirales uterinas, desbalance entre factores angiogénicos/antiangiogénicos y disfunción endotelial además estrés oxidativo que ocasiona inflamación sistémica.

El objetivo de este trabajo es identificar la correlación entre el péptido natriurético cerebral sérico (BNP) con parámetros ecocardiográficos de función sistólica y diastólica del VI en THE.

Material y métodos: Se incluyeron 87 mujeres embarazadas: 23 con embarazo normoevolutivo (NE), 28 con hipertensión gestacional (HG) y 36 con preeclampsia (PE). Se utilizó ecocardiografía 2D convencional para evaluar la función sistólica y diastólica y se determinaron las concentraciones séricas del péptido natriurético cerebral (BNP).

Análisis estadístico: Se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión acordes con la distribución de los datos y las frecuencias y porcentajes de variables cualitativas. Se llevaron a cabo comparaciones entre grupos de estudio mediante la prueba de Kruskal Wallis. Se realizaron correlaciones de Spearman entre la función sistólica, diastólica, función auricular con los niveles séricos de BNP. Para el análisis multivariado se utilizaron modelos de clasificación y regresión de árbol y (CART). Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando el valor del coeficiente alfa era igual o menor a 0.05.

Resultados: En las mujeres del grupo de THE el embarazo fue resuelto principalmente por cesárea ($p = 0.001$) en una mayor proporción comparada con las mujeres del grupo NE, y la edad gestacional fue mayor en las mujeres del grupo NE (36 semanas (29.5-38 semanas, $p = 0.02$). Las mujeres con THE tuvieron valores significativamente más altos de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y frecuencia cardíaca que las de NE ($p=0.001$) y tuvieron correlación negativa con SAI (strain de la aurícula izquierda). Las mujeres con preeclampsia tuvieron menor SAI comparado con las mujeres del grupo con hipertensión gestacional. Entre mayor disfunción diastólica mayor elevación del péptido natriurético auricular y menor strain de aurícula izquierda. Las mujeres con THE las proteínas y albúmina fue significativamente más baja.

En cuanto a las variables ecocardiográficas de función diastólica, se identificó disfunción diastólica en al menos dos parámetros en los grupos de THE. En el análisis multivariable CART, se encontraron patrones que definen tendencias para formar grupos homogéneos mutuamente excluyentes: a) El primer parámetro que separa los grupos en 2 es el septal $e > 8.2$ o < 8.2 , b) La elevación de BNP $> 89 \mu\text{g/ml}$, y c) el SAI aumenta el desempeño para evaluar disfunción diastólica.

Conclusiones: Al menos una tercera parte de las pacientes con THE tuvieron disfunción diastólica moderada y el grado de ésta disfunción se correlacionó negativamente con los niveles séricos del BNP y la gravedad del THE. El strain de VI es más sensible que la FEVI para evaluar la función sistólica y el SAI es más sensible para evaluar la función diastólica en pacientes con THE. La determinación de BNP al llegar a urgencias y en caso de requerirlo completar con determinaciones de función diastólica por ecocardiografía y podría ser un auxiliar para el abordaje diagnóstico temprano en THE y en caso de requerirlo completar con determinaciones de parámetros de función diastólica por ecocardiografía

Palabras clave: Trastornos hipertensivos del embarazo (THE), hipertensión gestacional (HG), preeclampsia (PE), péptido natriurético auricular (BNP) ventrículo izquierdo (VI), aurícula izquierda (AI), strain de aurícula izquierda (SAI), regresión de árbol de y clasificación (CART)

3. Abstract

Background: The associated mortality to hypertension pregnancy disorders (HPD) in Mexico is up to 35%; it is the second cause of death due to obstetric complications and is associated with the development of cardiovascular complications. The pathophysiology of obstetrical complications shares the same mechanism pathways of heart failure because there is a superficial placentation with deficient placentation and insufficient remodeling of the uterine spiral arteries, imbalance between factors and endothelial dysfunction, as well as oxidative stress that provokes systemic inflammation and endothelial dysfunction.

The aim of this work is to identify the correlation between serum brain natriuretic peptide (BNP) and left ventricle (LV) systolic and diastolic function in hypertensive pregnancy disorders (HPD) through echocardiographic parameters.

Study design: Eighty-seven pregnant patients were included, 23 with normotensive pregnancy (NP), 28 with gestational hypertension (GH) and 36 with preeclampsia (PE). Conventional 2D echocardiography was used to evaluate systolic, diastolic and left atrial. Brain natriuretic levels (BNP) blood levels were also determined

Statistical analysis: Central tendency and dispersion measures were estimated according to data distribution, and frequencies, and percentages for qualitative variables. Comparisons between study groups were carried out using Kruskal Wallis test. Spearman correlations were performed between systolic, diastolic, atrial function with levels of serum BNP. Classification and regression tree (CART) was used for multivariate analysis. A result was considered statistically significant when alpha value coefficient was equal to or less than 0.05

Results: C-section was the main birth delivery in the HPD group ($P=0.001$), and had less gestational age than NP group ($P=0.02$). HPD women had higher values of blood pressure and heart beats than those in NP group. BNP serum levels were higher in patients with HPD than NP group ($P=0.001$) and had a negative correlation with LAS. PE women had lower LAS compared to the GH group and NP ($P=0.001$). CART analysis found patterns that define trends to form mutually excluding homogeneous groups such as: a) First parameter that separates 2 groups is septal $e > 8.2$ or < 8.2 b), BNP serum levels above 83 pg/ml, and c) LAS increases the sensitivity to detect and define the diastolic dysfunction or not.

Conclusions: At least one third of women with HPD had moderate diastolic dysfunction. The degree of diastolic dysfunction was negatively correlated with serum BNP levels and severity of HPD. LAS increase performance to identify diastolic dysfunction in HPD. Quantifications of serum levels of BNP might contribute to a new early diagnostic approach that could be fulfill by echocardiographic diastolic parameters.

Keywords: Hypertensive pregnancy disorders (HPG) gestational hypertension (GH) preeclampsia (PE), brain natriuretic peptide (BNP) left ventricular (LV), left atrial strain (LAS)

4. Introducción

La mortalidad materna es uno de los indicadores de desarrollo de un país; de ahí la importancia de buscar estrategias para disminuirla. Con los avances en la detección y manejo de las enfermedades obstétricas se ha logrado mejorar las tasas de mortalidad de causas directas, no así en las de causas indirectas entre éstas, una de las más importantes, la enfermedad cardiovascular.

Esto ha llevado a que se empiece a prestar más importancia a la detección temprana de complicaciones cardiovasculares en la paciente gestante; a partir de la visibilidad creciente de la importancia de la enfermedad cardíaca en la paciente gestante; las revistas de alto impacto empiezan a abordar el tema con artículos de perspectiva, respecto a la importancia de la creación de “equipos de cardio-obstetricia” que permita un manejo integral de la paciente gestante con cardiopatía, un seguimiento acorde con su riesgo, y el desarrollo de intervenciones planeadas que puedan impactar los desenlaces maternos y fetales.

Es necesario conocer y ampliar los conocimientos de los cambios fisiológicos del sistema cardiovascular en el embarazo, como impactan éstos los riesgos de descompensación en los THE (trastornos hipertensivos del embarazo) de modo que se definan las intervenciones cardíacas u obstétricas en el momento preciso; que es fundamental en el cuidado cardiovascular de la gestante, es muy importante la detección oportuna y manejo de las mujeres en edad fértil con enfermedad cardíaca o con factores de riesgo cardiovascular, y desarrollar en México la atención cardio-obstétrica apropiada para este tipo de pacientes y que, de forma colaborativa, permitan generar conocimiento del comportamiento cardiovascular durante los THE.

El presente estudio pretende contestar la interrogante ¿ existe alguna asociación entre la disfunción ventricular medida ecocardiográficamente y los niveles séricos de BNP en los trastornos hipertensivos del embarazo ?

5. Marco teórico

5.1 Epidemiología

En México la prevalencia de los Trastornos Hipertensivos del Embarazo (THE) alcanza entre el 5-10% de todos los embarazos; la mortalidad en México alcanza un 35% a diferencia de países de altos ingreso y actualmente es la 2ª causa de muerte por complicaciones obstétricas y se asocia potencialmente al desarrollo de enfermedad cardiovascular por ser un factor de riesgo “no tradicional” emergente (1).

La estadística de la Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, en 2002 alrededor de cuatro mujeres murieron diariamente por complicaciones durante el embarazo, parto o puerperio, para 2018 fueron tres cada día, lo que significa que la Razón de Mortalidad Materna en este periodo fue de 56.1, éstas cifras no se han

visto reducidas a pesar de los importantes avances acontecidos en la última década en la medicina perinatal e incluso ha aumentado en algunas entidades como Chiapas, Chihuahua, Nayarit, Guerrero y Oaxaca; sigue siendo alta por las deficiencias en el sistema público de salud, la edad media materna, la obesidad, la inmigración y los embarazos múltiples derivados de las técnicas de reproducción asistida; el embarazo, parto y puerperio son etapas críticas para la salud cardiovascular de las mujeres mexicanas (2,3)

En 2017 la International society for the study of hypertension in pregnancy clasificó los trastornos hipertensivos del embarazo como 1) Hipertensión gestacional 2) Síndrome de preclamsia/eclampsia 3) Síndrome de preclampsia superpuesto a hipertensión crónica 4) Hipertensión crónica. Los trastornos hipertensivos del embarazo se conocen como una enfermedad de teorías; su patogenia es compleja y en muchos aspectos es un enigma. En su origen interactúan factores genéticos, inmunológicos y ambientales que intervienen en las primeras etapas del embarazo. Los cambios patológicos en estos trastornos son primariamente isquémicos y sus efectos son conocidos por afectar la placenta, hígado, riñón y cerebro, pero no existe información clara sobre la afectación miocárdica; las autopsias han demostrado que las mujeres que padecieron preeclampsia tienen 10 veces mayor prevalencia de bandas de contracción necrosadas en el miocardio que en las pacientes embarazadas fallecidas por otras causas (4).

Otra teoría es un trastorno endotelial sobrepuesto a anomalías preexistentes circulatorias, metabólicas, hemostáticas e inmunológicas y en el caso de inicio temprano a menudo coincide con placentación deficiente(5). La interacción anormal entre el trofoblasto y la decidua materna, incluyendo a las células del sistema inmunitario de la madre, como consecuencia de algún tipo de mala adaptación inmunológica entre la madre y el feto durante las primeras semanas del embarazo, conducen a una placentación anormal y a una remodelación vascular materna incorrecta que se inicia con una invasión inadecuada de las arterias espirales por el citotrofoblasto y termina con una disfunción endotelial generalizada que da lugar a la afectación de la función de los órganos maternos (6). Los datos epidemiológicos han hecho resaltar que en el corto plazo tiene repercusión fetal y materna y a largo plazo los THE se asocian 6-7 veces mayor asociación entre morbi-mortalidad por preeclampsia y desenlaces cardiovasculares fatales prematuros (7).

Hoy en día, la teoría más aceptada es aquella que propone que el origen de los THE está en la placenta y que la enfermedad evoluciona en dos etapas:

5.2 Etapa I. Angiogénesis placentaria anormal

La etapa I inicial, o placentaria, es asintomática y ocurre durante la primera mitad del embarazo. Se caracteriza por el desarrollo anormal de la placenta con el fracaso de invasión trofoblástica y la transformación de las arterias espirales. Así, la disminución del flujo sanguíneo uteroplacentario conduce a hipoxia/isquemia y a la liberación en cantidades excesivas de productos placentarios hacia la circulación materna. En la placenta lesionada, además de la liberación de fragmentos tisulares por apoptosis del citotrofoblasto hacia la circulación materna, se produce un desequilibrio en la formación de sustancias reguladoras de la angiogénesis, donde predomina la liberación de sustancias antiangiogénicas (sFlt-1 y sEng) sobre las proangiogénicas (factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] y factor de crecimiento placentario [PIGF]), Fig.1. (8)(9)

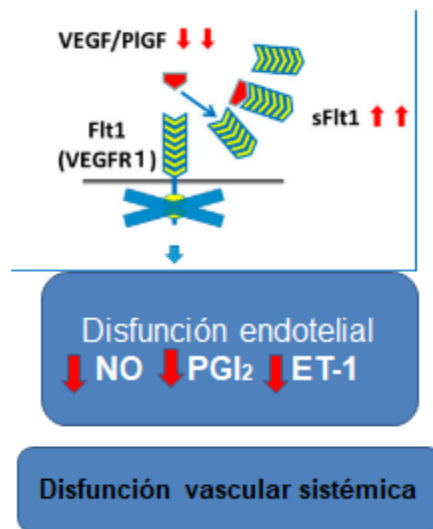


Fig1. Mecanismos de disfunción endotelial que deriva en disfunción vascular. Adaptado de *Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors* Takuji Tomimatsu et al [Int J Mol Sci](#). 2019 Sep; 20(17): 4246

La placenta tiene un papel fundamental en la patogénesis de la preeclampsia. La presencia de una placenta, pero no un feto (caso de la mola hidatídica), es un requisito necesario para que aparezca la enfermedad (10). La preeclampsia sólo ocurre si existe tejido trofoblástico y la enfermedad se resuelve cuando finaliza la gestación y se expulsa la placenta. La enfermedad está asociada con alteraciones vasculares en la interfase materno-fetal, que a su vez conduce a la lesión de la placenta por isquemia e hipoxia, y a la disfunción endotelial (Fig. 2) (11).

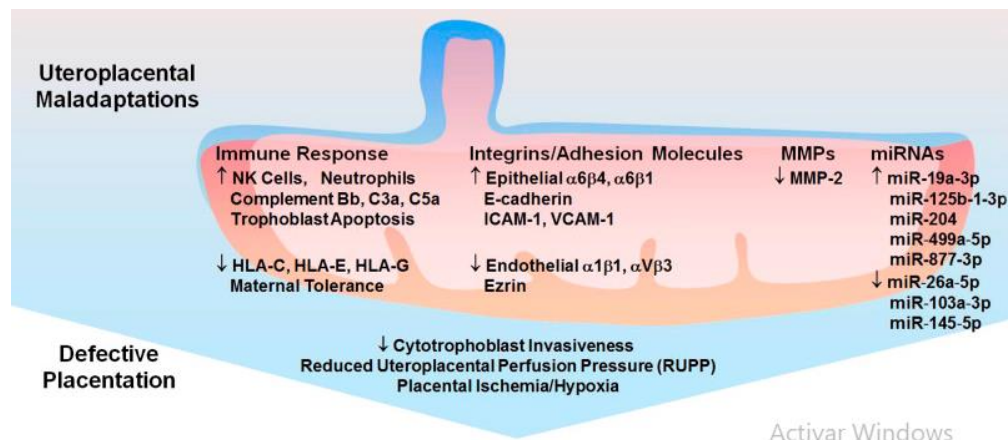


Fig. 2. Adaptado de *Preeclampsia, Pathophysiology, Challenges, and Perspectives* by Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger. *Circ research* 2019;124:1094–111
 Angiogénesis placentaria anormal

La placentación en los mamíferos requiere una angiogénesis muy amplia para crear una red vascular que aporte un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes al feto. Durante las fases iniciales de la placentación el citotrofoblasto extraveloso de origen fetal invade las arterias uterinas de la decidua y el miometrio. Existen dos oleadas de invasión vascular por el trofoblasto. La primera se inicia alrededor de las semanas 6-8 y afecta al segmento decidual de las arterias espirales. La segunda a partir de la semana 16 y finaliza alrededor de la semana 20, y afecta a los segmentos miometriales. Al finalizar este proceso las arterias espirales se transforman en arterias uteroplacentarias.

En este proceso, el citotrofoblasto cambia desde un fenotipo epitelial hasta un fenotipo endotelial en un fenómeno llamado mimetismo vascular o pseudovasculogénesis. De esta forma, el citotrofoblasto reemplaza a la capa endotelial de las arterias espirales maternas causando su transformación desde unos vasos de diámetro pequeño con alta resistencia a otros de gran diámetro (\times 4-6 veces) y baja resistencia al flujo, capaces de proporcionar una adecuada perfusión placentaria que permita la respiración y la nutrición fetal. La infiltración trofoblástica es esencial para dilatar las arterias espirales, al hacerlas insensibles a la influencia de agentes vasopresores, y para incrementar el flujo vascular uteroplacentario en la segunda mitad del embarazo (10).

Se cree que la angiogénesis placentaria en la preeclampsia es anormal. La segunda oleada de invasión trofoblástica no ocurre. La invasión por el citotrofoblasto de las arterias espirales se limita a la decidua superficial, mientras que la porción intramiometrial de las arterias permanece con un diámetro pequeño, y no se transforman en un sistema de alto volumen y baja resistencia. Por esta razón, las arterias espirales siguen siendo musculares y aún son capaces de producir vasoconstricción en respuesta a los agentes vasopresores, lo que conduce a la

isquemia placentaria. Esto explica la disminución del flujo uteroplacentario y la isquemia placentaria que van a ser responsables de todas las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (12).

La reducción en la perfusión y la implantación anormal ocurren en otras complicaciones del embarazo, crecimiento intrauterino restringido y parto pretérmino, sin que aparezca el síndrome preeclámpico en la madre. Las manifestaciones de la enfermedad dependen no sólo de la entrada de estos factores en la circulación materna, sino también de la salud materna, incluyendo las enfermedades que pueden modificar la respuesta vascular (factores genéticos, enfermedades metabólicas, obesidad). Es muy posible que el estrés oxidativo celular y radicales libres secundarios a la perfusión placentaria reducida conduzca a la disfunción endotelial, que une las dos etapas del síndrome.

5.3 Etapa II. Materna

La segunda etapa, o materna, es sintomática, ocurre en la segunda mitad de la gestación y es, en parte, consecuencia de la primera etapa. El paso de sustancias formadas por la placenta activa la respuesta inflamatoria materna y aparece la lesión endotelial. La gestante desarrolla hipertensión arterial y proteinuria y otras manifestaciones clínicas de lesiones orgánicas; aunque la preeclampsia parece tener su origen en la placenta, el órgano diana es el endotelio vascular materno. El síndrome materno en la preeclampsia corresponde a un estado de disfunción endotelial generalizado secundario a un exceso de factores tóxicos para el endotelio que son liberados desde una placenta patológica o enferma. La placentación anormal que causa la alteración de la remodelación trofoblástica de las arterias espirales conduce a la liberación de sustancias que entran en la circulación materna y que causan los síntomas y signos clínicos de la preeclampsia (Fig. 3).

El endotelio vascular es una barrera física y metabólica que regula la permeabilidad capilar; participa en procesos de hemostasia, al evitar la activación de la coagulación intravascular, produce y libera sustancias anticoagulantes y modula la reactividad del músculo liso vascular en respuesta a distintos estímulos vasoactivos. Las funciones relacionadas con la prevención de la coagulación y la modulación del tono vascular tienen especial relevancia en el caso de la preeclampsia.(12)

Cuando existe lesión endotelial, las plaquetas se adhieren a las células endoteliales, lo que permite la agregación plaquetaria y la liberación de tromboxano A₂ (vasoconstrictor), hecho que explica la mayor sensibilidad vascular a las sustancias vasoactivas que existe en la preeclampsia. Existe un desequilibrio entre las sustancias

vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E₂ y óxido nítrico) y las vasoconstrictoras (angiotensina II, tromboxano A₂, endotelina 1 y serotonina). Asimismo, se produce un aumento de los radicales libres que oxidan los lípidos a su paso por la placenta produciendo lipoperóxidos, que unidos a las lipoproteínas son transportados a todos los endotelios de la economía produciendo lesión endotelial generalizada.

El trofoblasto hipóxico libera a la circulación materna, por apoptosis, material de detritus (micropartículas de las membranas del sincitiotrofoblasto, fragmentos de citoqueratinas, ARN y ADN solubles de origen fetal, e incluso células citotrofoblásticas). Los detritus trofoblásticos son proinflamatorios y su paso a la circulación sanguínea materna aumenta en la preeclampsia. Aunque en una mínima cantidad, se pueden encontrar en sangre materna en cualquier embarazo normal. El paso excesivo de tales sustancias genera una respuesta inflamatoria materna exagerada, que será la causante (junto con la alteración endotelial) de los signos clínicos de la preeclampsia, tanto maternos (hipertensión, proteinuria, alteración de función hepática, etc.), como fetales (crecimiento intrauterino restringido, asfixia o muerte).(2)

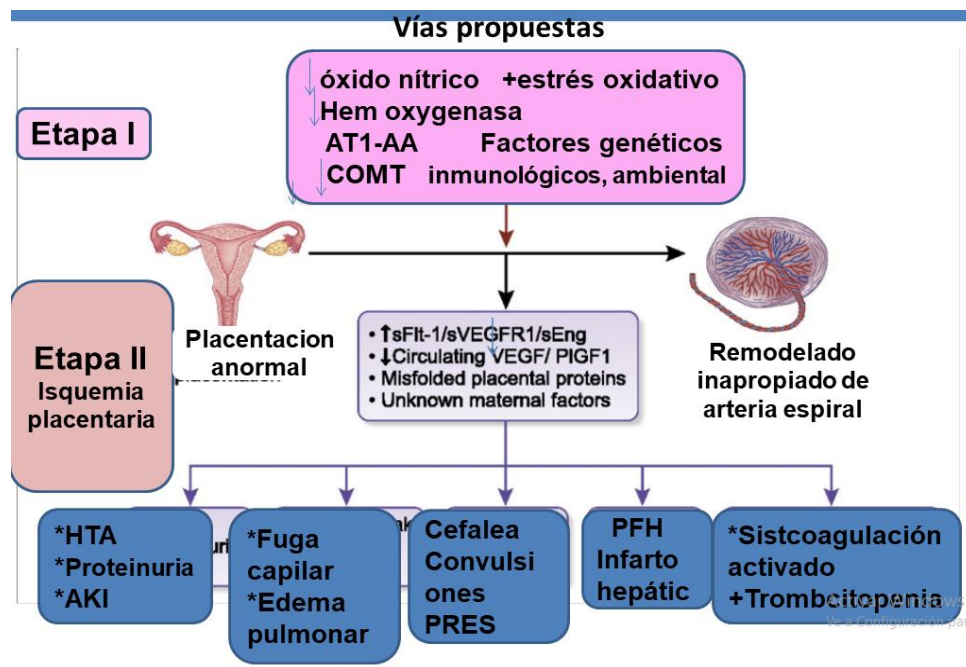


Fig. 3. Adaptado de Preeclampsia, Pathophysiology, Challenges, and Perspectives by Sarosh Rana, Elizabeth Lemoine, Joey P. Granger. Circ research 2019;124:1094–111

5.4 Interfase inmunitaria materno-fetal

La placentación normal requiere la tolerancia inmunológica entre la madre y el feto. La preeclampsia está relacionada con una respuesta inmunitaria materna anormal a los antígenos fetales procedentes del padre, esto es, a una mala adaptación materno-fetal (paterna) inmunológica.

El depósito de líquido seminal en la vagina provoca una cascada de cambios celulares y moleculares similares a los de la respuesta inflamatoria. El hecho determinante parece ser el factor de crecimiento transformante tipo beta-1 (TGF- β 1) que existe en el semen y que inicia una reacción inmunológica de tipo 2 contra los antígenos paternos. Dicha reacción evita que se produzca una reacción inmunológica de tipo 1 contra el producto de la concepción, que es el proceso que se ha asociado con la alteración en la placentación (13).

5.5 Embarazo como proceso inmune

Las células asesinas naturales (*natural killer cell* [cNK]) en la interfase maternofetal parecen tener un importante papel en la patogénesis de la preeclampsia modulando la tolerancia inmunológica necesaria para el desarrollo normal de la placenta, así como para la inducción de la formación de factores angiogénicos y de remodelación vascular. Las cNK (natural killer) producen citocinas que están implicadas en la angiogénesis y que regulan la formación de factores de crecimiento vascular, como son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF)(9).

La transformación de la mucosa endometrial en decidua está determinada por un amplio infiltrado leucocitario. Al inicio de la gestación, las cNK se acumulan alrededor del citotrofoblasto e intentan invadir la decidua y el miometrio, lo que resulta en un estrecho contacto entre células alogénicas, lo que debería provocar su rechazo. Sin embargo, en el embarazo normal existe una inmunotolerancia que permite la invasión por las células del trofoblasto de las arterias espirales maternas; necesario para una placentación normal.

Se cree que esta inmunotolerancia se debe a la diferente expresión de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) por parte del trofoblasto. El citotrofoblasto no expresa los HLA de clase I clásicos, sino que expresa los antígenos HLA-G y HLA-E. El HLA-G del trofoblasto se une a los receptores de las cNK, lo que produce la supresión de su actividad citotóxica, protegiendo así a las células trofoblásticas de los efectos

citotóxicos mediados por las cNK, y la síntesis del interferón gamma (IFN- γ) que desencadena la invasión por el trofoblasto de las arterias espirales. En consecuencia, las cNK participan en la regulación de la remodelación vascular que ocurre durante la implantación placentaria.(13)

Las cNK poseen una variedad de receptores del tipo inmunoglobulina de las cNK (KIR) cuya función es reconocer e interactuar con las moléculas de la clase I del complejo HLA. La interacción KIR con sus ligandos HLA resulta en una inhibición o activación de los mecanismos efectoras de las cNK sobre una célula blanco. Se ha postulado que el reconocimiento de las moléculas HLA-C fetales, pero de origen paterno, por los KIR de las cNK en la decidua materna es importante en el desarrollo de la preeclampsia. Las madres que carecen de la mayoría o todos los KIR activadores (genotipo AA) cuando el feto tenía HLA-C (perteneciente al grupo HLA-C2) parecen tener un riesgo importante de preeclampsia. (14). Probablemente existe un grupo de polimorfismos genéticos maternos que, cuando se asocian con factores ambientales, predisponen a la mujer a padecer THE; la hipótesis de una transmisión recesiva de genes maternos parece ser la más probable además, los genes del feto también parecen contribuir al desarrollo de THE (13). Factores ambientales pueden afectar a la expresión de estos genes predisponentes; hasta ahora, los THE pueden resultar en una enfermedad hereditaria asociada a un gen materno recesivo; y resulta sorprendente que, si esto es cierto, la expresión de la enfermedad depende entonces del padre.

5.6 Desequilibrio angiogénico

En la placenta isquémica existe un desequilibrio en la formación de las sustancias reguladoras de la angiogénesis, donde predomina la liberación de sustancias antiangiogénicas sobre las proangiogénicas. La disminución de la perfusión trofoblástica provoca la liberación, desde la placenta isquémica de factores antiangiogénicos, como son la tirosinasa-1 soluble tipo fms (sFlt-1, también conocida como sVEGFR-1, una variante soluble del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial VEGF) y la endoglina soluble (sEng), sobre las proangiogénicas, como son el VEGF y el PIGF hacia la circulación materna (9).

El VEGF promueve la angiogénesis. Su actividad es mediada a través de dos receptores endoteliales de alta afinidad, uno de los cuales es el Flt-1. El sFlt-1 es una variante soluble del receptor de membrana Flt-1 del VEGFR que existe en el espacio extracelular, pero no en la membrana ni en el interior de la célula. Es secretado por el citotrofoblasto hacia la circulación materna. El sFlt-1 se une tanto con el VEGF como con el PIGF circulantes, lo que impide su interacción con sus receptores naturales en el endotelio e induce la disfunción endotelial. El sFlt-1 causa vasoconstricción y disfunción

endotelial. La administración de sFlt-1 a las ratas gestantes causa un síndrome que recuerda a la preeclampsia, incluyendo hipertensión, proteinuria y endoteliosis.

En la preeclampsia aumentan los niveles de sFlt-1 en sangre materna, precede al comienzo de las manifestaciones clínicas, y su magnitud está correlacionada con la precocidad y la gravedad de la enfermedad. El aumento del sFlt-1 se acompaña de un descenso en los niveles de PIGF y VEGF en la sangre materna. Tanto el VEGF como el PIGF son factores celulares proangiogénicos que estimulan la angiogénesis. La endogлина soluble (sEng) se une y antagoniza con la TGF- β , se comporta de forma similar al sFlt-1, que se forma en el sincitiotrofoblasto y en el citotrofoblasto invasor. Los niveles de sEng son altos en las placentas de las mujeres con preeclampsia.

En gestaciones normales, el factor proangiogénico PIGF aumenta durante los primeros dos trimestres de la gestación para después disminuir a medida que el embarazo alcanza el término. En contraposición a ello, los niveles del factor antiangiogénico sFlt-1 permanecen estables durante las fases inicial e intermedia, pero aumentan hacia el término de la gestación. Cuando existe preeclampsia, los niveles de sFlt-1 se encuentran aumentados, mientras que los niveles de PIGF están reducidos respecto de los valores de una gestación normal; en consecuencia, los factores antiangiogénicos que son liberados desde la placenta a la circulación materna producen disfunción endotelial sistémica dando lugar a hipertensión arterial, proteinuria y otras manifestaciones de preeclampsia (9). Además, el sistema renina--angiotensina--aldosterona, el estrés oxidativo celular, la formación excesiva de desechos del trofoblasto, una mala adaptación inmunitaria y la susceptibilidad genética son factores que pueden tener un papel en la patogénesis de esta enfermedad.

5.7 Fisiología cardiaca durante el embarazo y preeclampsia

Los cambios fisiológicos cardiovasculares durante el embarazo tienen un inicio temprano y llegan a su punto máximo durante el segundo trimestre, después se mantienen relativamente constantes hasta el parto; contribuyendo a un óptimo crecimiento y desarrollo del feto y ayudan a proteger a la madre de los riesgos del parto, como la hemorragia.

El sistema cardiovascular debe ajustarse a las demandas fisiológicas del feto, manteniendo la integridad cardiovascular materna, para ello intervienen múltiples factores en la función hemodinámica global. En el embarazo normal el corazón y la circulación hay adaptaciones fisiológicas importantes, sobre todo durante las primeras ocho semanas de la gestación. Los principales cambios fisiológicos son el incremento del volumen plasmático, la frecuencia cardíaca, y el gasto cardíaco, así como un

descenso de las resistencias periféricas. El incremento del volumen sanguíneo (30-50%) es un proceso adaptativo, inducido por la demanda metabólico del feto, que empieza en la sexta semana de gestación, alcanza su máximo entre las semanas 20-24 y se mantiene hasta el parto. A medida que este volumen plasmático aumenta, se produce un aumento paralelo del gasto cardíaco (30-50%). (5).

Al principio de la gestación, este incremento es atribuible al volumen sistólico, mientras que, con el avance de la gestación, el aumento de la frecuencia cardíaca constituye el factor predominante; en esta situación hiperdinámica. Las dimensiones ventriculares aumentan ligeramente, aunque se mantienen en la normalidad. La contractilidad del VI se deprime ligeramente, pero la fracción de expulsión se mantiene, dadas las condiciones de precarga y poscarga, las velocidades doppler de los flujos transvalvulares aumentan debido al estado hiperdinámico. Los cambios en las primeras semanas son atribuidos a una elevación de la frecuencia cardíaca, la cual puede alcanzar un 15 % a 25 % por arriba de una paciente no embarazada (15).

El descenso de las resistencias vasculares periféricas es de alrededor del 30% y constituye un factor fundamental de los cambios fisiológicos durante la gestación; esta reducción de la poscarga se debe a que la placenta es un circuito de alto flujo y baja resistencia. Las presiones pulmonares permanecen normales durante el embarazo; probablemente se produce una reducción de las resistencias vasculares pulmonares que compensa el incremento del flujo sanguíneo; el volumen latido (VL) el cual se eleva hasta en un 25 % a 30 % al final de la gestación, y por último un descenso en la resistencia vascular sistémica de un 20 % (disminuyendo la poscarga), así como la disminución en la presión coloido-osmótica completan las modificaciones hemodinámicas más resaltantes. Otros parámetros como el volumen sistólico final del ventrículo izquierdo (VTDVI), presión venosa central (PVC), presión diastólica de la arteria pulmonar (PDAP) y presión capilar de la "cuña" pulmonar (PCWP) no muestran cambios, pero sí hay incrementos tanto en la fracción de eyección (FE) como en el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo (VDFVI). El GC también se modifica por la postura materna, en etapas avanzadas del embarazo es mucho mayor en la embarazada en decúbito lateral; en esta posición el útero crecido no limita el retorno venoso; otra variable hemodinámica que influye en el GC, es la elevación progresiva del diafragma que rota y desplaza el corazón hacia arriba y a la izquierda, observándose un aumento de la silueta cardíaca en las radiografías; más aún las embarazadas tienen algún grado de derrame pericárdico benigno que pudiera presentarse como cardiomegalia. Los cambios electrocardiográficos observados en una embarazada son: desviación del eje cardíaco hacia la izquierda, acortamiento del PR, depresión del segmento ST, así como alteraciones en la onda T. Hay mayor disposición a las arritmias supraventriculares, por incremento de las cuatro cámaras cardiacas, así

como efecto de la progesterona. En la ecocardiografía puede encontrarse hipertrofia del ventrículo izquierdo hasta de un 50 %, debido al crecimiento excéntrico por sobrecarga de volumen.(6)

La preeclampsia no afecta el miocardio directamente, pero el corazón responde a los cambios fisiológicos inducidos por preeclampsia conocidos como cambios adaptativos. El resultado de una placenta crónica isquémica y catecolaminas maternas elevadas provocan resistencia vascular sistémica elevada, daño a las células endoteliales y aumento de la poscarga ventricular izquierda; estos fenómenos combinados causan hipertrofia ventricular significativa del VI con aumento de los volúmenes sistólico diastólico final, aumento del trabajo ventricular que causan insuficiencia cardíaca aguda sin hipertrofia compensadora. Se han reportado hallazgos controversiales en cuanto a la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por lo general se mantiene dentro de los límites normales, con disminución de la deformación sistólica (strain) longitudinal, circunferencial y radial. La disminución en el rendimiento del ventrículo izquierdo se ha atribuido a una respuesta fisiológica por aumento de la poscarga (7). La alta poscarga en la preeclampsia se asocia con elevadas presiones de llenado cardíaco, la cual se refleja por el aumento (4 veces más) en las concentraciones de péptidos natriuréticos en mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres embarazadas que son normotensas o tienen hipertensión crónica.

La hipertrofia cardíaca en respuesta a la sobrecarga de presión o de volumen inicialmente normaliza el estrés de pared lo que en principio es adaptativo, pero después puede progresar produciendo algún grado de deformación anatómica, con aumento de fibrosis intersticial, incidencia de apoptosis etc; hay tendencia del corazón crónicamente sobrecargado de generar muerte celular y fibrosis.

Cuando el volumen diastólico ventricular aumenta considerablemente produce alargamiento de la longitud de la sarcómera con incremento en la fuerza de contracción (Ley de Starling), que aumenta la presión sistólica del ventrículo izquierdo por lo que las dimensiones sistólicas del mismo (radio, diámetro y volumen) son mayores que los valores normales al igual que el estrés parietal sistólico. El incremento del estrés sistólico del ventrículo izquierdo es el mecanismo gatillo que genera la producción de hipertrofia miocárdica que normaliza el estrés diastólico y la función ventricular a pesar de manejar una cantidad significativamente mayor de volumen sanguíneo; en éstas condiciones la hipertrofia miocárdica es un proceso compensador que mantiene la función ventricular y el gasto cardíaco, a pesar de la importante sobrecarga volumétrica; cuando la hipertrofia es incapaz de compensar la sobrecarga hemodinámica el corazón se dilata en exceso, aumenta el estrés parietal diastólico, hecho que impide al miocardio lograr un engrosamiento sistólico suficiente, por lo que

el diámetro, el volumen y por lo tanto el estrés parietal sistólico poscarga, están aumentados de forma desproporcionada y el corazón se torna insuficiente.

Cuando hay dilatación ventricular excesiva, la hipertrofia es insuficiente para normalizar el estrés parietal y se constituye hipertrofia inadecuada; que es cuando el radio de la cavidad excede al aumento del espesor de la pared; con el consiguiente aumento del espesor de la pared y aumento del estrés parietal, tanto en sístole como en diástole, lo que causa aumento del consumo miocárdico de oxígeno (MVO₂), aumento de la poscarga y depresión paulatina de la función ventricular.

Las mujeres que desarrollan preeclampsia de término muestran patrones de remodelamiento del Ventrículo izquierdo (VI) anormales, por lo general se presenta remodelación e hipertrofia concéntrica. Las mujeres que desarrollan preeclampsia temprana también muestran evidencia de leve disfunción diastólica del VI (30%) y deterioro de la relajación del miocardio (70%). Este deterioro diastólico se asocia con aumento de la poscarga y el remodelado adverso del VI, como lo demuestra significativamente la presión arterial media elevada, índice total de la resistencia vascular, el espesor relativo de la pared e hipertrofia concéntrica del VI (7).

La ecocardiografía con análisis de strain es un método reciente, viable, reproducible y fácil de realizar para evaluar la función de AI y su relación con la función ventricular izquierda; ha adquirido importancia como parte de la evaluación de la función diastólica y estimación de las presiones de llenado del VI así como las funciones de reservorio, contracción y conducción de la AI. El SAI es un parámetro de la función auricular no volumétrico, es decir evalúa su función como bomba muscular, siendo muy importante el grado de deformación del tejido auricular.. El strain sistólico de la aurícula izquierda principalmente el longitudinal se reduce en la fase preclínica de la enfermedad, mientras que la función sistólica radial se conserva; un valor de SAI bajo puede orientar hacia una aurícula “no complaciente” y con disminución de su capacidad contráctil. La disfunción de la aurícula izquierda evaluada con strain aún no ha sido determinada específicamente en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo. Estas observaciones se apoyan en el hallazgo de biomarcadores elevados de disfunción cardiovascular, lesión endotelial y estrés oxidativo celular generalizado en las mujeres que presentan preeclampsia. El patrón de disfunción y remodelación del VI visto en la preeclampsia es similar a la observada en la hipertensión esencial temprana en las mujeres no embarazadas y es indicativa de deterioro de la poscarga inducida de las fibras miocárdicas subendocárdicas. Esto apoya el concepto de que la preeclampsia es un trastorno complejo relacionado no sólo con la insuficiencia placentaria sino también con la capacidad del sistema cardiovascular materno para adaptarse a la disfunción de la placenta (4)(15).

Los trastornos hemodinámicos del embarazo presentes en los trastornos hipertensivos del embarazo, representan un modelo muy interesante en la que una sobrecarga de presión se desarrolla en pocas semanas a diferencia de la hipertensión esencial crónica, que se caracteriza por una sobrecarga de presión de larga duración. A pesar del breve período en el que ocurren estas alteraciones hemodinámicas, parecen estar asociadas con una estructura y función ventricular izquierda alterada. La información derivada del modelo geométrico y la hemodinámica materna podría ser útil en la decisión para el tratamiento clínico. El hallazgo de una geometría concéntrica en las primeras etapas de la preeclampsia podría estar asociado con el desarrollo subsiguiente de daño a órganos diana (hígado, riñón, placenta) lo que justifica el amplio espectro clínico de la enfermedad (por ejemplo, síndrome de HELLP, trombocitopenia, restricción del crecimiento). Los pacientes con geometría concéntrica son los que tienen la sobrecarga de presión y de baja carga de volumen, ya que muestran la más alta TVR (resistencia vascular total) y el volumen sistólico más bajo (7)(16).

Las mujeres con historia de preeclampsia tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular y la enfermedad tromboembólica venosa

La dilatación del ventrículo izquierdo, hipertrofia y el deterioro de la función sistólica y diastólica son resultados comunes asociados con preeclampsia, estos hallazgos han demostrado que persisten incluso hasta 3 años después de preeclampsia; ya ha sido demostrado que la hipertrofia ventricular es un predictor independiente de complicaciones y muerte (16).

El resultado de una placenta crónica isquémica y catecolaminas maternas elevadas provocan resistencia vascular sistémica elevada, daño a las células endoteliales y aumento de la poscarga ventricular izquierda, éstos fenómenos combinados causan hipertrofia ventricular izquierda con deterioro del llenado ventricular reflejado como disfunción diastólica significativa del Ventrículo izquierdo con aumento de los volúmenes sistólico y diastólico final, aumento del trabajo ventricular izquierdo, isquemia miocárdica y arritmias ventriculares sobretodo taquicardia ventricular. Estos factores causan insuficiencia cardíaca aguda sin hipertrofia compensadora en la preeclampsia severa, dependiendo de la magnitud del desequilibrio hemodinámico, el grado de resistencia vascular sistémica elevada, del grado de alteración de la relajación miocárdica y de las anomalías de llenado diastólico(15) (16).

Ahmed y cols describieron que el ecocardiograma de control en las pacientes que tuvieron preeclampsia temprana (de la 28 a la 34 SDG), mostró al año siguiente del

diagnóstico, la persistencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, remodelación concéntrica, e hipertrofia concéntrica en el 41 % de los casos; el 40 % de las que presentaron preeclampsia e insuficiencia cardiaca asintomática en el posparto, desarrollaron hipertensión arterial a los 2 años, en mayor medida que las pacientes con preeclampsia a término, en quienes no se ha reportado en la literatura disfunción diastólica, pero sí persistencia del deterioro de la relajación miocárdica segmentaria, con un riesgo relativo (RR) de 6 de desarrollar hipertensión arterial a los 2 años (17).

Cong y cols describieron que mediante ecocardiografía 3D las mujeres con preeclampsia severa exhiben características de hipertrofia excéntrica, que son consistentes con resultados anteriores obtenidos por 2D. Hipertrofia ventricular izquierda es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad. Los cambios en la poscarga del ventrículo izquierdo y la remodelación excéntrica son mecanismos compensatorios asociados con los cambios en VI de una forma elipsoide a una más esférica (18).

La falta de equilibrio entre la demanda miocárdica de oxígeno y suministro, produce hipertrofia excéntrica del ventrículo izquierdo que se acompaña de fibrosis subendocárdica que se han detectado en casos de hipertensión y en autopsias.

Hasta hace poco, la mayoría de los estudios no invasivos de los cambios hemodinámicos de preeclampsia han empleado la ecocardiografía bidimensional para medir las dimensiones cardíacas y la función sistólica. Hasta el advenimiento del Doppler tisular (TDI), ha habido pocas medidas ecocardiográficas sensibles de los cambios en la presión de llenado cardíaco; las velocidades del Doppler tisular y los índices de deformación son altamente sensibles para detectar daño miocárdico significativo (19).

Las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo muestran respuestas adaptativas al aumento de la presión arterial sistémica con modificación significativa de la estructura y función ventricular izquierda. Los estudios ecocardiográficos muestran aumentos estadísticamente significativos en la masa del ventrículo izquierdo, el aumento de fin de sístole y el volumen de fin de diástole del VI, acompañado de reducciones significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del porcentaje de acortamiento fraccional.

También se ha encontrado aumento significativo en el tamaño de la aurícula izquierda en el grupo con preeclampsia; esto probablemente refleja los primeros cambios estructurales cardíacas en THE; asimismo esta elevada la relación e/a en los pacientes con preeclampsia en comparación con las mujeres normotensas, así como aumento en

la onda Doppler tisular e' y probablemente refleja el aumento de las presiones de llenado cardíaco en la preeclampsia.

Debido a la vasoconstricción y la retención de volumen que caracteriza a la preeclampsia, es posible que los estudios con doppler de tejidos y biomarcadores de estrés cardíaco sean útiles en la detección de cambios hemodinámicos tempranos; varios marcadores biofísicos y bioquímicos diferentes han sido investigados. Estos incluyen sFlt-1, VEGF, endoglina soluble, P-selectina y PP-13, que reflejan la patogénesis de los THE así como el péptido natriurético cerebral (6)(19).

5.8 Péptido natriurético cerebral (BNP)

El péptido natriurético cerebral (BNP), fue aislado del cerebro porcino e identificado con posterioridad como una hormona de síntesis y liberación cardíaca en humanos, especialmente en el ventrículo.

El mecanismo de síntesis y liberación del BNP no está claramente definido, aunque se encuentran valores elevados del BNP en circunstancias que cursan con disfunción ventricular sistólica y diastólica, en fases muy precoces, y es el marcador neurohormonal que primero se eleva en la historia natural de la insuficiencia cardíaca (IC). Por ello, la determinación plasmática del BNP ha sido identificada en diversos trabajos como un método excelente para el cribado de la disfunción ventricular izquierda (DVI) en la población con sospecha diagnóstica. El principal estímulo que controla la síntesis y liberación de BNP de las aurículas y ventrículos es el estrés de la pared; en paciente con insuficiencia cardíaca, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión del volumen ventricular, la sobrecarga de presión y al estrés de la pared. Un valor normal de BNP prácticamente excluye la posibilidad de disfunción ventricular sistólica; durante el embarazo normal y el posparto medidos trimestralmente se han reportado elevación de BNP comparado con controles no embarazadas con una mediana y rango 19(10-143)pg/ml, en las controles no embarazadas 10(10-37) (p=0,003) El BNP ha demostrado ser también un excelente marcador bioquímico en la insuficiencia cardíaca, ya que sus valores plasmáticos se han asociado con el estado funcional del paciente y el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, y se puede utilizar como método de control en el tratamiento de la IC (un buen tratamiento se correlacionaría con el descenso de las concentraciones de BNP).

La medición de ambos BNP y NT-proBNP (N-terminal-propéptido natriurético cerebral) han demostrado ser marcadores sensibles para la detección de disfunción sistólica leve, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular izquierda asintomática y para el

diagnóstico de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes con disnea. Estudios recientes sugieren que los niveles de BNP están elevados en las mujeres preeclámplicas, pueden existir alteraciones en los niveles de BNP asociados con preeclampsia en respuesta a los cambios en estiramiento del miocito cardíaco y esto puede reflejar cambios de presión o de volumen en los ventrículos en este trastorno único de embarazo. El mecanismo de síntesis y liberación de BNP no está claramente definido, aunque se encuentran niveles elevados de BNP en circunstancias que cursan con disfunción ventricular sistólica y diastólica, en fases muy precoces, es el marcador que primero se eleva en la historia natural de la insuficiencia cardíaca así como en preeclámplicas y embarazadas normotensas (20).

Estudios recientes han confirmado que las concentraciones de BNP están elevadas en preeclampsia y otros trastornos hipertensivos del embarazo. Los mayores niveles séricos de BNP en preeclampsia son mayores que la documentada en los embarazos normotensos, lo que sugiere que la activación de BNP en la preeclampsia es una respuesta a los cambios en la circulación materna que reflejan los cambios fisiopatológicos en la unidad útero-placentaria. Se sabe que la mediana de los niveles de BNP son bajos (<20 pg / ml) y se mantienen estables durante toda la gestación en los embarazos normotensos. Los niveles de BNP se elevan en los embarazos complicados por preeclampsia leve y son aún mayores en preeclampsia severa, lo que probablemente refleja tensión ventricular y/o disfunción cardíaca subclínica secundaria al aumento de la poscarga característico de la preeclampsia (21).

Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de BNP se incrementan significativamente en la preeclampsia en comparación con las pacientes normotensas en el período anterior al parto, y disminuye significativamente en el período posparto. Las mujeres con preeclampsia tienen aumentada la sensibilidad a la angiotensina II, lo que resulta en un aumento de la vasoconstricción periférica y la retención de volumen (22).

El BNP es conocido por suprimir la liberación de renina y una de las razones para su activación podría ser el trastorno en el sistema renina-angiotensina-aldosterona que se produce en la preeclampsia; si bien parece, que el aumento de BNP sérico se explica por el incremento de la presión de llenado cardíaco, se debe recordar que en la preeclampsia se ha documentado que es un estado con aumento de volumen y vasoconstricción periférica marcada. En este sentido, la elevación en los niveles de BNP puede ser debido a la remodelación del miocardio y la disfunción ventricular subclínica que acompaña a la vasoconstricción grave que se observa en PE; el BNP tiene una alta sensibilidad pero baja especificidad en la detección de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

Los hallazgos sugieren que el BNP refleja la carga de miocardio en el PE: dada su correlación con múltiples variables cardíacas, el BNP tiene alta sensibilidad pero baja especificidad para la detección de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas.

6. Planteamiento del problema

En 2017 la International society for the study of hypertension in pregnancy clasificó los trastornos hipertensivos del embarazo como 1) Hipertensión gestacional 2) Síndrome de preclamsia/eclampsia 3) Síndrome de preclampsia superpuesto a hipertensión crónica 4) Hipert. ensión crónica Los trastornos hemodinámicos relacionados con el embarazo y presentes en los THE, representan un modelo muy interesante en la que una sobrecarga de presión se desarrolla en pocas semanas a diferencia de la hipertensión esencial crónica, que se caracteriza por una sobrecarga de presión de larga duración; a pesar del breve período en el que ocurren estas alteraciones hemodinámicas, parecen estar asociadas a una estructura y función ventricular izquierda alterada, los THE se comportan como insuficiencia cardíaca aguda de gasto alto.

La información derivada del modelo geométrico y la hemodinámica materna podría ser útil en la decisión para el tratamiento clínico. El hallazgo de una geometría concéntrica en las primeras etapas de la preeclampsia podría estar asociado con el desarrollo subsiguiente de daño a órganos diana como hígado, riñón o placenta, lo que justifica el amplio espectro clínico de la enfermedad (por ejemplo, síndrome de HELLP, trombocitopenia, restricción del crecimiento). Los pacientes con geometría concéntrica son los que tienen sobrecarga de presión y baja carga de volumen, ya que muestran resistencia vascular total (RVT) más alta y volumen sistólico más bajo (7),

Las mujeres con antecedente de THE tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, accidente cerebrovascular y la enfermedad tromboembólica venosa (6).

La dilatación del ventrículo izquierdo, hipertrofia y el deterioro de la función sistólica y diastólica son resultados comunes asociados con THE, estos hallazgos han demostrado que persisten hasta tres años después de la preeclampsia; sin embargo la evaluación ecocardiográfica es insuficiente como evaluación cardiovascular aislada, por lo que al combinar la evaluación ecocardiográfica con BNP podría adicionar valor predictivo diagnóstico; dado que la determinación de BNP evalúa la sobrecarga cardíaca y el estado de la relajación miocárdica (7).

La activación del BNP en los THE se relaciona a cambios de la circulación materna y la unidad útero-placentaria sobre el estiramiento del miocito, los valores normales de BNP durante el embarazo deben ser $<20\mu\text{mL}$.

No hay estudios que correlacionen los valores de BNP con la función cardiovascular alterada en los trastornos hipertensivos del embarazo en el tercer trimestre del embarazo.

7. Justificación

De acuerdo con el objetivo del Plan Nacional de Desarrollo 2030 sobre la reducción de la mortalidad materna y basado en el artículo 4º constitucional “Proporcionar a las mujeres embarazadas la atención necesaria para evitar complicaciones antes, durante y/o posteriores al parto o puerperio, a través de estudios clínicos que detecten oportunamente la presencia de preeclampsia o eclampsia y, de esa manera disminuir los índices de mortalidad materna e infantil en nuestro país”; se han implantado acciones estratégicas para la atención materna y la prevención oportuna de complicaciones obstétricas; como se propone en este trabajo detectar oportunamente mediante ecocardiografía y BNP las complicaciones cardiovasculares asociadas a preeclampsia/eclampsia.

Este trabajo se realizó en un hospital de referencia para embarazo de alto riesgo con acceso a ecocardiografía en el servicio de urgencias obstétricas, es una ventaja en relación a varios hospitales materno-infantiles no solo del país sino a nivel mundial que generalmente cuentan con acceso a estos servicios.

La investigación planteada contribuirá a generar un modelo predictivo para la detección de la afectación cardiovascular y desarrollar un modelo de evaluación cardiológica durante la preeclampsia. Los resultados del estudio ayudarán a crear una mejor estrategia de abordaje, tratamiento y seguimiento de las pacientes que cursen con hipertensión durante el embarazo en congruencia con las políticas públicas del Plan Nacional de Desarrollo 2030 y del Observatorio de Mortalidad Materna y con el apoyo técnico del Grupo Interagencial de Naciones Unidas para la reducción de la mortalidad materna coordinado por la Organización Panamericana de la Salud, en aras de mejorar el acceso de las mujeres a los servicios de salud, de forma específica aquellos que tienen que ver con la atención de la salud materna. (OPS/OMS),(Gaceta del Senado abril 2015).

Las alteraciones cardiovasculares (función sistólica y diastólica) evaluadas por ecocardiografía en preeclampsia han sido descritas; pero el BNP no distingue

disfunción sistólica de diastólica por lo que al combinarse con los parámetros ecocardiográficos podría mejorar su valor diagnóstico.

El presente estudio pretende contestar la siguiente interrogante: *¿existe alguna asociación entre la disfunción ventricular medida ecocardiográficamente y los niveles séricos de BNP en los trastornos hipertensivos del embarazo?*

8. Objetivo

Identificar la asociación entre la disfunción ventricular medida por ecocardiografía y los niveles séricos de BNP en trastornos hipertensivos del embarazo.

9. Hipótesis

En los trastornos hipertensivos del embarazo, la disfunción ventricular evaluada por ecocardiografía se asocia con elevación de los niveles séricos de BNP.

10. Metodología

10.1 Diseño del estudio

Realizamos un estudio observacional, transversal y prolectivo. La muestra de estudio se reclutó consecutivamente desde noviembre de 2018 hasta diciembre de 2019, del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México que es un centro de referencia para atención del embarazo de alto riesgo.

10.2 Población del estudio

La muestra del estudio incluyó 87 mujeres embarazadas: 23 con embarazo normal (NP), 36 con preeclampsia (EP) y 28 con hipertensión gestacional (GH).

El tamaño de la muestra se calculó considerando el estudio de Ghomian N et al (22), que incluyó 94 mujeres embarazadas, 44 con preeclampsia severa y 50 con embarazo normal y correlaciones significativas del BNP sérico y la fracción de eyección del VI de -0.39), de 0.48 con TAPSE y de 0.48 con E/e. Para este estudio, se propuso un coeficiente de correlación mínimo de 0.30 con un error alfa igual o menor de 0.05 y un error beta igual o menor de 0.20. Así, el número mínimo de pacientes para estimar la asociación entre BNP y cualquier parámetro ecocardiográfico fue de 85 pacientes.

De las 378 pacientes ingresadas con THE, se incluyeron todas las pacientes con expediente electrónico de mujeres con preeclampsia, hipertensión gestacional y embarazo normoevolutivo entre noviembre de 2018 hasta diciembre de 2019, que

cumplieron con los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Mujeres embarazadas 16-49 años
- En la semana 20 de gestación o posterior.
- Con trastorno hipertensivo del embarazo definido por una TA >140/90mmHg.
- Con síndrome de preclampsia caracterizado por reducción de la perfusión sistémica por vasoespasmo y activación del sistema de coagulación con TA >140/90mmHg con proteinuria y/o afección multisistémica.

Criterios de exclusión:

- Con datos de Infección de vías urinarias y/o cervicovaginitis
- Pacientes embarazadas con enfermedades crónicas tales como: diabetes mellitus², hipertensión crónica, cardiopatías, artritis reumatoide, lupus, hipertiroidismo, nefropatías.
- Embarazo gemelar
- Embarazo molar

Criterios de eliminación:

- Paciente trasladada a otra unidad hospitalaria
- Falta de determinación de PFH o proteinuria
- Difícil interpretación y/o mala calidad de las imágenes en Eco TT

10.3 Definición de variables

VARIABLE DEPENDIENTE: DISFUNCIÓN VENTRICULAR:

Definición conceptual: Síndrome clínico caracterizado por síntomas y signos de disminución de la funcionalidad del ventrículo izquierdo.

Definición operativa

Disfunción sistólica: se define con las covariables

- FEVI < 52%
- Strain VI (GLS) < 16%

Disfunción diastólica: se define con alteraciones en al menos dos covariables

- Septal e < 8
- Septal E/e' > 10
- Rel E/a > 1.6
- Vol auricular indexado > 28ml
- Strain AI < 30%

VARIABLE INDEPENDIENTE: PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

Definición conceptual: Biomarcador polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los ventrículos cardíacos en respuesta a un alargamiento excesivo de los miocitos.

Definición operativa:

Niveles séricos de BNP 0-35pg/ml*, emitidos por el Lector Triage Meter Pro

**Valores de referencia del Perfil Cardiopulmonar del Laboratorio del Hospital de Especialidades "Dr Belisario Domínguez"*

10.4 Protocolo de estudio

La valoración de cada paciente se realizó a su llegada al área de triage-urgencias obstétricas. Se obtuvieron antecedentes médicos personales y familiares mediante entrevista directa, se midieron presión arterial y parámetros antropométricos, así como el examen ginecológico.

La hipertensión arterial se definió como la presión arterial > 140/90 mmHg medida en la visita médica de rutina o al área de emergencias. La mayoría de ellas acudieron por primera vez a la consulta de atención prenatal, ninguna tenía un tratamiento antihipertensivo y se prescribió tratamiento con nifedipina o hidralazina a las que lo necesitaban.

Se extrajo una muestra de sangre periférica para todas las pruebas de laboratorio prenatales, así como para el análisis de BNP (dentro de la primera hora de llegada al área de triage-emergencia obstétrica). Todas las muestras de sangre se analizaron de acuerdo con el protocolo estándar de Lector Triage Meter pro para la determinación de los niveles cuantitativos en suero de BNP (pg/ml) en el Laboratorio Central del Hospital. Las medidas de BNP se determinaron solo para el propósito de este estudio clínico y los investigadores y el ecocardiografista estaban cegados a las medidas de BNP y ecocardiográficas.

El parto (parto vaginal o cesárea) dependió de si la paciente estaba en trabajo de parto o no. Si la paciente tenía el cuello cerrado era obligatoria una cesárea ya que no debería tardar más de 6 horas; si la paciente llegaba en fase activa con 5-6 horas de dilatación, se intentó el parto vaginal siempre que no hubiera proteinuria. La edad gestacional osciló entre 30 y 39 semanas. Todos los ecocardiogramas se realizaron antes del tratamiento antihipertensivo y no se realizó ningún seguimiento de los

resultados cardiovasculares o de la respuesta al tratamiento, por lo tanto, no se evaluaron eventos cardiovasculares adversos.

10.5 Análisis ecocardiográfico

Las mediciones de la función y de las cavidades cardíacas se realizaron de acuerdo con las Guías 2016 de la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging* sobre cuantificación de la función sistólica y diastólica del VI (23). Todos los parámetros estándar se midieron utilizando un ultrasonido cardíaco Philips iE33 con el transductor X-5. Se monitorizó la frecuencia cardíaca durante todas las mediciones y se realizó la evaluación ecocardiográfica cuando la paciente tenía la presión arterial alta.

Se midió el grosor de la pared septal, el grosor de la pared posterior y la masa del VI con modo M en vistas del eje largo paraesternal y la masa del VI se indexó de acuerdo al área de superficie corporal (índice de masa del VI), los volúmenes del VI y la fracción de expulsión se midieron mediante el método biplano de suma de discos; además, se midieron la velocidad del flujo mitral diastólico temprano (E) y tardío (a) y el tiempo de desaceleración de la válvula mitral (tiempo de desaceleración de la VM) y se calculó la relación E/a.

El volumen de la aurícula izquierda se midió mediante el algoritmo de suma de discos y se indexó por área de superficie corporal (índice de volumen de la AI). Las velocidades de alargamiento del anillo mitral (E') se midieron mediante imágenes de Doppler tisular en la parte lateral y septal del anillo de la válvula mitral. A partir de estos valores, se calculó la media E'(E') media y la relación media E/e' y también se determinó la velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VPRT).

Todos los parámetros se promediaron durante tres ciclos cardíacos consecutivos. Para el análisis de SAI (Strain de la Aurícula izquierda), utilizamos el software cardiovascular intellispace semiautomático off-line de Philips. El software de deformación del VI se adaptó para el análisis de SAI

10.6 Análisis estadístico

El análisis se realizó con Stata versión 13.1. La distribución de los datos numéricos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Francia, cuando la distribución fue diferente a la normal estándar, los datos se reportan como medianas y rangos intercuartílicos (IQR) y los datos categóricos como valores absolutos y porcentajes (n (%)). Las diferencias entre los grupos estudiados se analizaron mediante la prueba no paramétrica de

Kruskal-Wallis. Para la asociación de variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2).

Se estimó el coeficiente de correlación de Spearman entre el BNP y las variables ecocardiográficas.

Para el análisis multivariado se construyeron modelos de clasificación y regresión de árbol (CART) con las variables que tuvieron una correlación significativa para la preeclampsia, la hipertensión gestacional y el embarazo normoevolutivo, en combinación con otras covariables y posibles factores de confusión como la edad, el IMC, la PAS, la PAM, la frecuencia cardíaca y la edad gestacional.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0.05.

10.7 Aspectos éticos

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética Médica del Hospital (número de protocolo 501-010-09-17). Todos los participantes que cumplieron con los criterios de selección dieron su consentimiento informado por escrito.

Implicaciones éticas

A. Normatividad: Esta investigación se rige con los principios éticos básicos (autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia), contenido en la declaración de Helsinki y en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en las guías de buena práctica médica y en las siguientes normas oficiales: Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico y Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

B. Riesgo: De acuerdo con el Título segundo, De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Capítulo I, Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, esta investigación se considera sin riesgo.

11. Resultados

La Tabla 1 muestra las comparaciones de variables obstétricas, clínicas y de laboratorio entre los grupos del estudio. En cuanto a la historia obstétrica, se identificaron diferencias significativas en relación con tres variables que están estrechamente relacionadas con la THE. Las mujeres del grupo de PE e HG informaron que no tomaron suplementos prenatales ($P = 0.01$), el parto fue resuelto principalmente por cesárea ($P = 0.001$), y la edad gestacional al momento del parto fue menor que en las mujeres del grupo NE sano (36 semanas (29.5- 38 semanas) y 37 semanas (35.5 a

39 semanas) frente a 38 semanas (36.6 a 39 semanas) ($P = 0.02$). También se identificaron diferencias significativas en relación con la historia clínica de aquellas variables que están estrechamente relacionadas con la THE. Las mujeres en el grupo THE tenían valores significativamente más altos de presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca que las del grupo NE. Los niveles de BNP fueron significativamente más altos en pacientes con PE e HG en comparación con NE. No se identificaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a las pruebas bioquímicas tales como: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, creatinina sérica, proteínas séricas, en los THE la albúmina fue significativamente baja.

Tabla1. Variables basales obstétricas, clínicas y de laboratorio por grupo de estudio. Los datos se muestran como frecuencias absolutas (porcentajes) o medias (percentil 25 – percentil 75)

| Variable | EN (n=23) | PE (n=36) | HG (n=28) | Valor p |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|
| Antecedentes obstétricos | | | | |
| Embarazos previos, n(%) | 16 (70) | 24 (67) | 14 (50) | 0.270 |
| Preeclampsia previa (n (%)) | | | | |
| Si | 2 (9) | 9 (25) | 7 (25) | 0.250 |
| No | 21 (91) | 27 (75) | 21 (75) | |
| Seguimiento Prenatal (n (%)) | | | | |
| Si | 9 (39) | 10 (28) | 28 (21) | 0.380 |
| No | 14 (61) | 26 (72) | 22 (79) | |
| Suplementación (n (%)) | | | | |
| Si | 10 (43) | 9 (75) | 2 (7) | 0.010 |
| No | 13 (57) | 27(75) | 26 (93) | |
| Vía nacimiento (n (%)) | | | | |
| Parto | 18 (78) | 3 (8) | 8 (29) | <0.001 |
| Cesárea | 5 (22) | 33 (92) | 20 (71) | |
| Días Hipertensión (días) | 0 (0–0) | 2 (1–4) | 1 (1–3) | 0.060 |
| Edad Gestacional (semanas) | 38 (37–39) | 36 (30–38) | 37 (35–39) | 0.020 |
| Datos clínicos | | | | |
| Edad | 26 (19–29) | 27 (23–35) | 24 (22–32) | 0.191 |
| Peso (Kg) | 75 (65–89) | 80.5 (67–92) | 72.5 (67–87) | 0.702 |
| Estatura (cm) | 156 (154-160) | 159 (155-159) | 156(154-161) | 0.605 |
| IMC (peso/estatura ²) | 29.7 (27.7-36.4) | 31.6 (27.5-36.1) | 30.0 (27.0-35.9) | 0.773 |
| PAS (mmHg) | 100 (90–100) | 152 (140–160) | 140 (140–150) | < 0.001 |
| PAD (mmHg) | 60 (60–70) | 90 (90–100) | 90 (90–95) | < 0.001 |
| PAM (mmHg) | 73 (70–80) | 113 (107–120) | 107 (107–112) | 0.001 |
| FC (latidos/min) | 90 (83–92) | 97 (93–101) | 97 (94–100) | 0.003 |
| Datos de laboratorio | | | | |

| | | | | |
|-------------------------------------|------------------|-------------------|------------------|-------|
| BNP (pg/mL) | 23 (9–33) | 188.5 (142–214.5) | 105 (46–162) | 0.001 |
| Hb (g/dL) | 12 (11–12.3) | 11.95 (11.1–12) | 12 (12–12.8) | 0.021 |
| Hto (%) | 36.3 (33.8–37.5) | 36.05(33.5–38) | 36.9 (36.1–38.2) | 0.119 |
| Plaq (thousands/uL)x10 ³ | 198 (110–228) | 189 (142–213) | 190 (140–213) | 0.580 |
| Crs (mg/dL) | 0.9 (0.8–1.1) | 1.1 (0.8–1.2) | 1.1 (0.85–1.2) | 0.263 |
| Prot (g/dL) | 5.5 (5.1–5.8) | 5.1 (4.9–5.6) | 5.5 (5–5.7) | 0.116 |
| Alb (g/dL) | 3.5 (3.2–3.5) | 2.3 (2.0–2.8) | 2.5 (2.3–2.9) | 0.001 |

IMC= Índice de masa corporal, PAS= presión arterial sistólica PAD= presión arterial diastólica, PAM presión arterial media BNP= Péptido Natriurético cerebral Hb= Hemoglobina Hto= Hematocrito Plaq=Plaquetas (miles/u) Crs= Creatinina sérica Prot= Proteínas Alb= Albúmina

En la Tabla 2 se muestran las variables ecocardiográficas. El IMVI, el área de la AI, el volumen indexado de la AI, la relación e/a, el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrica, la e septal, la Ee septal y el SAI tuvieron una diferencia significativa entre NE y los THE. El IMVI, el área y volumen indexado, los parámetros de función diastólica y el strain de AI están más alterados en los grupos de THE (HG y PE).

Las pacientes con THE tuvieron el strain de la aurícula izquierda significativamente menor en comparación con el grupo de EN (mediana 35 (IQR 34-35) frente a mediana 22.5 (IQR 20-24) (P <0.001); hoy en día medir el strain de la AI permite analizar la funcionalidad de la AI de una manera no invasiva y con un alto grado de confiabilidad y no tan dependiente de los parámetros de disfunción diastólica tradicionales.

Las variables asociadas a sobrecarga hemodinámica o disfunción diastólica o ambas, de forma aislada se combinaron posteriormente en un modelo multivariado; las seis variables más significativas (e septal, Ee' septal, relación E/a, IVRT, volumen auricular indexado y strain auricular izquierdo); permanecieron asociadas a sobrecarga hemodinámica, consideradas disfunción diastólica

Tabla 2. Descripción de los parámetros ecocardiográficos por grupos

| Variable | EN (n=23) | PE (n=36) | HGI (n=28) | Valor p |
|--------------------------|---------------|---------------|-----------------|---------|
| Función sistólica | | | | |
| Diámetro diastólico (mm) | 46 (43 – 47) | 45 (30 – 48) | 43 (40 – 46) | 0.266 |
| Diámetro sistólico (mm) | 28 (24 – 30) | 29 (27 – 31) | 28 (22 – 30) | 0.299 |
| Vol TD (mL) | 98 (82 – 112) | 97 (84 – 112) | 88 (80 – 114.5) | 0.719 |
| Vol TS (mL) | 30 (20 – 36) | 34 (20 – 38) | 30 (21 – 35) | 0.407 |

| | | | | |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------|
| FEVI (%) | 69 (67 – 75) | 70 (65 – 76) | 68 (65 – 75) | 0.777 |
| MIVI (g) | 68 (64 – 74) | 117 (98 – 129) | 110 (99 – 129) | 0.001 |
| Strain VI (%) | -19 (-18 – -20) | -20 (-19 – -22) | -19.5 (-19 – -21) | 0.08 |
| Función Diastólica | | | | |
| Rel E/a | 1.14 (1.07 – 1.33) | 1.62 (1.09 – 1.80) | 1.35 (1.25 – 1.46) | 0.001 |
| TD (msec) | 166 (160 – 176) | 136 (122 – 139) | 132 (132 – 160) | 0.001 |
| TRIV (msec) | 97 (95 – 100) | 88.5 (76.5 – 96.5) | 80 (78 – 91) | 0.001 |
| e septal (m/sec) | 6 (5.9 – 7) | 10.4 (9.4 – 12) | 11(9.85 – 12.6) | 0.001 |
| Septal E/e' | 7.54 (6.9 – 9) | 15.9 (14.1 – 18.2) | 12.6 (9.1 – 13.6) | 0.001 |
| Lateral E/e | 14 (10.2 – 15.7) | 14(10.8 – 15.7) | 14 (9.1 – 15.5) | 0.391 |
| Vmax IT (m/sec) | 3.0 (2.9 – 3.0) | 3.1 (3.0 – 3.4) | 3.2 (3.0 – 3.4) | 0.018 |
| Función AI | | | | |
| Area AI (m2) | 17 (14 – 19) | 22 (20.5 – 25.5) | 19 (17 – 22) | 0.001 |
| Vol i AI (ml/m2) | 28 (24 – 30) | 34 (33 – 38) | 31.5 (25 – 35) | 0.001 |
| Strain AI (%) | 35 (34 – 36) | 22 (20 – 23.5) | 23 (21 – 25.5) | 0.001 |

Vol td= Volumen telediastólico Vol ts= Volumen telesistólico FEVI= Fracción de eyección del VI MIVI= Masa indexada del VI Strain VI= strain Ventrículo izquierdo TD=Tiempo de Deceleración TRIV= Tiempo de relajación Isovolumétrico VmaxIT= Velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea area AI= Area de Aurícula izquierda ViAI= Volumen indexado de aurícula izquierda Strain Ai= Strain de Aurícula izquierda

Los niveles séricos de BNP se correlacionaron de manera negativa con un peor grado de función diastólica y peor strain de la aurícula izquierda en el grupo THE ($\rho = -0.32$, $P = 0.021$). En cuanto a los parámetros de función diastólica la relación Septal E/e' tuvo una correlación moderada con BNP el grupo de THE en el grupo PE ($\rho = 0.483$ $P = 0.002$) en el grupo HG ($\rho = 0.356$ $P = 0.62$) así como la relación E/a PE ($\rho = 0.327$ $P = 0.051$) y para HG ($\rho = 0.410$ $P = 0.028$).

Para los parámetros de función sistólica el BNP tuvo correlación moderada con el índice de masa del VI ($\rho = 0.51$, $P < 0.001$). Sin embargo no se observó una correlación significativa con la FEVI y el Strain del VI, para la FEVI en el grupo EN tuvo una correlación moderada ($\rho = 0.412$ $P = 0.050$) PE ($\rho = 0.067$ $P = 0.698$) para HG ($\rho = 0.024$ $P = 0.901$); la correlación de BNP con el strain de VI en el grupo EN ($\rho = 0.384$ $P = 0.069$) para el grupo PE ($\rho = 0.019$ $P = 0.911$) para el grupo HG ($\rho = 0.316$ $P = 0.101$).

En cuanto a los parámetros de función auricular el volumen indexado de AI tuvo una correlación con BNP ($\rho = 0,69$, $P < 0.001$).

La tabla S1 del material complementario muestra los resultados del conjunto completo de todas las variables ecocardiográficas.

Tabla 3. Correlaciones de parámetros sistólicos, diastólicos y AI con BNP en 3 grupos

| | Todos (N = 87) | | EN (N = 23) | | PE (N = 36) | | HG (N = 28) | |
|----------------------------------|---------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|
| | Rho | P | Rho | P | Rho | P | Rho | P |
| <i>Función sistólica</i> | | | | | | | | |
| FE VI | 0.012 | 0.910 | 0.412 | 0.050 | -0.067 | 0.698 | 0.024 | 0.901 |
| Strain VI | 0.28 | 0.008 | 0.384 | 0.069 | 0.019 | 0.911 | 0.316 | 0.101 |
| MIVI | 0.51 | <0.001 | 0.248 | 0.252 | 0.108 | 0.530 | -0.040 | 0.837 |
| <i>Función diastólica</i> | | | | | | | | |
| Rel E/a | 0.43 | 0.003 | 0.062 | 0.775 | 0.327 | 0.051 | 0.415 | 0.028 |
| TD | -0.58 | <0.001 | 0.900 | 0.683 | -0.390 | 0.018 | 0.067 | 0.733 |
| TRIV | -0.32 | 0.002 | 0.180 | 0.409 | -0.020 | 0.900 | -0.240 | 0.203 |
| Septal Ee´ | -0.11 | 0.280 | 0.023 | 0.914 | 0.483 | 0.002 | 0.356 | 0.062 |
| <i>Función auricular</i> | | | | | | | | |
| Vi AI | 0.69 | <0.001 | 0.120 | 0.583 | 0.474 | 0.004 | 0.299 | 0.121 |
| Area AI | -0.39 | 0.001 | -0.18 | 0.394 | 0.427 | 0.009 | 0.469 | 0.011 |
| Strain AI | -0.79 | <0.001 | -0.03 | 0.868 | -0.160 | 0.322 | 0.503 | 0.006 |

FEVI= Fracción de eyección del VI MIVI= Masa indexada del VI Strain VI= strain Ventrículo izquierdo TD=Tiempo de Deceleración TRIV= Tiempo de relajación Isovolumétrico VmaxIT= Velocidad máxima de insuficiencia tricuspídea area AI= Area de Aurícula izquierda ViAI= Volume indexado de aurícula izquierda Strain Ai= Strain de Aurícula izquierda

Mediante el análisis CART (Fig. 1), se encontraron patrones que definen tendencias para formar grupos homogéneos mutuamente excluyentes como:

- el primer parámetro que separa los grupos en 2 es septal e > 8.2 o <8.2,
- la elevación de BNP > 89ug / ml los clasifica, y
- el strain LA aumenta la sensibilidad para detectar y definir disfunción diastólica.

Las variables independientes asociadas al aumento de BNP son:

- Incremento moderado del volumen indexado de la aurícula izquierda en los grupos

con THE (HG y PE), y

b) otros parámetros de disfunción diastólica como e / a y Ee 'septal.

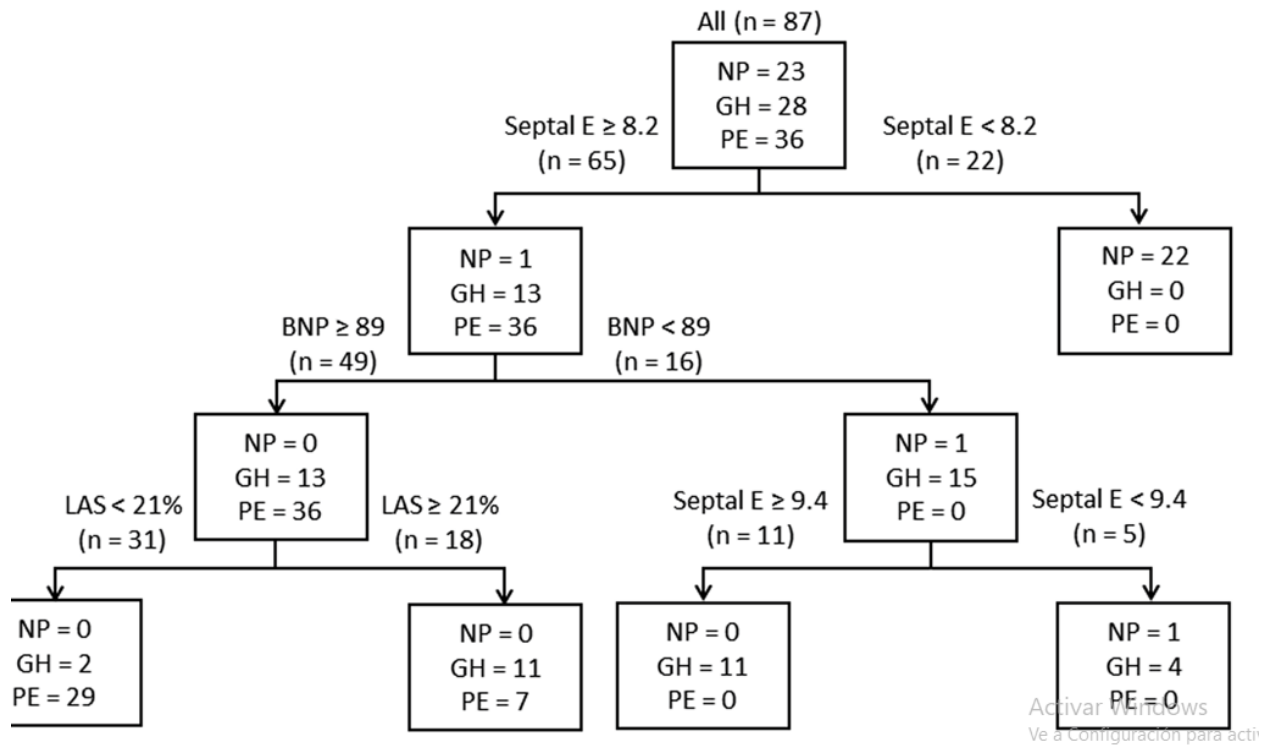


Fig 1. Análisis multivariable CART (Clasificación and regression tree) BNP (Brain Natriuretic peptide) LAS (Left atrial strain)

12. Discusión

La afectación del corazón en los THE a menudo no se realiza oportunamente durante el período hipertensivo agudo (5). Consideramos que entre los hallazgos más importantes del presente estudio los siguientes: (1) Los niveles séricos de BNP aumentan durante los THE, tanto en HG como en PE y se correlacionan con peor función diastólica según los datos ecocardiográficos obtenidos, (2) las dimensiones de la aurícula izquierda (tres diámetros y volumen biplano máximo) fueron mayores en pacientes con PE e HG que en mujeres con EN, y (3) el strain de AI mejora el desempeño para evaluar disfunción diastólica temprana en mujeres gestantes con THE.

Encontramos que la disfunción diastólica es significativa, y ésta aumenta porque la presión telediastólica del VI aumenta la presión media de la aurícula izquierda. Estos resultados mostraron un aumento moderado de las dimensiones de la aurícula

izquierda, lo que sugiere que los niveles séricos de BNP tienen un impacto pronóstico diferente en mujeres con EN que en las pacientes con THE. Estamos más cerca de comprender la lesión miocárdica subclínica independientemente de la fracción de eyección y más cerca de la lesión funcional y probablemente estructural que se refleja en la AI y más evidente en la función diastólica y la aurícula izquierda que sugieren lesión cardiovascular precoz: las pacientes con daño miocárdico secundario a cardiopatía isquémica e hipertensión tienen resultados similares a lo que se conoce como “disfunción diastólica aislada” (23) este estudio apoyó el análisis de la disfunción diastólica con el strain de AI.

La relajación miocárdica paradójicamente es un proceso más vulnerable que la contracción miocárdica porque hay una disminución rápida de la presión en el ventrículo izquierdo y la presión telediastólica del VI aumenta la presión media de la aurícula izquierda (19). Los resultados sugieren que aun con disfunción diastólica leve hay elevación de BNP que si se deja progresar probablemente las pacientes desarrollarían disfunción miocárdica global si el embarazo no hubiese sido interrumpido.

Nuestros resultados mostraron un aumento moderado de las dimensiones de la aurícula izquierda, lo que sugiere que los niveles séricos de BNP tienen un impacto pronóstico diferente en mujeres con embarazo NE que en THE.

Por lo tanto, los niveles séricos de BNP más los datos ecocardiográficos podrían ser útiles para identificar a las mujeres que necesitan una vigilancia más estrecha durante el parto para obtener un mejor resultado clínico (6). En este estudio, los niveles séricos de BNP más el estudio ecocardiográfico tuvieron un mejor desempeño discriminatorio y podrían potencialmente usarse para identificación temprana de las pacientes con mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos que pueden beneficiarse de una monitorización ecocardiográfica temprana o una intervención cardiovascular adicional. No existe un valor de corte estandarizado para el BNP normal durante el embarazo (21),(22) El punto de corte de 89 pg / ul identificado por el análisis CART es aplicable a la presente muestra. Se requieren más estudios para encontrar un valor de corte estandarizado para los THE.

Otros hallazgos importantes fueron que las dimensiones de la aurícula izquierda fueron más grandes en pacientes con THE que en mujeres con NP. Una posible explicación de estos hallazgos es que podría tratarse de un daño incipiente o de un proceso de remodelación en evolución. Quizás cuando la hipertensión arterial no es tan severa, la aurícula izquierda al principio intenta compensar la restricción de llenado del VI aumentando su fuerza contráctil, lo que afecta la función auricular, si el estímulo persiste y la hipertensión arterial progresa, la aurícula izquierda tiende a expandirse y la

función se verá afectada. probablemente con tendencia a deteriorarse (15).

Con respecto a los hallazgos en el strain de AI, estos sugieren que aumenta la probabilidad para detectar disfunción diastólica precoz en pacientes embarazadas con THE. Esta información debe ser validada en el diseño de estudios prospectivos para este propósito, ya que el strain de AI es una técnica novedosa para evaluar la función cardiovascular y aún no ha sido adecuadamente validada, es operador-dependiente, y en este caso la evaluación podría ser controvertida ya que fue medido con un software que no fue diseñado para medir el strain auricular. Las técnicas de deformación ecocardiográfica más recientes, como el speckle tracking, tienen una mayor precisión en la evaluación de la deformación auricular izquierda, ya que son un análisis segmentado de la función auricular. (18)

Sin embargo, a pesar de las limitaciones expresadas anteriormente, consideramos que la información obtenida no se ve afectada esencialmente. La significativa asociación entre el strain de AI y el E/ e septal en pacientes con THE indica que podría ser un buen predictor de disfunción diastólica temprana en las etapas iniciales de los THE. Nuestros resultados (Figura 1) sugieren que si una paciente tiene E septal > 8.2, BNP > 89 y SAI < 30%, tiene un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares. Esto podría proponerse como marcador ecocardiográfico precoz de disfunción cardiovascular subclínica en estudios prospectivos, sería deseable proponer un proyecto multicéntrico para tener conclusiones más generalizadas al respecto.

La suplementación se incluyó en el presente estudio como una variable clínicamente relevante de los grupos estudiados, no es una hipótesis a priori que relacione el uso de suplementos con el efecto sobre el BNP o la hipertensión ((18). Es probable que la falta de suplementación en la mayoría de los pacientes hipertensos en el presente estudio se explicara por la ausencia de seguimiento prenatal, más que por la incidencia de hipertensión.

La variable de hipoalbuminemia presente en los THE es provocada por el estado inflamatorio coexistente durante el embarazo, incremento de la permeabilidad capilar y expansión del espacio intersticial; esto, a su vez, da lugar a mayor volumen de distribución de la albúmina circulante. La preeclampsia, que es un estado proinflamatorio, disminuye las concentraciones de albúmina sérica, que también se ve afectada por la nutrición de la paciente; en estudios previos se ha descrito la relación entre la severidad de la preeclampsia y el grado de desnutrición medido por hipoalbuminemia (24),

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

En este estudio, el BNP sérico más el strain auricular izquierdo ecocardiográfico tuvo un buen desempeño discriminatorio y podría potencialmente usarse para identificar a las mujeres con riesgo de eventos cardiovasculares adversos que pueden beneficiarse de una monitorización o intervención adicional en países de bajos ingresos. Creemos que los niveles séricos de BNP o NT proBNP deben sumarse al seguimiento cardiovascular materno durante la hospitalización por THE (21). En el presente estudio, los niveles de BNP más los datos ecocardiográficos se monitorizaron solamente durante el período hipertensivo agudo; el seguimiento o monitoreo durante los THE sería ideal, pero está más allá del alcance del presente trabajo.

La principal limitación es que los pacientes no tuvieron un seguimiento prenatal o posnatal adecuado. Hoy en día existen herramientas más sensibles como NT proBNP, o deformación de seguimiento de moteado longitudinal específico de las capas miocárdicas (8,9). Por tanto, es necesario continuar la investigación sobre este importante tema en los países de bajos ingresos. Los obstetras y cardiólogos deben trabajar juntos como un equipo multidisciplinario y tratar de prevenir resultados adversos maternos y neonatales combinados. Además, existen pocos centros donde el obstetra asistente y el cardiólogo de alto riesgo de embarazo trabajen juntos y además tener la disponibilidad inmediata de ecocardiograma y un equipo cardio-obstétrico.

Fue un desafío realizar un estudio ecocardiográfico durante la vigilancia obstétrica en el área del Departamento de Urgencias ya que es un país de bajos ingresos, y por lo mismo, no fue posible monitorizar NT proBNP con lo que se que podrían obtener resultados más confiables.

Se necesitan más trabajos para desarrollar biomarcadores cardiovasculares adecuados que puedan evaluar prospectivamente el estado cardiovascular en mujeres con THE y para determinar si la aplicación de un algoritmo predictivo podría mejorar los resultados maternos y/o fetales en los THE.

Ninguna de nuestras pacientes progresó a enfermedad sintomática debido al manejo en un centro terciario y la interrupción oportuna del embarazo según la gravedad del THE.

CONCLUSIONES

En este estudio transversal prospectivo, encontramos que la función sistólica durante el embarazo fue normal, pero la presión de llenado del VI aumentó moderadamente durante la hipertensión transitoria del embarazo, lo que tiene un impacto inicial en la función diastólica con un impacto mínimo en la función sistólica y/o compensado por el remodelado ventricular. Por tanto, el BNP podría ser un marcador para la detección oportuna de disfunción diastólica en los THE, y un factor clave para la evaluación de daño miocárdico subclínico en los THE con función sistólica aparentemente normal, pero con riesgo de complicaciones cardiovasculares.

La disfunción diastólica cardíaca medida ecocardiográficamente ocurrió en más de un tercio de las mujeres con THE y se correlacionó negativamente con los niveles de BNP. El strain de aurícula izquierda demuestra alteraciones en la función diastólica mejor que otros parámetros de disfunción diastólica en pacientes con HPD y se correlaciona con niveles más altos de BNP. Cuando se midió la disfunción diastólica utilizando la definición de ESC, encontramos un BNP significativamente más alto y un SAI peor. Se necesitan estudios prospectivos para confirmar que el Strain de AI puede ser más sensible que otros parámetros de disfunción diastólica en pacientes con THE

Hasta el momento no se cuenta con estudios que nos orienten el abordaje de una paciente con preeclampsia con falla cardíaca; consideramos necesario realizar detección oportuna, seguimiento y tratamiento de las pacientes para evitar la progresión hacia insuficiencia cardíaca del ventrículo izquierdo; por lo que consideramos prioritario instaurar en las diferentes guías clínicas de diagnóstico de preeclampsia un abordaje apropiado de la evaluación cardiovascular mediante BNP y ecocardiografía.

Referencias

1. Salud S de. Lineamiento técnico. Prevención diagnóstico y tratamiento preclampsia/eclampsia 4a edición. 2007.
2. Al-Jameil. A Brief Overview of Preeclampsia. *J Clin Med Res* [Internet]. 2013 Feb;6(1):1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24400024>
3. Briones Vega CG, Meneses Calderón J, Moreno Santillán AA, González Díaz JI, M.A. D de LP, Garduño J.C. B. Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema. *Rev la Asoc Mex Med Crítica Y Ter INTENSIVA*. 2008;22(2):10–99.
4. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiovascular implications in preeclampsia: an overview. *Circulation* [Internet]. 2014 Aug 19;130(8):703–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135127>
5. Ghossein-Doha C, Hooijschuur MCE, Spaanderman MEA. Pre-Eclampsia: A Twilight Zone Between Health and Cardiovascular Disease? *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(1):12–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29957220>
6. Reddy M, Wright L, Rolnik DL, Li W, Mol BW, La Gerche A, et al. Evaluation of Cardiac Function in Women With a History of Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Nov 19;8(22). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.013545>
7. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* [Internet]. 2008 Nov;156(5):918–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061708>
8. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* [Internet]. 2019;124(7):1094–112. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30920918>
9. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2014 Feb;63(2):346–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24166751>
10. Qu H, Khalil RA. Vascular mechanisms and molecular targets in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2020;319(3):H661–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32762557>
11. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol* [Internet]. 2016;77:361–431. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27451103>
12. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Aug 30;20(17). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31480243>
13. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy* [Internet]. 2014;2014:910751. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991435>
14. PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, Dey S, Erlebacher A, Fazleabas A, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol* [Internet]. 2015 Apr;16(4):328–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25789673>
15. Hebson C, Saraf A, Book WM. Risk Assessment and Management of the Mother with Cardiovascular Disease. *Clin Perinatol* [Internet]. 2016 Mar;43(1):1–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26876118>

16. Gongora MC, Wenger NK. Cardiovascular Complications of Pregnancy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2015 Oct 9;16(10):23905–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26473833>
17. Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: a review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014 May 13;63(18):1815–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613324>
18. Liu W, Li Y, Wang W, Li J, Cong J. Layer-specific longitudinal strain analysis by speckle tracking echocardiography in women with early and late onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2019;17:172–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31487637>
19. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;13(1 Pt 2):215–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31005530>
20. Villamil RE. No Title. *Rev Peru Ginecol y Obstet*. 2016;345–60.
21. Sadlecki P, Grabiec M, Walentowicz-Sadlecka M. Prenatal Clinical Assessment of NT-proBNP as a Diagnostic Tool for Preeclampsia, Gestational Hypertension and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One* [Internet]. 11(9):e0162957. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27685993>
22. Ghomian N, Vakilian F, Shahri B, Rostaminejad V, Khadem-Rezaiyan M. Can brain natriuretic peptide predict cardiovascular complications in severe preeclampsia? A case-control study. *Int J Reprod Biomed* [Internet]. 2019 Apr;17(4). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31435608>
23. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear journal Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2016;17(12):1321–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27422899>
24. Gojnic M, Petkovic S, Papic M, Mostic T, Jeremic K, Vilendecic Z, et al. Plasma albumin level as an indicator of severity of preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol* [Internet]. 2004;31(3):209–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15491066>

VARIABLES

- Edad
- Control prenatal
- Tratamiento prenatal
- Índice de masa corporal
- Edad gestacional
- Presión Arterial sistólica (PAS)
- Presión Arterial Diastólica
- Frecuencia cardíaca
- Hemoglobina
- Hematocrito
- Plaquetas
- Velocidad de sedimentación globular
- Deshidrogenasa láctica
- Aspartato aminotransferasa
- Alanino aminotransferasa
- Bilirrubinas totales
- Creatinincinasa total
- Creatinina sérica
- Dímero D
- Glucosa
- Proteínas
- Albúmina
- Proteinuria
- Diámetro diastólico
- Diámetro sistólico

- Volumen tlediastólico
- Volumen telesistólico
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)
- Índice de masa del ventrículo izquierdo (g)
- Strain del ventrículo izquierdo
- Relación E/a
- Onda E
- Onda a
- Tiempo de desaceleración (msec)
- Tiempo de relajación isovolumétrico (msec)
- e septal (m/sec)
- e lateral
- Septal E/e
- Lateral E/e
- Area AI)
- Vol indexado de la AI (ml/m²)
- Strain AI (%)

La descripción conceptual de estas variables es:

ANEXO 1. TABLA DE VARIABLES

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | ESCALA | CALIFICACIÓN |
|---|---|--------------------------|---|
| DEPENDIENTE: Disfunción ventricular: Sístole: FE VI / Strain grosor parietal | FUNCIÓN SISTÓLICA: FEVI Fracción de eyección Ventricular izquierda (FEVI) %, % de strain global longitudinal FUNCIÓN DIASTÓLICA: relación E/a vel E vel a (cm/seg) velocidades anulares Doppler tisular (septal e' < 7cm/seg) y | Cuantitativa continua | %; % g/m ² , cm/seg ml/m ² |

| | | | |
|--|---|--------------------------|----------------------|
| relativo, masa indexada Diastole: onda E/ onda a Septal e', rel E/e' septal Lateral e', rel E/e' septal Vol index de aurícula izquierda | lateral e' <10cm/seg) (cm/seg) , volumen de aurícula izquierda (> 34ml/m2) Vmax IT > 2.8m/secs Criterios de 2016 de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y ESC. | | m/seg |
| INDEPENDIENTE Concentraciones séricas de BNP | En muestra sanguínea en un tubo sin anticoagulante para obtener las concentraciones plasmáticas del péptido cerebral natriurético. | Cuantitativa continua | pg/ml |
| Preclampsia | Presencia de cifras tensionales elevadas. Presión sistólica corresponde al primer ruido de Korotkoff que se escucha es mayor de 130mmHg. Presión diastólica corresponde al cuarto ruido de Korotkoff es apenas audible es mayor a 90mmHg asociado a proteinuria | Cuantitativa continua | mmHg |
| Hipertensión Gestacional | Presencia de cifras tensionales elevadas. Presión sistólica corresponde al primer ruido de Korotkoff que se escucha es mayor de 130mmHg. Presión diastólica corresponde al cuarto ruido de Korotkoff es apenas audible es mayor a 90mmHg | Cuantitativa continua | mmHg |
| Antecedente de preeclampsia | Elevación de TA referido por la paciente. | Nominal | Si o No |
| Edad | Edad de la paciente, medido en años cumplidos, al momento de su ingreso. | | |
| Índice de masa corporal | Es la relación existente entre el peso y la talla y que sirve para identificar el sobrepeso y la obesidad en adultos | | |
| Edad gestacional | Se calculará mediante fecha de última menstruación en caso de que sea una amenorrea tipo I o mediante USG del primer trimestre. | Continua | Semanas y días |
| Presión Arterial sistólica (PAS) | Es la presión máxima que se alcanza en la sístole. | continua | mmHg |
| Presión Arterial Diastólica | Es la mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole. | continua | mmHg |
| Frecuencia cardíaca | Número de veces que el corazón late durante cierto tiempo (1min) en reposo oscila entre 60-100 | continua | lpm |
| Hemoglobina | Proteína que se halla en los glóbulos rojos, que transporta oxígeno a los órganos y tejidos del cuerpo y dióxido de carbono desde los órganos y tejidos hasta los pulmones. | Continua | g/dl |
| Hematocrito | Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual | Continua | % |
| Plaquetas | Células que circulan en la sangre; participan en la formación de coágulos sanguíneos y en la reparación de vasos sanguíneos dañados. | Continua | miles/m ³ |

| | | | |
|-------------------------------------|--|----------|-------|
| Velocidad de sedimentación globular | Nivel sérico de velocidad de sedimentación globular al ingreso. | Continua | mm/hr |
| Deshidrogenasa láctica | Nivel sérico de deshidrogenasa láctica al ingreso. | Continua | U/L |
| Aspartato aminotransferasa | Nivel sérico de aspartato aminotransferasa al ingreso. | Continua | U/L |
| Alanino aminotransferasa | Nivel sérico de alanino aminotransferasa al ingreso. | Continua | U/L |
| Bilirrubinas totales | Nivel sérico de bilirrubinas totales al ingreso. | Continua | mg/dl |
| Creatinincinasa total | Nivel sérico de creatinincinasa total al ingreso. | Continua | U/L |
| Creatinina sérica | Nivel sérico de creatinina sérica al ingreso. | Continua | mg/dl |
| Dímero D | Nivel sérico de Dímero D al ingreso. | Continua | ng/ml |
| Glucosa | Nivel sérico de glucosa al ingreso. | Continua | mg/dl |
| Proteínas | Proteínas presentes en el plasma sanguíneo | Continua | mg/dL |
| Albúmina | Proteína producida por el hígado, ayuda a mantener el líquido dentro del torrente sanguíneo sin que se filtre a otros tejidos | Continua | mg/dL |
| Proteinuria | Es la presencia de proteína en la orina en cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 horas. | continua | g/dL |
| Diámetro diastólico | Medición en telediástole del máximo diámetro del VI | Continua | mm |
| Diámetro sistólico | Medición en telesístole del diámetro mínimo del VI | Continua | mm |
| Volumen tlediastólico | Volumen de sangre en el VI al final de la diástole; es igual al cubo del diámetro diastólico | Continua | ml |
| Volumen telesistólico | Volumen de sangre en el VI al final de la sístole; es igual al cubo del diámetro sistólico | Continua | ml |
| FEVI (%) | Medida del porcentaje de disminución del volumen del VI en sístole con respecto a la diástole. | Continua | % |
| MIVI (g) | Es la masa observada que excede la teóricamente esperada en un individuo por sexo, tamaño corporal y trabajo cardíaco | Continua | g |
| Strain Vi | Es el cambio fraccional en longitud de su segmento miocárdico (longitud al final de la diástole) del VI | Continua | % |
| Rel E/a | Es la diferencia entre la diástole temprana y diástole tardía en cuanto velocidad; identifica el patrón de llenado del VI. | Continua | |
| Onda E | Es el gradiente de presión entre A1 y Vi durante la diástole tardía, según el compliance del VI y función contráctil de A1. | continua | mseg |
| Onda a | Es el gradiente de presión entre A1 y Vi durante la diástole tardía, según el compliance del VI y función contráctil de A1. valor normal:0.1-0.2 | continua | mseg |

| | | | |
|-------------------------------|--|----------|-------------------|
| TD (msec) | Tiempo influenciado por la relajación del VI, la presión diastólica del VI seguida de la apertura de la Válvula mitral y la rigidez del VI. | Continua | mseg |
| TRIV (msec) | Tiempo de relajación isovolumétrico | Continua | mseg |
| e septal (m/sec) | Velocidad Doppler tisular en anillo mitral lateral | Continua | m/seg |
| Septal E/e' | Anillo mitral septal: Es la diferencia entre la diástole temprana y diástole tardía en cuanto velocidad; identifica presiones de llenado del VI en el anillo mitral septal | Continua | mseg |
| Lateral E/e | Es la diferencia entre la diástole temprana y diástole tardía en cuanto velocidad; identifica presiones de llenado del VI en el anillo mitral lateral | Continua | mseg |
| Area AI) | Es la medición por planimetría en las vistas apical, cuatro y dos cámaras delimitando los contornos alrededor del eje largo de la AI | Continua | m ² |
| Vol i AI (ml/m ²) | Medida del crecimiento auricular que excede lo teóricamente esperado en un individuo por sexo, tamaño corporal y trabajo cardíaco | Continua | ml/m ² |
| Strain AI (%) | Es el cambio fraccional en longitud de su segmento miocárdico de la aurícula izquierda | Continua | % |

Anexo 2. Todas las variables incluidas en el estudio

| Variable | Embarazo normal (n=23) | Preeclampsia (n=36) | Hipertensión Gestacional (n=28) | p value |
|---------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---|----------------|
| <i>Función sistólica</i> | | | | |
| Diametro diastólico (mm) | 46 (43–47) | 45 (30 – 48) | 43 (40 – 46) | 0.266 |
| Diametro sistólico(mm) | 28 (24 – 30) | 29 (27 – 31) | 28 (22 – 30) | 0.299 |
| SIV (mm) | 10 (9 – 11) | 12 (11 – 13) | 11(10 – 12) | 0.323 |

| | | | | |
|----------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|-------|
| PP (mm) | 9 (8 – 10) | 10 (9 – 12) | 11(10 – 12) | 0.541 |
| Vol TD (mL) | 98 (82 – 112) | 97 (84 – 112) | 88 (80 – 114.5) | 0.719 |
| Vol TS (mL) | 30 (20 – 36) | 34 (20 – 38) | 30 (21 – 35) | 0.407 |
| LVEF (%) | 69 (67 – 75) | 70 (65 – 76) | 68 (65 – 75) | 0.777 |
| FS (%) | 35.05 (34 – 36) | 31.25(30.4 – 33.1) | 32.34 (30.2 - 34.5) | 0.091 |
| LVM (g) | 180 (163 – 198) | 209 (186 – 220) | 194 (177 – 209) | 0.095 |
| LVMi (g) | 68 (64 – 74) | 117 (98 – 129) | 110 (99 – 129) | 0.001 |
| LV GLS (%) | -19 (-18 – -20) | -20 (-19 – -22) | -19.5 (-19 – -21) | 0.008 |
| Diastolic function | | | | |
| E wave (cm/s) | 59.5(47.7 -72.3) | 68.5 (52.4 – 82.1) | 61.0(52.8 – 79.8) | 0.027 |
| a wave (cm/s) | 87.4(70.2 –105.2) | 90 (67.7 – 111.5) | 86.9 (59.7- 107.2) | 0.814 |
| Mitral E/a ratio | 1.14 (1.07 – 1.33) | 1.62 (1.09 – 1.80) | 1.35 (1.25 – 1.46) | 0.001 |
| DT (msec) | 166 (160 – 176) | 136 (122 – 139) | 132 (132 – 160) | 0.001 |
| IVRT (msecs) | 97.7 (95.3 – 100) | 88.5 (76.5 – 96.7) | 80.2 (78.3 – 91.5) | 0.001 |
| Septal e (m/sec) | 6 (5.9 – 7) | 10.4 (9.4 – 12) | 11(9.85 – 12.6) | 0.001 |
| Septal E/e ratio | 7.54 (6.9 – 9) | 15.9 (14.1 – 18.2) | 12.6 (9.1 – 13.6) | 0.001 |
| Lateral e | 7.2 (6.2 – 8) | 12 (9.65 – 12-7) | 10.1(9.2 -11.7) | 0.496 |
| Lateral E/e ratio | 14 (10.2 – 15.7) | 14(10.8 – 15.7) | 14 (9.1 – 15.5) | 0.391 |
| Vmáx RT (m/sec) | 3.0 (2.9 – 3.0) | 3.1 (3.0 – 3.4) | 3.2 (3.0 – 3.4) | 0.018 |
| Aurícula Izq | | | | |
| área AI (cm ²) | 17 (14 – 19) | 22 (20.5 – 25.5) | 19 (17 – 22) | 0.001 |
| LATD (mm) | 34 (32-35) | 38(37 -39) | 36 (34-38) | 0.023 |
| LALD (mm) | 43 (39 – 45) | 54 (50 – 56) | 50 (46 – 52) | 0.032 |
| LAMV (ml) | 55.3 (52.7 – 57.6) | 65.9(62.5 – 68.0) | 60 (57.1 – 65.5) | 0.016 |
| LAVi (ml/m ²) | 28 (24 – 30) | 34 (33 – 38) | 31.5 (25 – 35) | 0.001 |
| SAI (%) | 35 (34 – 36) | 22 (20 – 23.5) | 23 (21 – 25.5) | 0.001 |
| Cavidades derechas | | | | |
| área AD (cm ²) | 12.40(12 – 12.57) | 14.70(13.95 – 15.5) | 13.04(12.27 -14.2) | 0.095 |
| DD VD (mm) | 26 (24 – 28) | 30 (27 -33) | 30 (29 -31) | 0.034 |
| FAC (%) | 43 (40-45) | 37 (35 -38) | 38 (36 -40) | 0.068 |
| TAPSE (mm) | 20 (19 - 21) | 17 (16 – 19) | 18 (17 – 20) | 0.347 |

Vol td= Volumen telediastólico Vol ts= Volumen telesistólico FEVI= Fracción de eyección del VI MIVI= Masa indexada del VI Strain VI= strain Ventriculo izquierdo TD=Tiempo de Deceleración TRIV= Tiempo de relajación Isovolumétrico VmaxIT= Velocidad maxima de insuficiencia tricuspidea area AI= Area de Auricula izquierda ViAI= Volumen indexado de auricula izquierda Strain Ai= Strain de Auricula izquierda