

PREECLAMPSIA, HIPERTENSIÓN Y ¿UN NUEVO EMBARAZO?

Irama Villar

**Unidad de Investigación de
Enfermedades Autoinmunes**

S. de Medicina Interna

Hospital Universitario Cruces



**UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE
ENFERMEDADES AUTOINMUNES**



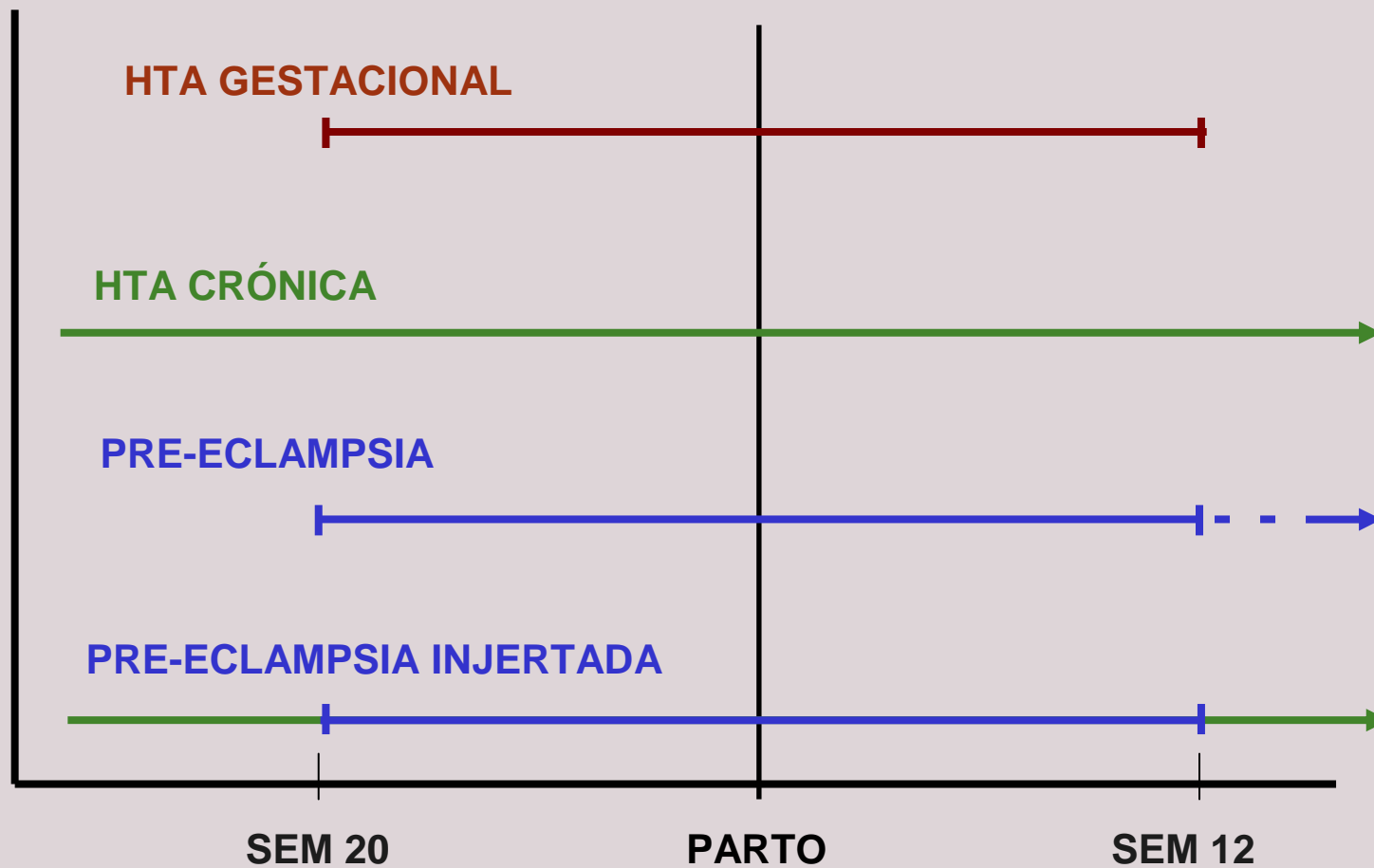
Osakidetza

**GURUTZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES**

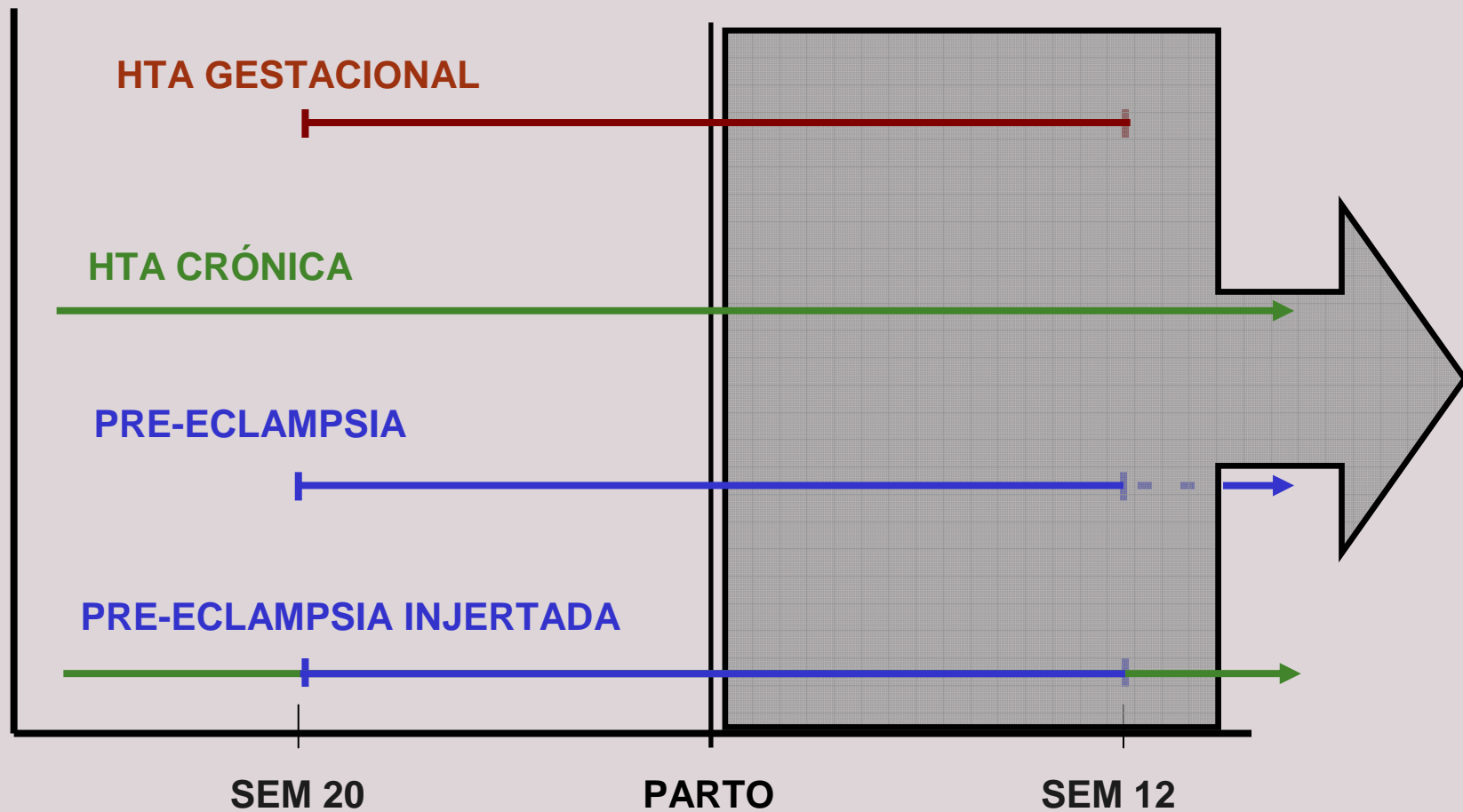
TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO:

- HTA GESTACIONAL.
- HTA CRÓNICA.
- PRE-ECLAMPSIA.
- PRE-ECLAMPSIA INJERTADA.

TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO:



TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO:



CONTROL POST-PARTO:

1. Vigilar TA y proteinuria.
 2. Fármacos en la lactancia.
 3. Estudio post - pre-eclampsia.
1. Otros cuidados:
 - Anticoagulación.

VIGILANCIA DE TA Y PROTEINURIA:

HTA CRÓNICA:

- Ligero aumento de TA tras el parto.
- Permanece HTA.
- Ajustar fármacos.

VIGILANCIA DE TA Y PROTEINURIA:

HTA GESTACIONAL:

- Elevación de TA post- parto.
- TA normal a las 12 semanas.

VIGILANCIA DE TA Y PROTEINURIA:

PRE-ECLAMPSIA:

- Pico TA post- parto:
 - **Movilización del líquido extracelular.**
 - Falta de vasodilatación que sigue al parto.
 - Uso de S. Fisiológico y AINEs.
- TA decrece (en 2-3 semanas, TA normal).
- 20 - 30% quedan HTA.

FÁRMACOS EN LA LACTANCIA:



FÁRMACOS EN LA LACTANCIA:

- Retirar alfa metildopa: depresión postparto.
- IECA:
 - Enalapril: seguro y larga vida media.
 - Captopril: seguro.
- ~~ARA II~~: pasa a la leche.

FÁRMACOS EN LA LACTANCIA:

- Calcioantagonistas:
 - Nifedipino
 - Verapamilo, Diltiazem
- Beta bloqueantes:
 - Labetalol, Propranolol
 - Cardioselectivos: poca experiencia
 - Atenolol: contraindicado
- Diuréticos:
 - Furosemida: pico HTA post-parto
 - Tiazidas: 3^o ó 4^o escalón

FÁRMACOS EN LA LACTANCIA:

PAUTA:

1º- Enalapril (hasta 20 mg / 12 h)

2º- Labetalol (hasta 400 mg / 8 h)

3º- Nifedipino (hasta 60 mg / día)

4º- Hidroclorotiazida (hasta 25 mg / día)

ESTUDIO POST - PRE-ECLAMPSIA:

Indicaciones:

- En pre-eclampsias graves de pacientes menores de 40 años.
- En cualquier mujer con historia familiar o personal de preeclampsia y/o trombosis.

ESTUDIO POST - PRE-ECLAMPSIA:

- Características de la pre-eclampsia: protocolo

ESTUDIO POST - PRE-ECLAMPSIA:

- Características de la pre-eclampsia: protocolo.

HOJA DE REGISTRO DE DATOS - ESTUDIO DE PREECLAMPSIA

ETIQUETA FECHA

EDAD: (Edad >40 / Edad < 18) RAZA

ANTECEDENTES FAMILIARES:
 HTA: si no TROMBOSIS < 50 años: si no
 PREECLAMPSIA MATERNA: si no PREECLAMPSIA PATERNA: si no

ANTECEDENTES PERSONALES:
 NULIPARA: si no EBZ ESPONTANEO / REPRO ASISTIDA (Tipo)
 EBZ PREVIOS: si no (N=) DESCRIPCION:
 ABORTOS: si no (N=) SEMANA: MUERTE FETAL: si no (N=) SEMANA:
 PREECLAMPSIA PREVIA: si no SEMANA: MTE FETAL: si no
 TIEMPO ENTRE EMBARAZOS:

HTA: si no TROMBOSIS: si no (arterial / venosa) OBESIDAD (IMC>30):
 DM: si no gestacional DISLIPEMIA: si no FUMADORA: si no ex (.....Paq-año)
 IRC PREVIA: TROMBOFILIA PREVIA (cual): SAF / LES

ALERGIAS:
 TRATAMIENTO ACTUAL:
 OTRAS ENFERMEDADES:

ENFERMEDAD ACTUAL:
 SEMANA DE INICIO: PROTEINURIA: si no ____gr/24h
 EDEMAS: si no GOT: GPT:
 TROMBOPENIA: si no _____/mm3 HELLP: si no

RAYNAUD: si no AFTAS: si no ARTRITIS: si no RASH: si no
 OTROS:

SEMANA PARTO: CESAREA / VAGINAL (fecha) GEST. MULTIPLE:
 NIÑO VIVO / MUERTO PESO: SEXO:
 TROMBOSIS PLACENTARIA: si no NA

EXPLORACION FISICA
 TA: Tª
 OTROS:

ESTUDIO
 aCL: AL:
 PROT S PROT C AT FV FII
 TSH: T4: DOPPLER RENAL:

DIAGNOSTICO FINAL:
 IDIOPATICA
 SAF
 TROMBOFILIA
 OTROS
 HTA CRONICA: si no SEMANAS HASTA STOP FARMACOS:

DESTINO:
 SISTEMICAS
 RCV
 ALTA

ESTUDIO POST - PRE-ECLAMPSIA:

- Características de la pre-eclampsia: protocolo.
- Analítica general y proteinuria.
- TSH.
- Ferrocinética.
- Anticuerpos antifosfolípido.

ESTUDIO POST - PRE-ECLAMPSIA:

- Características de la pre-eclampsia: protocolo.
- Analítica general y proteinuria.
- TSH.
- Ferrocinética.
- Anticuerpos antifosfolípido.

- Doppler renal.
- Estudio de hipercoagulabilidad (transcurridos 3 meses del parto).

PREVENCIÓN SECUNDARIA:

**¡¡ ESTIMAR EL RIESGO DE
PRE-ECLAMPSIA
EN NUEVOS EMBARAZOS !!**



NUESTRA EXPERIENCIA

CARÁCTERÍSTICAS GENERALES:

- 139 pacientes.
- Edad media (DE): 33 años (4,6).
- Nuliparidad: 88 pacientes (63,3%).
- Técnicas de reproducción asistida: 28 pacientes (20%).
- Factores de riesgo vascular: 34 pacientes (25%).

CARÁCTERÍSTICAS DE LA PRE-ECLAMPSIA:

- Pre-eclampsia grave: 112 (81%).
- Preeclampsia injertada: 5 (3.6%).
- CIR: 19 (14%).
- Prematuridad < 34 sem : 29 (21%).
- Muerte perinatal: 8 (6%).

RESULTADOS DEL ESTUDIO:

- Doppler: un doppler patológico con estenosis de la arteria renal.
- Anticuerpos antifosfolípido: 5 pacientes (3,5%).
 - AL positivos: 3 (preeclampsias graves)
 - aCL: 3 positivas.
- Trombofilias: 14 pacientes (10%).
 - Prot S: 8 (6%)
 - Factor V: 3 (2%)
 - Factor II: 3 (2%)
 - Proteína C: 0
- 7 pacientes (5%) quedaron hipertensas.

RESULTADOS DEL ESTUDIO:

- Tendencias:

- Los 3 AL eran pre-eclampsias graves.
- De las 14 trombofilias, 12 son pre-eclampsias graves.
- No hay mas gravedad obstétrica en las trombofilias.

- Asociaciones:

- La presencia de factores de riesgo vascular se asocia con el desarrollo de pre-eclampsia grave (94% vs 62%, $p = 0,002$).

CONSULTA PRECONCEPCIONAL:

- Estimar el riesgo de pre-eclampsia en el próximo embarazo.
- Cambiar fármacos antihipertensivos. Asegurar control de TA con el nuevo tratamiento.
- Informar del inicio de A.A.S antes de la semana 12.
- Embarazo de alto riesgo.

CONSULTA PRECONCEPCIONAL:

- Estimar el riesgo de pre-eclampsia en el próximo embarazo.
- Cambiar fármacos antihipertensivos. Asegurar control de TA con el nuevo tto.
- Informar del inicio de A.A.S antes de la semana 12.
- Embarazo de alto riesgo.

1. RECURRENCIA:

Table 4. Summary table of previous studies on the recurrence rate of severe* pre-eclampsia

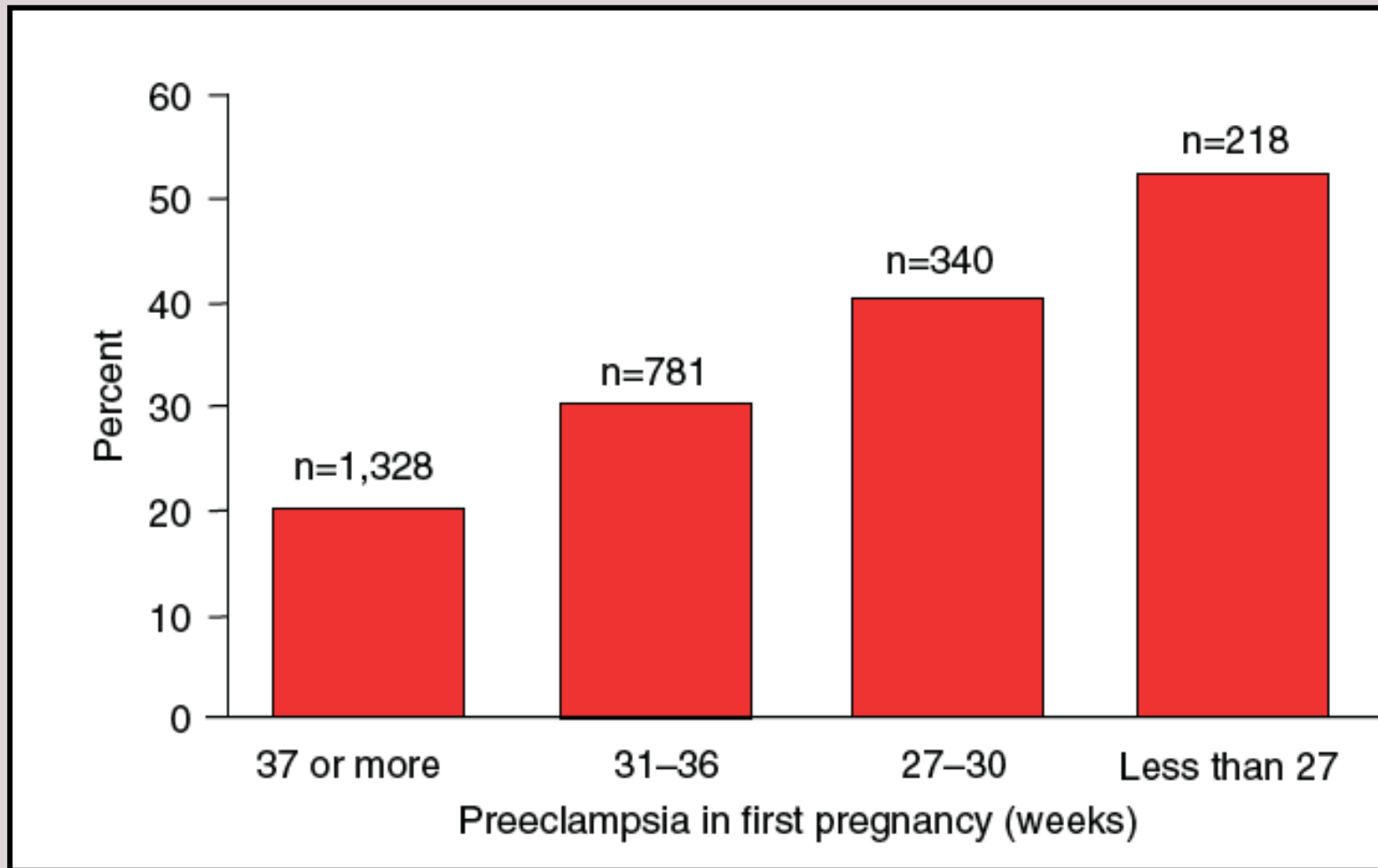
First author	Year	Number of severe pre-eclamptics	Age at index delivery (years)	Definition of severe* PET	Recurrence rate severe PET in the subsequent pregnancy	Factors adjusted or matched for
Lopez-Leira ¹⁸	1974	110 eclamptics	ND	BP >160/110 mmHg <u>or</u> >3 g (with >140/90)	Severe PET: <u>14.5%</u>	None
Sibai ⁴	1986	287 severe PET, 119 eclampsia	17.0 ± 2.5	BP >160/110 mmHg twice 6 hours apart and either edema or >3 + UP	Severe PET: <u>25.9%</u> Eclampsia: 1.7%	None
Sibai ¹⁴	1992	183 eclamptics	ND	BP >160/110 mmHg on 2 occasions 6 hours apart and either edema or >3 + UP	Severe PET: <u>8.8%</u>	None
Koike ¹⁵	2002	19 women with preterm birth due to PET or eclampsia	28 ± 3.7	PET: BP >140/90 with proteinuria	Preterm PET: 5/19 (<u>26%</u>)	None
van Rijn ¹²	2006	120 women with PET <34 weeks 1st pregnancy	29.0 ± 4	PET: BP 140/90 mmHg + UP >3 mg/24 h or 2 + dipstick.	<u>22%</u> delivered <37 weeks (<28 weeks 2.5%, 28–34 weeks 2.5%, 34–37 weeks 17%)	Age, interval between pregnancies, BMI, cHTN, thrombophilia did not alter results. Smoking increased risk (HR 1.4, 95%CI 1.1–5.6)

*Severe pre-eclampsia included classical definition¹⁷ or eclampsia or pre-eclampsia with intrauterine fetal demise or requiring preterm delivery or; PET, pre-eclampsia; cHTN, chronic hypertension; BP, blood pressure; UP, urine protein; ND, not described; mmHg, millimeters of mercury; >, greater than.

1. RECURRENCIA:

- Pre-eclampsia grave: 25 - 65%.
- Pre-eclampsia leve: 5 - 7%.

Riesgo de pre-eclampsia según la semana de debut de pre-eclampsia en el embarazo anterior.



Barton et al. Obstet Gynecol 2008; 112: 359-72.

1. RECURRENCIAS:

- Pre-eclampsia grave, precoz: 25 - 65%.
- Pre-eclampsia leve, tardía: 5 - 7%.

•Síndrome de HELLP:

- Recurrencias: 2 - 6%.
- Recurrencia pre-eclampsia: >20%.

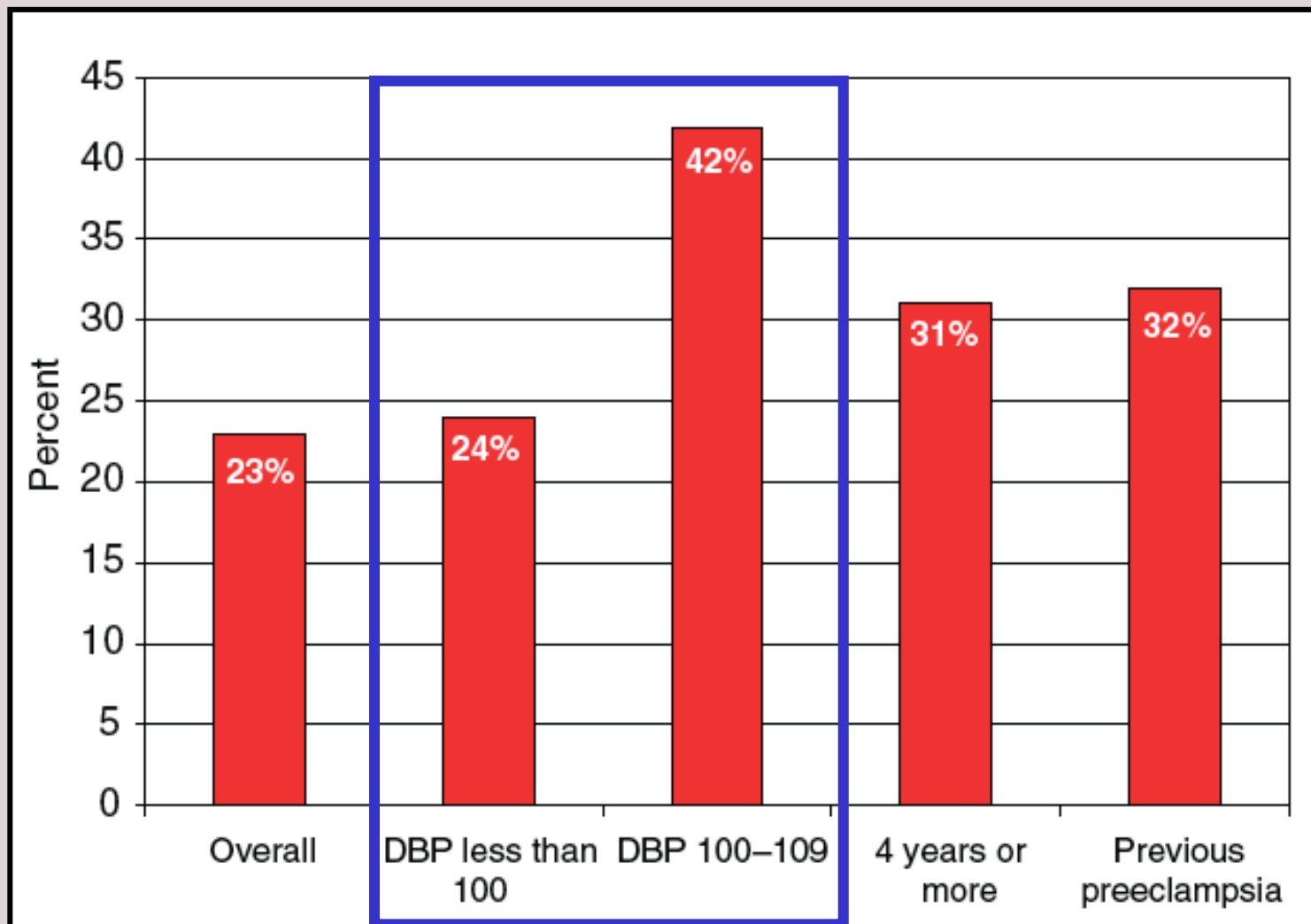
2. FACTORES DE RIESGO PARA PRE-ECLAMPSIA:

- S. Antifosfolípido 10 veces
- Pre-eclampsia previa 8 veces
- Nefropatía previa 8 veces

2. FACTORES DE RIESGO PARA PRE-ECLAMPSIA:

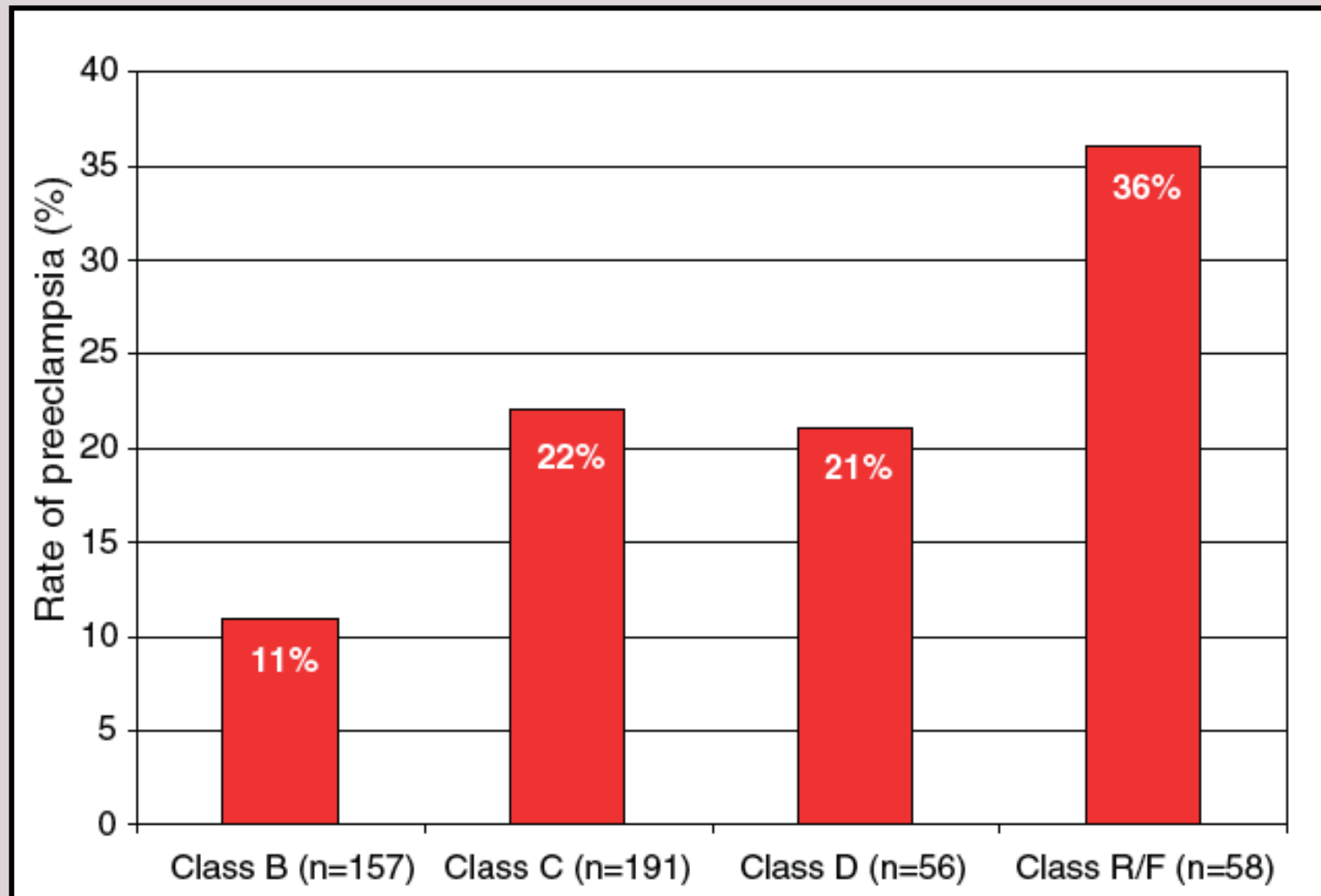
– S. Antifosfolípido	10 veces
– Pre-eclampsia previa	8 veces
– Nefropatía previa	8 veces
– HTA crónica	4 veces
– DM - DM gestacional	3,5 veces

Riesgo de pre-eclampsia en HTA crónica, según el control previo de TA.



Barton et al. Obstet Gynecol 2008; 112: 359-72.

Riesgo de pre-eclampsia según la severidad de la DM (clasificación White).



Barton et al. Obstet Gynecol 2008; 112: 359-72.

2. FACTORES DE RIESGO PARA PRE-ECLAMPSIA:

– S. Antifosfolípido	10 veces
– Pre-eclampsia previa	8 veces
– Nefropatía previa	8 veces
– HTA crónica	4 veces
– DM - DM gestacional	3,5 veces
– 1º embarazo, intervalo amplio	3 veces
– Gestación múltiple	3 veces
– A. Familiares	3 veces
– Técnicas de reproducción asistida Aumentada	

2. FACTORES DE RIESGO PARA PRE-ECLAMPSIA:

–S. Antifosfolípido	10 veces
– Pre-eclampsia previa	8 veces
– Nefropatía previa	8 veces
– HTA crónica	4 veces
– DM - DM gestacional	3,5 veces
– 1º embarazo, intervalo amplio	3 veces
– Gestación múltiple	3 veces
– A. Familiares	3 veces
– Técnicas de reproducción asistida	Aumentada
–Raza negra, asiática	2,5 veces
–Edad > 40 años	2 veces
–Obesidad (IMC >35)	1,5 veces

TROMBOFILIA CONGÉNITA Y PRE-ECLAMPSIA:

Relación entre pre-eclampsia y trombofilias:

Table 1 Meta-Analysis: Risk of Pre-Eclampsia in Women with Thrombophilia: Systematic Review of 25 Studies (1996–2002)

Thrombophilia	OR (95% CI)
Heterozygous FV Leiden	<u>2.19</u> (1.46–3.27)*
Heterozygous prothrombin	<u>2.54</u> (1.52–4.23)
MTHFR homozygosity	<u>1.37</u> (1.65–4.51)
Protein S deficiency	2.83 (0.76–10.57)
Anticardiolipin antibodies	<u>2.73</u> (1.65–4.51)
Lupus anticoagulants	1.45 (0.76–2.75)
Hyperhomocysteinemia	<u>3.49</u> (1.21–10.11)

*Evidence of heterogeneity (mild and severe pre-eclampsia).
OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Relación entre pre-eclampsia y trombofilias:

SE DESCONOCE

TROMBOFILIA CONGÉNITA Y PRE-ECLAMPSIA:

Table 3 Incidence of Acute Complications and Perinatal Outcomes in Severe Pre-Eclampsia with and without Thrombophilia

Complications/Outcomes	Severe P-EC with Thrombophilia, % (<i>n</i> = 206)	Severe PE-C without Thrombophilia, %	Odds Ratio (95% CI)	<i>p</i>
P-EC onset <28th week of gestation	57.3	13.0	5.7 (3.6–9.2)	0.000001
HELLP syndrome	20.9	24.5	0.8 (0.5–1.3)	0.45
Abruptio placentae	12.1	5.0	2.6 (1.2–6.0)	0.017
DIC	11.2	4.5	2.7 (1.1–6.4)	0.021
Acute renal failure	5.2	1.5	1.8 (1.5–2.2)	0.00064
Pulmonary edema	3.9	2.0	1.3 (0.8–2.0)	0.38
Eclampsia	3.4	3.0	1.1 (0.3–3.9)	0.95
Delivery <28th week of gestation	56.8	17.5	6.2 (3.8–10.1)	0.000001
FGR	60.6	30.5	3.5 (2.3–5.4)	0.000001
Perinatal mortality	9.2	1.5	1.7 (1.5–2.2)	0.00064

P-EC, pre-eclampsia; CI, confidence interval; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets; DIC, disseminated intravascular coagulation; FGR, fetal growth restriction.

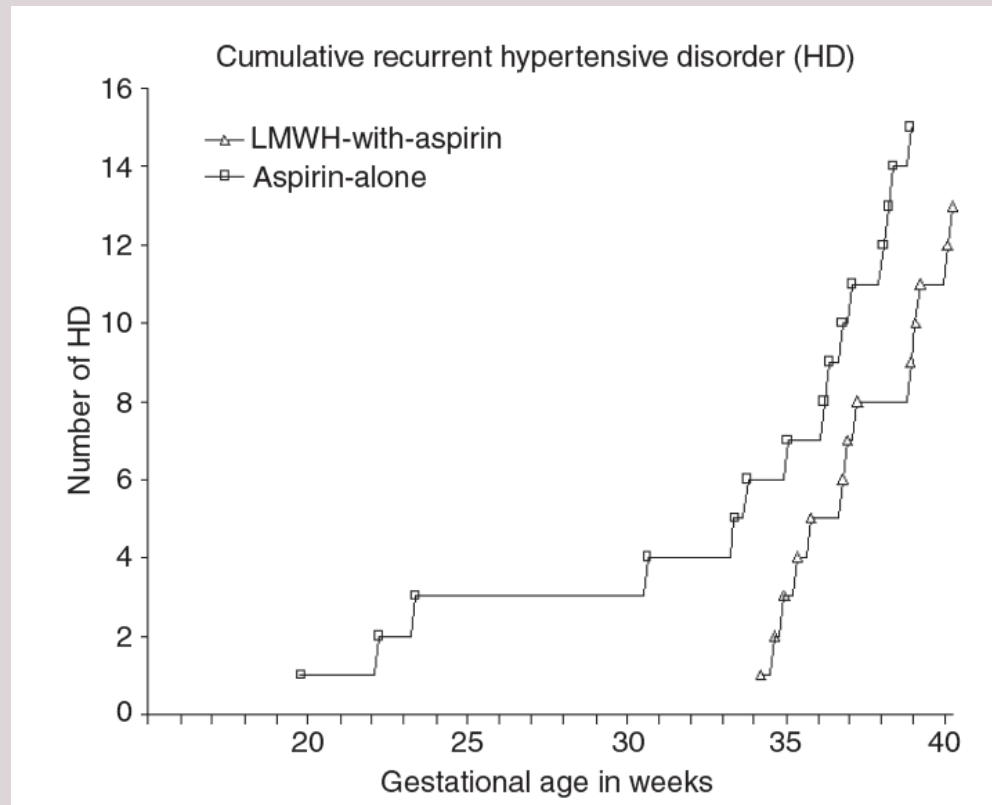
Data extracted from Mello G, Parretti E, Marozio L, et al. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia: results of a large-scale, case-controlled study. *Hypertension* 2005;46:1270–1274.

Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT

J. I. P. DE VRIES,* M. G. VAN PAMPUS,† W. M. HAGUE,‡ P. D. BEZEMER,§ J. H. JOOSTEN*
and ON BEHALF OF FRUIT INVESTIGATORS

*Department of Obstetrics and Gynaecology, VU University Medical Center, Amsterdam; †Department of Obstetrics and Gynaecology, University Medical Center, Groningen, the Netherlands; ‡Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Adelaide, Women's and Children's Hospital, Adelaide, Australia; and §Department of Epidemiology and Biostatistics, VU University Medical Center, Amsterdam, the Netherlands

J Thromb Haemost 2012; 10: 64–72.



- **Factor V Leiden.**
- **Gen protrombina.**
- **Deficit proteína S.**
- **Déficit proteína C.**

- **Excl: AAF.**

**¡¡ EL PRÓXIMO EMBARAZO SE
TRATA DIFERENTE!!**

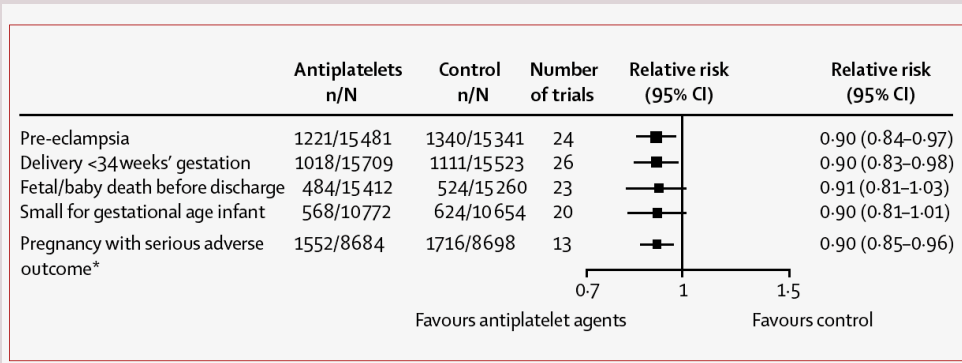


MEDIDAS:

- Control exhaustivo de TA y proteinuria.
- Doppler de arterias uterinas (sem 20 \pm 24). Sem 12?
- **A.A.S.:** Disminuye el riesgo más de un 10%.
- Valorar el uso de HBPM.

Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data

Lisa M Askie, Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Lesley A Stewart, on behalf of the PARIS Collaborative Group*



	Sample baseline event rate	PARIS relative risk (95%CI)	Number needed-to-treat (95% CI)
Pre-eclampsia	18%	0.90 (0.84-0.97)	56 (35-185)
	6%		167 (104-556)
	2%		500 (313-1667)
Preterm <34 weeks	20%	0.90 (0.83-0.98)	50 (29-250)
	10%		100 (59-500)
	2%		500 (294-2500)
Perinatal death	7%	0.91 (0.81-1.03)	159 (75-476)
	4%		278 (132-833)
	1%		1111 (526-3333)
Small for gestational age baby	15%	0.90 (0.81-1.01)	67 (35-667)
	10%		100 (53-1000)
	1%		1000 (526-10000)
Pregnancy with serious adverse outcome	25%	0.90 (0.85-0.96)	40 (27-100)
	15%		67 (44-167)
	7%		143 (95-357)

Table 4: PARIS number needed-to-treat with sample baseline event rates

**A mayor riesgo estimado,
mayor beneficio en el
tratamiento.**

¡¡ EL FUTURO DE ESTAS PACIENTES ESTÁ EN JUEGO!!



RIESGO A LARGO PLAZO:

	Studies in pool estimate	Population	RR (95% CI)	Mean follow-up (years)
Hypertension	13 cohort	Pre-eclampsia	3.70 (2.70 to 5.05)	14.1
Ischaemic heart disease	8 cohort	Pre-eclampsia	2.16 (1.86 to 2.52)	11.7
	10 cohort	Pre-eclampsia/ eclampsia	2.33 (1.95 to 2.78)	
	4 case-control	Pre-eclampsia/ eclampsia	OR 2.47 (1.22-5.01)	
Cerebrovascular accident (CVA)	4 cohort	Pre-eclampsia	1.81 (1.45 to 2.27)	10.4
	6 cohort	Pre-eclampsia/ eclampsia	2.03 (1.54 to 2.67)	
	1 case-control	Pre-eclampsia/ eclampsia	OR 2.6 (1.5 to 4.3)	
Venous thromboembolism	3 cohort	Pre-eclampsia	1.79 (1.37 to 2.33)	4.7
Peripheral arterial disease	3 cohort	Pre-eclampsia/ eclampsia	1.87 (0.94 to 3.73)	
Mortality of cardiovascular disease	5 cohort	Pre-eclampsia/ eclampsia	2.99 (1.73 to 3.04)	

¡¡ VIGILAR LOS FACTORES DE RIESGO VASCULAR!!

