

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología



**CRIBADO COMBINADO DEL PRIMER
TRIMESTRE PARA LA PREDICCIÓN DE LA
PREECLAMPSIA EN GESTANTES CON
FACTORES DE ALTO RIESGO.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Ignacio Herraiz García

Bajo la dirección de los doctor

Alberto Galindo Izquierdo
José Manuel Hernández García

Madrid, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



**Cribado combinado del primer trimestre para
la predicción de la preeclampsia en gestantes
con factores de alto riesgo**

TESIS DOCTORAL

AUTOR:

Ignacio Herraiz García

DIRECTORES:

Alberto Galindo Izquierdo

Jose Manuel Hernandez García

Agradecimientos

A las cuatro personas imprescindibles para que haya podido llevar a cabo este trabajo:

A mi padre, que sembró en mí la ilusión.

Al Dr. Alberto Galindo, que ha sido la buena tierra en la que crecer.

A María José, que regó cada día.

Al pequeño Miguel, que iluminó mi vida y consiguió que finalmente floreciese.

Por supuesto, durante estos años otras muchas personas me han prestado su inestimable ayuda y consejo, y que merecen todo mi agradecimiento:

Al Prof. Hernández García, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital “12 de Octubre”, que ha codirigido esta tesis y de quien he recibido la confianza para poder desarrollarme profesionalmente.

A los que han sido miembros de la “Unidad de Medicina Fetal” del Hospital “12 de Octubre” durante el desarrollo de esta tesis, mis compañeros de trabajo y buenos amigos: Ángel Grañeras, Juan Arbués, Jose Manuel Puente, David Escribano, Olga Nieto, Ruth Carpintero y Eney Gómez.

A los compañeros de la “Unidad de Alto Riesgo Obstétrico” del Hospital “12 de Octubre”, que me han prestado su ayuda desinteresada para el reclutamiento y seguimiento de las gestantes: Antonio García Burguillo, Olga Villar, Isabel Camaño, Dolores Montañez, Paloma Vallejo, así como a las matronas de las consultas: Blanca, Mar y Raquel.

A Ana López, adjunta del Servicio de Bioquímica del Hospital “12 de Octubre”, trabajadora incansable, siempre optimista, que ha realizado personalmente todas las determinaciones del estudio, me ha ayudado en todas las vicisitudes que supone plantear un estudio

multidisciplinar en un gran hospital como el nuestro y con quien entretanto he forjado una gran amistad.

Al resto de compañeros del servicio, que de un modo u otro se han visto implicados en este trabajo y siempre se han mostrado colaboradores. En especial a las residentes que me han ayudado en la recogida de datos: Paula Gómez-Arriaga y Paulina Manosalvas.

Para Miguel y María José

Índice

I INTRODUCCIÓN	7
I.1 CONCEPTO E IMPORTANCIA DE LA PREECLAMPSIA EN LA OBSTETRICIA DEL SIGLO XXI. JUSTIFICACIÓN DE LA NECESIDAD DE UN SISTEMA DE DETECCIÓN PRECOZ	8
I.2 DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA PREECLAMPSIA.....	13
I.2.1 <i>La preeclampsia dentro de los trastornos hipertensivos de la gestación</i>	13
I.2.2 <i>Bases y limitaciones para definir la preeclampsia</i>	13
I.2.3 <i>Definición de consenso de la preeclampsia</i>	15
I.2.4 <i>Aplicación de la definición de preeclampsia en la clínica y en la investigación</i>	21
I.2.5 <i>Criterios de severidad</i>	22
I.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA: ESTADO ACTUAL E IMPLICACIONES PARA EL CRIBADO EN GESTANTES DE ALTO RIESGO.....	25
I.3.1 <i>Establecimiento de una deficiente circulación placentaria</i>	26
I.3.1.1 Diferenciación de las líneas celulares que dan origen al trofoblasto.....	27
I.3.1.2 Invasión trofoblástica precoz y formación de las vellosidades	28
I.3.1.3 Pseudovasculogénesis	30
I.3.1.4 Oleadas de invasión trofoblástica.....	33
I.3.1.5 Desarrollo placentario en la segunda mitad de la gestación	35
I.3.1.6 Aspectos moleculares e inmunológicos en la regulación de la invasión trofoblástica.....	36
I.3.1.7 Alteraciones del proceso de remodelado vascular relacionados con la preeclampsia	37
I.3.2 <i>Establecimiento de una respuesta sistémica materna</i>	40
I.3.2.1 Desequilibrio angiogénico	40
I.3.2.2 Mediadores finales del daño endotelial	44
I.3.3 <i>Resumen y unificación de las hipótesis en una teoría general</i>	47
I.4 PREECLAMPSIA TARDÍA VS. PREECLAMPSIA PRECOZ. ASOCIACIÓN ENTRE PREECLAMPSIA Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO.....	52
I.5 FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA.....	61
I.6 MARCADORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA	72
I.6.1 <i>Estudio Doppler de las resistencias en arterias uterinas (Doppler AUt)</i>	75
I.6.1.1 Comportamiento de las resistencias en las arterias uterinas durante el embarazo	80
I.6.1.1 Utilidad en segundo trimestre	80
I.6.1.2 Utilidad en primer trimestre.....	83
I.6.1.3 Rendimiento del Doppler de las arterias uterinas para la predicción de la preeclampsia	85
I.6.2 <i>Ácido úrico</i>	86
I.6.3 <i>Proteína C reactiva (PCR)</i>	88
I.6.4 <i>Triglicéridos (TG)</i>	89
I.6.5 <i>Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)</i>	91
I.6.6 <i>Inhibina A</i>	92
I.6.7 <i>Factor de crecimiento placentario (PIGF)</i>	93

1.6.8 Otros marcadores de interés.....	94
1.6.8.1 Proteína placentaria 13 (PP13)	94
1.6.8.2 Análisis de la situación hemodinámica materna.....	97
1.6.8.3 Factores angiogénicos (sFlt1, VEGF, sEng)	98
1.6.8.4 Pentraxin 3 (PTX3)	98
1.6.8.5 ADN fetal circulante.....	99
II HIPÓTESIS	100
III OBJETIVOS	102
IV MÉTODOS.....	104
IV.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	105
IV.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	106
IV.3 RECLUTAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN	107
IV.4 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.....	112
IV.5 ENMASCARAMIENTO.....	113
IV.6 VALORACIÓN DE LOS EVENTOS	114
IV.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	116
V RESULTADOS	120
V.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	121
V.1.1 Características maternas.....	124
V.1.2 Arterias uterinas	126
V.1.3 Marcadores séricos.....	134
V.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	137
V.2.1 Preeclampsia tardía.....	137
V.2.2 Preeclampsia precoz.....	137
V.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	147
V.3.1 Preeclampsia tardía.....	147
V.3.2 Preeclampsia precoz.....	147
VI DISCUSIÓN.....	155
VI.1 FUNCIONAMIENTO DE LOS MARCADORES PRECOCES DE PREECLAMPSIA EN GESTANTES DE ALTO RIESGO	156
VI.2 SELECCIÓN DE UNA ESTRATEGIA PARA EL CRIBADO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA EN GESTANTES DE ALTO RIESGO ...	162
VI.2.1 Condiciones previas para establecer el cribado.....	162
VI.2.2 Selección de los marcadores y análisis crítico de sus resultados	168
VI.2.2.1 Características maternas	168
VI.2.2.2 Estudio Doppler de las arterias uterinas.....	169
VI.2.2.3 Marcadores bioquímicos	175
VI.2.3 Estrategias contingentes y secuenciales.....	178
VI.3 UTILIDAD DEL CRIBADO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA EN GESTANTES DE ALTO RIESGO	180
VI.3.1 Valor del cribado precoz de la preeclampsia para la aplicación de medidas preventivas	180

VI.3.2 Estratificación del riesgo.....	186
VI.3.3 Complementariedad de los cribados para la preeclampsia y las cromosomopatías en el primer trimestre.....	187
VI.4 LIMITACIONES	189
VI.5 PERSPECTIVAS FUTURAS	193
VII CONCLUSIONES.....	196
VIII BIBLIOGRAFÍA.....	198
IX ANEXOS	222
IX.1 ANEXO 1	223
IX.2 ANEXO 2	224
IX.3 ANEXO 3	227

I Introducción

1.1 Concepto e importancia de la preeclampsia en la Obstetricia del siglo XXI. Justificación de la necesidad de un sistema de detección precoz

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo específico de la gestación humana, en el que concurre una afectación circulatoria sistémica de la madre y que se manifiesta clínicamente a partir de la segunda mitad del embarazo, aunque su sustrato patogénico se establece durante la primera mitad. No se concibe como una enfermedad concreta, sino más bien como un síndrome complejo y heterogéneo. Su espectro clínico es muy amplio. Existen formas leves que suelen presentarse a término y cursan sin repercusión en el pronóstico fetomaterno¹. Las formas complicadas suelen ser de aparición más precoz y pueden cursar con insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones maternas (eclampsia) e ictus, así como con retraso del crecimiento intrauterino fetal y *abruptio placentae*².

La PE continúa siendo un problema obstétrico sin resolver que afecta al 2-8% de todos los embarazos y supone uno de los problemas asociados a la gestación que mayor morbi-mortalidad materna y fetal causa en todo el mundo, especialmente cuando se trata de casos severos y/o precoces³. Junto con la hemorragia y la infección, forma la triada de complicaciones más temibles del embarazo. Se asocia intensamente con el parto pretérmino, el crecimiento intrauterino restringido y la mortalidad perinatal. Particularmente afecta a los países en desarrollo, pero también a los más desarrollados. Incluso en países con una adecuada atención obstétrica, el 15% de las muertes maternas relacionadas con el embarazo se atribuyen a la aparición de PE, porcentaje que se eleva hasta el 25% en los países hispanoamericanos, y se calcula que sigue ocasionando al menos 50.000 muertes maternas anuales⁴⁻⁶.

La PE es responsable de alrededor de la quinta parte de los ingresos hospitalarios antenatales y la cuarta parte de las admisiones en cuidados intensivos de pacientes

obstétricas. En los EEUU se ha estimado que los costes anuales directos debidos a los cuidados maternos y neonatales derivados de la PE ascienden a 7000 millones de dólares según “The Preeclampsia Foundation” (www.preeclampsia.org). Además, las mujeres que desarrollan PE tienen un riesgo aumentado de padecer a lo largo de su vida complicaciones cardiovasculares⁷.

En presencia de factores de riesgo, la posibilidad de padecer PE durante el embarazo se eleva al 10-50%, dependiendo de la naturaleza de los factores predisponentes asociados. Además, las gestantes de alto riesgo para el padecimiento de PE desarrollan más frecuentemente las formas más severas, de modo que mientras la incidencia de PE precoz es menor del 1% en la población no seleccionada, en mujeres de alto riesgo puede aumentar hasta el 5%. Desde otro punto de vista, se pueden observar condiciones predisponentes aproximadamente en el 30% de las formas precoces y/o severas de PE. Este porcentaje varía en función de la paridad, ya que en las multíparas hasta el 50% de los casos de PE severa asocian factores de alto riesgo⁸.

Estas cifras no se han visto reducidas a pesar de los importantes avances acontecidos en la última década en la medicina perinatal, e incluso aumentan en países como el nuestro a consecuencia del incremento en la edad media materna, la inmigración, la obesidad y la frecuencia de los embarazos múltiples derivada de las técnicas de reproducción asistida. El desconocimiento actual sobre cómo detectar, prevenir, diagnosticar y tratar este síndrome hacen de la PE uno de los principales y más complejos retos para la investigación en medicina perinatal⁹.

Si bien sería deseable llegar a identificar a aquellas embarazadas con un mayor riesgo de desarrollar PE, resulta desalentador comprobar que, a pesar de lo ampliamente que ha sido estudiada, hasta hoy no se han conseguido desarrollar estrategias preventivas o terapéuticas

eficaces para la PE. Probablemente la heterogeneidad del síndrome y el incompleto conocimiento de sus bases fisiopatológicas hayan impedido hasta el momento alcanzar mejores resultados. Dada la gran diversidad de expresiones con que se manifiesta la PE, es muy difícil encontrar un nexo común para todos los tipos. Por ello, en la práctica, el interés de un cribado debería centrarse en identificar aquellos casos que supongan una mayor amenaza para el pronóstico materno y fetal. Si se tienen en cuenta los principales condicionantes pronósticos en la PE (tabla 1), se podrá deducir la necesidad de priorizar los esfuerzos para identificar anticipadamente a aquellas gestantes con factores predisponentes y mayor riesgo de padecer las formas precoces y severas de PE, de modo que se puedan optimizar los recursos para ofrecerles los mejores cuidados disponibles.

Tabla 1. Principales determinantes del pronóstico materno y fetal en la preeclampsia²

Factores que condicionan el pronóstico

1. Edad gestacional en el momento del diagnóstico
 2. Presencia o ausencia de criterios de severidad
 3. Presencia o ausencia de enfermedades predisponentes
 4. Calidad de la atención médica
-
-

Desde una perspectiva puramente pragmática, la propuesta de un cribado para la PE puede resultar de poco interés a primera vista, ya que, aunque obtuviese buenos resultados, a las gestantes en riesgo únicamente se les puede ofrecer a día de hoy unos cuidados obstétricos más intensivos, pero no una posibilidad de curación. Sin embargo, la búsqueda de marcadores precoces del desarrollo de PE basados en su fisiopatología puede ayudar a esclarecer aspectos importantes de su patogenia. Además, mediante el cribado podrían dirigirse los recursos para el seguimiento y diagnóstico precoz de la PE de una forma mucho más precisa, eficiente y racional que la actualmente empleada, ya que ésta se basa

únicamente en antecedentes de riesgo que tienen un muy bajo valor predictivo. También puede tener implicaciones terapéuticas, ya que la selección de embarazadas de mayor riesgo ayudaría a mejorar los resultados de los tratamientos profilácticos y con intención curativa, al posibilitar que sean dirigidos de forma específica hacia aquellas pacientes más susceptibles de ser beneficiadas. Por otra parte, dado que la PE es una condición heterogénea a la que probablemente se llegue por varias rutas distintas, si logramos que los marcadores del cribado nos indiquen cuál es el camino patogénico predominante en cada caso, podremos ser más selectivos en el momento de aplicar los tratamientos.

Hasta el momento, la única forma de selección aplicada en la práctica clínica para identificar prenatalmente a gestantes con riesgo de sufrir PE es la identificación de factores de riesgo. Hasta el 10-20% de las embarazadas pueden reunir algún criterio de alto riesgo, pero la mayoría de ellas no llegan a desarrollar PE, por lo que no resulta un método eficiente¹⁰. Dada su susceptibilidad al padecimiento de las formas más agresivas de PE, es particularmente importante cribar de manera más adecuada a este grupo de mujeres de alto riesgo *a priori*.

Si se concibe un cribado para la PE, resulta de especial interés realizar la correcta selección de las gestantes en riesgo de forma precoz. Esto es teóricamente posible, puesto que según las hipótesis más aceptadas el origen de la PE está íntimamente ligado a un anormal desarrollo placentario durante la primera mitad del embarazo. Una correcta selección al final del primer trimestre permitiría la aplicación de medidas preventivas con tiempo suficiente para actuar sobre el proceso de placentación¹¹.

La amplia diversidad que abarca el espectro de la PE dificulta la posibilidad de encontrar un único marcador común que permita identificar todas sus formas. Una orientación aparentemente más adecuada a las particularidades del síndrome de la PE es la de combinar

varios marcadores, siguiendo el exitoso ejemplo del cribado combinado del primer trimestre para las cromosomopatías. Así, en los últimos años han surgido varios prometedores estudios que combinan diferentes marcadores, como el estudio Doppler de las arterias uterinas junto con marcadores de disfunción placentaria, disfunción angiogénica o daño oxidativo. Todavía no se ha hallado la estrategia de combinación de marcadores más apropiada, aunque cada vez los resultados son más alentadores⁹.

En esta introducción se realizará una revisión actualizada de aquellos aspectos de interés para poder sentar las bases del desarrollo de un cribado combinado del primer trimestre para la predicción de la PE en gestantes de alto riesgo, desde las claves fisiopatológicas de la PE que sirven de apoyo para su consecución hasta los últimos avances concretos obtenidos con diversos marcadores de PE.

1.2 Definición y clasificación de la preeclampsia

1.2.1 La preeclampsia dentro de los trastornos hipertensivos de la gestación

Los trastornos hipertensivos afectan a aproximadamente el 15% de los embarazos, de los cuales menos de una tercera parte llegan a desarrollar una PE. En la tabla 2 se expone la clasificación actual de los trastornos hipertensivos de la gestación (THG). Se debe diferenciar la PE de otros THG, como la hipertensión gestacional o la hipertensión crónica, ya que la PE es el THG que confiere un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales. Todavía es necesario advertir que, aunque actualmente se haya generalizado el término de “preeclampsia”, en el pasado este mismo trastorno ha recibido otras múltiples denominaciones, tales como “edema-proteinuria-hipertensión (EPH)”, “gestosis” o “toxemia gravídica”, hoy en desuso.

Tabla 2. Clasificación de los trastornos hipertensivos gestacionales (THG)¹²

1. Hipertensión crónica: hipertensión presente antes del embarazo o en el primer trimestre de gestación, ya sea esencial (primaria) o derivada de alguna enfermedad preexistente (secundaria). Persiste después del embarazo
2. Hipertensión gestacional: hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 de gestación y desaparece después de 12 semanas posparto. No se acompaña de proteinuria
3. Preeclampsia: hipertensión y proteinuria de nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación y que se normalizan dentro de los tres primeros meses tras el parto
4. Preeclampsia injertada o superimpuesta: aumento brusco o nueva aparición de hipertensión y proteinuria y/o trombocitopenia y/o elevación de enzimas hepáticas después de la semana 20 de gestación en una mujer con hipertensión y/o proteinuria preexistente

1.2.2 Bases y limitaciones para definir la preeclampsia

La PE es un síndrome definido clínicamente por sus manifestaciones maternas más frecuentes y específicas, que son la hipertensión y la proteinuria, cuya presencia simultánea

resulta imprescindible para su diagnóstico. Desde hace años se ha abandonado la existencia de edemas para su caracterización, debido a la inespecificidad de este signo al final del embarazo. Se trata, por tanto, de una definición de consenso puesto que no se conoce hasta el momento la causa común y específica que, de forma indudable, permita caracterizar a la PE. Estas carencias hacen necesario exponer una serie de limitaciones inherentes a las actuales definiciones de la PE que deben ser tenidas en cuenta:

- Selección de los criterios diagnósticos:

Se trata de una definición con un componente arbitrario, y en cierto modo influido por conceptos históricos que han sido constantemente objeto de revisión. De este modo, en las últimas actualizaciones se ha decidido abandonar alguno de los criterios que tradicionalmente definían la PE, como los ya referidos edemas o los incrementos en la tensión arterial en los casos en que no se alcanzan los criterios de hipertensión. Por el contrario, se han mantenido otros criterios como la obligatoriedad de la presencia de proteinuria para definir el síndrome de PE aunque, por ejemplo, la utilización de la hiperuricemia en lugar de la proteinuria como criterio diagnóstico sería igualmente útil a la hora de diferenciar aquellos THG asociados a un pronóstico adverso.

- Presentaciones atípicas:

La actual definición de PE resulta muy apropiada para los casos que se presentan en nulíparas previamente sanas. Sin embargo, existe todo un espectro de presentaciones atípicas que pueden quedar al margen de la definición:

- Se puede presentar antes de la semana 20 de gestación, como ocurre en casos de gestaciones molares, o bien debutar hasta 4 semanas después del parto

-
- La hipertensión gestacional severa -sin proteinuria- se asocia con una morbilidad materna y perinatal comparable a la PE^{3,13}. Cuando a la hipertensión gestacional se asocian otros signos y síntomas como dolor abdominal, alteraciones neurológicas, trombocitopenia o elevación de transaminasas, el riesgo de tener que terminar la gestación de forma prematura es mayor que en la PE leve¹⁴.
 - La hipertensión o la proteinuria pueden estar ausentes en el 10-15% de las gestantes que desarrollan un síndrome de HELLP¹⁵ y en más del 35% de las que presentan eclampsia²
 - Interés científico vs. Interés clínico:

Otra de las principales limitaciones de los actuales criterios es que en numerosas ocasiones el diagnóstico de PE se alcanza retrospectivamente, ya que la hipertensión y la proteinuria no aparecen necesariamente antes que las complicaciones de la PE. Desde el punto de vista del manejo clínico en tiempo real el diagnóstico retrospectivo carece de interés¹⁶. Teniendo en cuenta este argumento, la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense (SOGC) se ha desmarcado del consenso general y ha adoptado recientemente un sistema de clasificación según el cual no es necesario esperar a la aparición de proteinuria para establecer el diagnóstico de PE, si aparecen síntomas o signos característicos asociados¹⁷.

I.2.3 Definición de consenso de la preeclampsia

A pesar de los inconvenientes señalados, resulta fundamental describir sin ambigüedades la terminología empleada, ya que la utilización de denominaciones equívocas puede invalidar un estudio. La diversidad de definiciones entre los diferentes autores es de tal magnitud que la mayoría de las revisiones que se realizan acerca de la PE concluyen que los grupos de mujeres reclutados por los diferentes estudios no se pueden considerar realmente

comparables¹⁸. Sin embargo, en los últimos años este problema se ha solventado en gran medida, puesto que la mayoría de los estudios se acogen a los criterios americanos del National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)^{12,19} o a los dictados por la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)¹⁹. Estos últimos se basan a su vez en los del propio NHBPEP, la Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP)²⁰ y la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹. Los nuevos criterios canadienses apenas se han empleado hasta el momento, pero introducen algunos conceptos novedosos que merecen también alguna consideración¹⁷.

Estos documentos de consenso basan sus definiciones de PE en la presencia de hipertensión y proteinuria significativa de nueva aparición a partir de la semana 20 de embarazo (o antes en caso de enfermedad trofoblástica). Sin embargo, en las recomendaciones actuales se encuentran sutiles diferencias en sus criterios para definir hipertensión y proteinuria, que se exponen a continuación.

- **Hipertensión:**

Para la gran mayoría de sociedades (NHBPEP, ASSHP, ISSHP), la hipertensión queda definida como una tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg ó una tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg. Ninguno de estos consensos admite ya por su baja especificidad el incremento de 30mmHg en la TAS ó de 15mmHg en la TAD respecto a la tensión arterial del primer trimestre o pregestacional, cuando los valores absolutos son inferiores a 140/90 mmHg, aunque la NHBPEP puntualiza que estos casos deben seguirse estrechamente, especialmente si también hay presencia de proteinuria e hiperuricemia. La OMS difiere ligeramente, ya que según sus criterios solamente se alcanza el diagnóstico cuando se mide una TAD ≥ 90 mmHg. Argumentan que la hipertensión en el embarazo es un fenómeno vasoconstrictivo en origen y no debido a cambios en el gasto cardiaco. Puesto que

la TAD es reflejo de las resistencias periféricas y la TAS del gasto cardiaco, parece más razonable utilizar la TAD para evaluar la hipertensión en el embarazo. Además, la TAD \geq 90mmHg es la que mejor se correlaciona con la aparición de proteinuria. Sin embargo, la elevación en la TAS es la que más estrechamente se asocia a un peor pronóstico fetal²².

Para establecer el correcto diagnóstico de hipertensión se requieren al menos dos lecturas consecutivas que cumplan los criterios diagnósticos, y que sean realizadas en un periodo no inferior a 4 horas y no superior a una semana.

La medición de la tensión arterial debe realizarse de forma adecuada y estandarizada, ya que se han objetivado diferencias de hasta 20mmHg en las mediciones en función del método empleado²². Entre los factores que afectan a las mediciones, existen principalmente dos sobre los que todavía no se ha alcanzado un consenso unánime:

- Lectura diastólica: persiste la controversia respecto a si se debe realizar en el momento del apagamiento del ruido o fase 4 de Korotkoff (K4) como propone la OMS, o en el momento de la desaparición del ruido o fase 5 de Korotkoff (K5) como más recientemente proponen la mayoría de sociedades (ASSHP, NHBPEP, ISSHP), reservando K4 a aquellos casos en que no aparece K5. Existen argumentos para defender el empleo de K5: la utilización de K5 resulta más fisiológica, puesto que se corresponde de forma más fidedigna con la verdadera presión sanguínea intraarterial en las mujeres embarazadas. Además, K5 puede ser medido con mayor precisión y reproducibilidad. Sin embargo, la utilización de K5 no ha demostrado una mejor relación con las complicaciones maternas o fetales respecto a K4¹⁹.
- Esfigmomanómetro manual vs. Aparatos automatizados: aunque los aparatos que toman la tensión de modo automático pueden disminuir la variabilidad interobservador, hay dudas sobre su exactitud en mujeres que padecen PE ya que

pueden infravalorar los resultados²³. De momento, el esfigmomanómetro de mercurio continua siendo el “gold standard” para la medición de la tensión arterial en embarazadas, pero existen varios aparatos automatizados que han demostrado su exactitud en gestantes, incluyendo aquellas que padecen PE²⁴.

Antes de la toma de la tensión arterial, la gestante debe permanecer sentada, con los pies apoyados, durante 2-3 minutos. Se debe utilizar un manguito con un tamaño apropiado, que será el estándar si la circunferencia del brazo es de ≤ 33 cm o el grande si la circunferencia es mayor (la parte inflable del manguito debe ocupar al menos el 80% de la circunferencia del brazo). El brazo debe encontrarse apoyado y situado a la altura del corazón. La TAS se determina palpando la desaparición del pulso en la arteria braquial y el manguito se infla hasta 20 mmHg por encima de la TAS. Se desinfla lentamente, a razón de 2 mmHg por segundo, hasta determinar la TAS y TAD. La primera toma debe realizarse en ambos brazos y, si la diferencia es pequeña, se usa la medida en el brazo derecho. Si la diferencia entre los dos brazos es significativa, debe remitirse al especialista en hipertensión para su estudio. Si se utiliza un aparato automatizado, este debe haberse validado para mujeres gestantes y debe ser calibrado regularmente. Estas normas son comunes para los tres principales consensos (ASSHP, NHBPEP, ISSHP).

- **Proteinuria:**

La existencia de proteinuria significativa se define como la excreción urinaria de $\geq 0,3$ g de proteínas en una muestra de *orina recogida durante 24 horas* en cualquier momento del embarazo. En las embarazadas aumenta discretamente la excreción renal de proteínas, que pasa de 0,06-0,09 g en no gestantes a 1,15 g de media durante el embarazo, con un límite superior de confianza al 95% de 0,26 g. El punto de corte fijado en 0,3 g coincide aproximadamente con el percentil 99 de excreción urinaria de proteínas en 24 horas en

gestantes sanas²⁵. Algunos autores coinciden en señalar que gestantes diabéticas y obesas alcanzan este punto de corte con cierta frecuencia sin que se deba considerar como un nivel de proteinuria alterado que predisponga a la PE, y se ha propuesto elevar el límite a 0,5 g en estas mujeres²⁶.

Aunque la orina recogida durante 24 horas es el método más preciso para la determinación de proteinuria y se considera la prueba de referencia o “gold standard”, su obtención presenta una serie de inconvenientes en la práctica. Los estudios de revisión indican que la recogida de orina durante 24 horas solamente se consigue en menos de la mitad de los casos de PE, bien porque la rápida evolución de la PE no permite el tiempo suficiente para su recogida o bien por lo farragoso que resulta su recolección a algunas pacientes o incluso al medio hospitalario. Además, en ocasiones no se recoge adecuadamente dada su cierta complejidad, pudiendo confundir en el diagnóstico²⁷.

Dado que no siempre es posible recoger orina durante 24 horas, también se admite la valoración de proteinuria mediante el uso de *tiras de orina*. Este método es barato, sencillo y ampliamente utilizado. Sin embargo, su relación con la proteinuria de 24 horas no es óptima: una proteinuria de 1+ (≥ 30 mg/dL) en tira de orina predice una proteinuria $\geq 0,3$ g en 24 horas con una sensibilidad del 60-70% para una especificidad del 80%. Esto se debe a que el grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente a lo largo del día, especialmente en los casos PE puesto que existen fenómenos de vasoespasmo. Dada su alta tasa de falsos positivos, que llega a sobreestimar hasta en un 50% los casos de PE, algunos consensos proponen aumentar el límite a 2+, pero no hay suficiente evidencia científica disponible que lo avale²⁸. Si bien un resultado de 2+ es mucho más específico, también es cierto que hasta un 12% de casos en los que solamente se objetivan “trazas” de proteínas en la tira de orina tienen proteinuria $\geq 0,3$ g en 24 horas. Los resultados de la tira de orina pueden ser mejorados con el análisis rápido del *ratio proteína/creatinina* (“spot urine”) en una muestra de orina, que

presenta una sensibilidad del 85% para una especificidad del 75% aproximadamente usando como punto de corte 30 mg/mmol. Algunas publicaciones han encontrado una buena correlación entre la cuantificación del *ratio albúmina/creatinina* en una muestra de orina con la excreción urinaria de proteínas en 24 horas, pero otras no corroboran este hecho. Por último, se ha propuesto la determinación de *proteinuria durante 2, 4, 8 y 12 horas* como alternativa a la proteinuria de 24 horas para evitar el retraso diagnóstico, aunque solamente la recogida de 12 horas se ha mostrado equiparable a la de 24 horas^{17:29}.

Existe un consenso general en todas las guías y consensos para definir la presencia de proteinuria como la excreción de $\geq 0,3$ g de proteínas en una muestra de 24 horas, y se recomienda que el diagnóstico de PE se base en la recolección de orina de 24 horas siempre que sea posible. Aunque este valor se correlaciona con una concentración ≥ 30 mg/dL ($\geq 1+$ en tira de orina), los consensos de la ASSHP y ISSHP solo admiten la tira de orina como prueba de cribado, pero no como diagnóstico. Únicamente admiten el diagnóstico mediante muestra aleatoria de orina si se utiliza el ratio proteína/creatinina ≥ 30 mg/mmol^{19:20}. Estos dos consensos están dirigidos por un mismo autor (M.A. Brown), que mantiene una opinión contraria al uso de tiras de orina para el diagnóstico²². El consenso del NHBPEP, aunque no lo recomienda, permite el diagnóstico mediante tira de orina ($\geq 1+$), pero requiere que este dato se pruebe en al menos dos muestras de orinas recogidas en un intervalo no inferior a 6 horas y no superior a 1 semana, y siempre que no exista evidencia de infección urinaria¹². Otras importantes guías como el boletín del “American Collage of Obstetricians and Gynecologists” (ACOG)³⁰ o la del “National Heart, Lung, and Blood Institute” (NHLBI)³¹, así como la mayoría de los artículos científicos sobre predicción de la PE, se acogen a la definición del NHBPEP y aceptan la tira de orina como método para confirmar el diagnóstico de PE.

En la tabla 3 se resumen los criterios de los distintos grupos de consenso para definir la PE. Los criterios de la ASSHP han demostrado ser más sensibles pero menos específicos que los del NHBPEP y el ISSHP²².

Tabla 3. Resumen de los criterios diagnósticos de preeclampsia formulados por los principales documentos de consenso

		OMS	NHBPEP	ISSHP	ASSHP	SOGC
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA INVESTIGACIÓN		Presencia de hipertensión y proteinuria de nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación (o antes en presencia de enfermedad trofoblástica)				
Hipertensión		TAD \geq 90mmHg (K4) confirmada tras al menos 4h o TAD \geq 110mmHg	TAD \geq 90mmHg o TAS \geq 140mmHg (K5) confirmada al menos en 2 ocasiones separadas por > 4-6h y menos de 1 semana		TAD \geq 90mmHg (K5) confirmada si es persistente en el tiempo* o TAD \geq 110mmHg	
Proteinuria		O24h	\geq 0,3g en orina de 24 horas o:			
		Tira orina	\geq 1+ en 2 ocasiones	\geq 1+ en 2 ocasiones separadas por >6h †	-	
		Análisis rápido	-	\geq 30mg proteína /mmol creatinina		
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE APLICACIÓN CLÍNICA		-	“Alta sospecha” si asocia hipertensión y algún otro criterio de severidad, aún en ausencia de proteinuria		Se considera diagnóstico si asocia hipertensión y algún otro criterio de severidad, aún en ausencia de proteinuria	

OMS, Organización Mundial de la Salud; NHBPEP, National High Blood Pressure Education Program; ISSHP, International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; ASSHP, Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy; SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; TAD, tensión arterial diastólica; K, ruido de Kortkoff; * No se especifica el tiempo concreto pero se aconsejan medidas seriadas a lo largo de 24h; † en ausencia de infección del tracto urinario.

1.2.4 Aplicación de la definición de preeclampsia en la clínica y en la investigación

Los principales consensos (ASSHP, NHBPEP, ISSHP) han tenido en cuenta en sus últimas actualizaciones que la PE es un síndrome de naturaleza multisistémica en el que no siempre

está presente la proteinuria y la hipertensión en el momento en que se establecen otras manifestaciones clínicas del trastorno. Por ello, hacen ya referencia a que, si bien en investigación se deben seguir criterios más restrictivos basados estrictamente en la demostración de hipertensión y proteinuria para catalogar a un caso como PE para asegurar la especificidad en los diagnósticos, en la clínica diaria se debe ser más flexible e incorporar otras situaciones en las que todavía no se haya documentado la presencia de hipertensión y proteinuria como diagnósticas (ASSHP) o altamente sospechosas (NHBPEP) de PE. El ISSHP refleja que son necesarios nuevos estudios para saber si todas las condiciones incluidas en el diagnóstico clínico de la PE según la ASSHP pueden considerarse realmente definitivas de PE.

La reciente publicación de los criterios canadienses (SOGC)¹⁷ para el diagnóstico de la PE vuelve a poner de manifiesto la necesidad de ser menos restrictivos en la clínica práctica a la hora de diagnosticar una PE, puesto que si esperamos a la aparición conjunta de hipertensión y proteinuria podemos retrasar injustificadamente el diagnóstico. Tanto la ASSHP y la SOGC aceptan el diagnóstico clínico de PE cuando junto a la hipertensión aparece cualquier otro criterio de PE severa, aunque todavía no se haya demostrado la proteinuria.

I.2.5 Criterios de severidad

Los criterios de severidad son muy similares entre diferentes documentos de consenso como el de la OMS, la sociedad canadiense y la NHBPEP (tabla 4)³². La ASSHP y la ISSHP no definen la PE severa. La aparición de alguno de los síntomas y signos incluidos dentro de los criterios de severidad se debe poner en contexto con la edad gestacional a la hora de tomar la decisión de terminar el embarazo, tal como se indica en las principales guías y protocolos de actuación^{12;17;30;33}.

Se discute en la actualidad si estos criterios se relacionan por igual con la probabilidad de sufrir consecuencias adversas maternas y/o fetales.

Tabla 4. Criterios de severidad de la preeclampsia según los principales documentos de consenso (modificado de Menzies J et al.)³².

Sistema	Sociedad Canadiense de Hipertensión	NHBPEP	OMS
SNC	Convulsiones Cefalea frontal Alteraciones visuales	Eclampsia Cefalea persistente Alteraciones visuales “o cerebrales”	Coma Cefalea frontal intensa Escotoma u otras alteraciones visuales Hemorragia retiniana
Cardiorrespiratorio	Dolor torácico/Disnea TAD >110 mmHg Edema pulmonar	TAS ≥ 160 mmHg o TAD ≥ 110 mmHg	TAS ≥ 160 mmHg TAD ≥ 110 mmHg Edema pulmonar
Renal	Oliguria (< 500mL/d) Proteinuria > 3g/d	Creatinina > 110µM Proteinuria ≥ 2g/d (o ≥ 2+)	Oliguria < 400mL/d Proteinuria > 3g/L (o 4+)
Hematológico	Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L Síndrome de HELLP (GOT ≥ 70U/L, LDH ≥ 600U/L y plaquetas < 100 x 10 ⁹)	Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L	Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L
Gastrointestinal	Dolor persistente en hipocondrio derecho Náuseas y vómitos severos Elevación de enzimas hepáticas (GOT > 40U/L, GPT > 55U/L o LDH > 600U/L)	Dolor epigástrico persistente Elevación de GOT y/o GPT (GOT > 40U/L, GPT > 55U/L) Elevación de LDH (> 600U/L) o anemia hemolítica microangiopática	Dolor epigástrico Ictericia y/o aumento de transaminasas
Otros	Albúmina sérica < 1,8g/dL Sospecha de abruptio CIR Flujo telediastólico umbilical ausente o revertido	-	-

NHBPEP, National High Blood Pressure Education Program; OMS, Organización Mundial de la Salud; SNC, sistema nervioso central; TAD, tensión arterial diastólica; TAS, tensión arterial sistólica; CIR, crecimiento intrauterino restringido.

El estudio PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk) ha analizado la relación entre los criterios de severidad de la sociedad canadiense y la NHBPEP y la aparición de

fenómenos adversos relacionados con el padecimiento de una PE que, según el consenso de un grupo de expertos, ponen en serio riesgo la salud materna y/o fetal. En este estudio se llega a dos conclusiones de gran importancia práctica respecto a la utilidad clínica de los criterios de severidad:

- La mayoría de los criterios utilizados como la aparición de cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico, TAS \geq 160 mmHg o proteinuria intensa en tira de orina no se relacionan de forma significativa con un aumento final de la morbi-mortalidad materna y fetal. Sí aumentan los eventos adversos maternos ante la aparición de TAD \geq 110 mmHg, disnea, síndrome de HELLP y sospecha de *abruptio placentae*. Por tanto, se debería poner en cuestión la necesidad de terminar la gestación ante la aparición de alguno de los criterios mencionados entre los que no han demostrado su asociación con un peor pronóstico materno-fetal.
- Varios criterios son de difícil aplicación en la práctica clínica. En el estudio PIERS en el que los tocólogos implicados en los casos de PE fueron adiestrados para optimizar el manejo de estas pacientes, pruebas como la determinación de proteinuria de 24 horas y la realización de una ecografía para valorar el grado de bienestar fetal no llegaron a realizarse en más del 50% de los casos. Por tanto, es difícil que se pueda exigir que estos criterios sean objetivados de manera habitual en la mayoría de los centros.

1.3 Fisiopatología de la preeclampsia: estado actual e implicaciones para el cribado en gestantes de alto riesgo

El origen de la PE continúa siendo una de las grandes incógnitas de la obstetricia de nuestro tiempo. El propósito de esta revisión es, por una parte, resumir los conocimientos actuales acerca de la fisiopatología de la PE y, por otra, explicar de qué forma intervienen en el proceso patogénico de la PE los marcadores de cribado preconizados en la actualidad para su predicción. Se hará mención al papel atribuido al estrés oxidativo y a la regulación inmunológica y se tratará con especial énfasis la destacada implicación que otorgan las hipótesis actuales a los factores antiangiogénicos circulantes de origen placentario en el desarrollo de la PE.

Desde hace tiempo se acepta que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de la PE. No así el feto, ya que la PE puede aparecer en gestaciones molares, ni tampoco el útero, ya que se ha descrito la existencia de PE en gestaciones abdominales^{34:35}. Los primeros cambios fisiopatológicos conocidos que conducen a la PE acontecen en la circulación útero-placentaria y dan lugar a una insuficiencia e isquemia placentaria³⁶. Situaciones obstétricas como la mola hidatiforme o la gestación múltiple, en las que aparece un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo placentario, aumentan el riesgo de PE. Por último, tras la expulsión de la placenta, los signos y síntomas de la PE por lo general remiten rápidamente. Puesto que existe una amplia evidencia clínica y experimental de que la alteración de la placentación en etapas precoces está involucrada en la patogénesis, actualmente se cree que la PE tiene su origen en un desarrollo vascular defectuoso de la placenta.

Por tanto, aunque la PE es una enfermedad sistémica, su origen parece encontrarse en la placenta. Sin embargo, el fallo en la placentación no es suficiente para explicar la alteración endotelial que origina el síndrome materno. Los factores de riesgo maternos para la aparición

de una PE se relacionan con situaciones médicas que condicionan una predisposición a la disfunción vascular, tales como la hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad, lupus eritematoso sistémico o trombofilias. Todo ello apunta hacia una relación entre una deficiente placentación y la inducción de un daño vascular materno, que podría estar mediado por factores liberados a la circulación materna desde una placenta insuficiente. Una serie de factores constitucionales maternos podrían influir en la variedad y la gravedad de la clínica.

De acuerdo con lo anterior, la PE puede entenderse como un proceso con dos etapas fundamentales: la primera consiste en el establecimiento de una deficiente circulación placentaria y la segunda en la aparición de una respuesta sistémica materna.

I.3.1 Establecimiento de una deficiente circulación placentaria

La placenta humana es un órgano discoide formado por un complejo entramado de ramificaciones vellosas. Estas vellosidades, que contienen capilares fetales, están bañadas directamente por la sangre materna. La placenta funciona como una barrera hemocorioendotelial a través de la cual se produce el intercambio de sustancias y gases entre la madre y el feto. Según la ecuación de Fick, que describe la tasa de difusión de un gas a través de una membrana, los principales determinantes físicos de esta difusión son la superficie de intercambio disponible y el grosor de la membrana. Por tanto, el constante desarrollo angiogénico de la placenta a medida que avanza el embarazo es fundamental para que los intercambios sean suficientes.

El otro componente principal para el correcto intercambio sanguíneo feto-materno es la adecuada provisión de sangre materna a la zona de intercambio, conocida como espacio intervilloso. De ella se encargan directamente las arterias espirales. Estas arterias surgen de la última ramificación del árbol arterial uterino, a nivel de la capa interna del miometrio, y

desarrollan un trayecto tortuoso que atraviesa la decidua hasta contactar con el espacio intervelloso. Durante el desarrollo placentario en el embarazo normal acontece una invasión de las arterias espirales maternas por las células trofoblásticas, causando la pérdida del músculo liso de las paredes arteriales y la consecuente dilatación vascular. Como resultado, se produce una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo placentario que es fundamental para el abastecimiento nutricional fetal. Este proceso se lleva a cabo en dos oleadas sucesivas de invasión trofoblástica, que concluyen hacia la semana 20. En la PE, esta invasión trofoblástica es superficial y los cambios vasculares maternos inadecuados. Se ha postulado que la peor perfusión placentaria resultante produce hipoxia placentaria, que en respuesta libera factores causantes de perturbaciones en la angiogénesis placentaria y de daño en los endotelios maternos.

A continuación se describe en mayor detalle el proceso fisiológico de *morfogénesis vascular placentaria* y las alteraciones que aparecen en la PE.

1.3.1.1 Diferenciación de las líneas celulares que dan origen al trofoblasto

Tras la formación del cigoto, se producen sucesivas divisiones mitóticas que dan lugar a la mórula (16-32 células) y posteriormente al blastocisto (32-64 blastómeras). Hasta la octava división celular el embrión no muestra polaridad. A partir de ese momento, las blastómeras interaccionan con sus vecinas en un proceso conocido como compactación. Las células trofoectodérmicas adquieren características de células epiteliales, volviéndose aplanadas y estableciendo conexiones entre ellas. Por tanto, *el trofoblasto es la primera línea celular que se diferencia*, ya en la etapa de blastocisto y alrededor del día 6 postconcepcional. Cuando el embrión alcanza el estadio de 32 células, la capa trofoectodérmica libera líquido hacia el espacio extracelular, formando la cavidad del blastocisto. Es en esta etapa cuando el blastocisto alcanza la cavidad uterina.

En el momento de la implantación, el endometrio y el blastocisto interactúan perfectamente sincronizados, ya que durante la mayor parte del tiempo el revestimiento epitelial del endometrio se protege de la llegada del blastocisto, excepto en un periodo limitado de tiempo conocido como *ventana de implantación*.

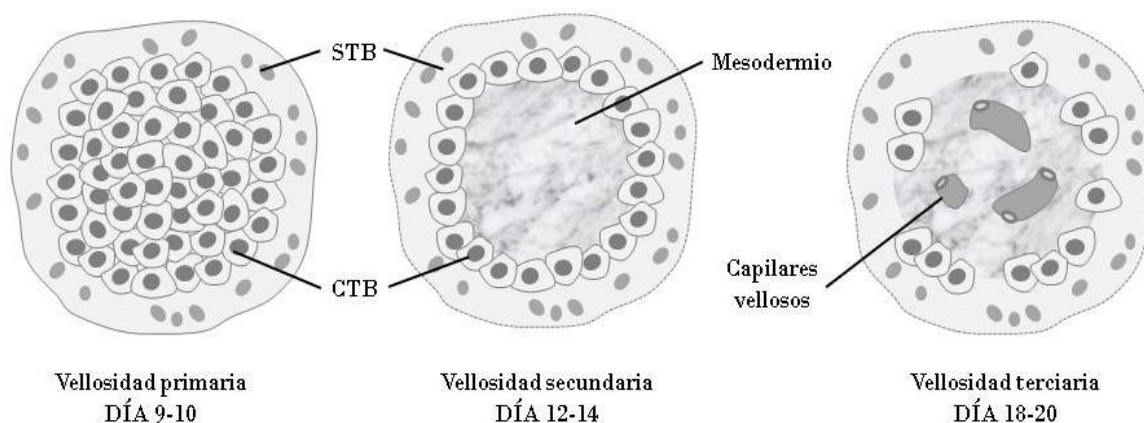
Hacia el día 8-9 postconcepcional, inmediatamente después de la implantación, la capa trofoectodérmica de la pared del blastocisto prolifera y se diferencia en una capa externa multinucleada y no proliferativa denominada *sincitiotrofoblasto (STB)* y en otra interna de núcleo único llamada *citotrofoblasto (CTB)*. El STB se regenera constantemente a partir de las células del CTB, que se fusionan espontáneamente para pasar a formar parte del STB. Este proceso conocido como sincitización resulta de gran importancia, ya que mantiene la renovación del STB, tejido necesario para el intercambio de gases y nutrientes entre madre y feto. Además, el STB realiza funciones especializadas tales como la formación de una barrera inmunológica para el feto o la secreción de hormonas como la gonadotropina coriónica humana (hCG)³⁷.

1.3.1.2 Invasión trofoblástica precoz y formación de las vellosidades

En las etapas más precoces el STB penetra en el endometrio en forma de *vellosidades primarias*. Estas vellosidades adquieren un núcleo mesodérmico hacia el día 12 postconcepcional, denominándose entonces *vellosidades secundarias*. El tejido mesodérmico de las vellosidades, que se forma a partir de la zona caudal de la futura línea primitiva, penetra en las proyecciones vellositarias. En su interior contiene células hemangioblásticas reconocibles entre los días 18-20 postconcepcionales. Hacia la séptima semana postmenstrual puede distinguirse la formación de los vasos fetales, favorecida por la migración de células mesodérmicas para completar la formación del endotelio vascular. El proceso de diferenciación de las células mesenquimales en hemangioblastos se denomina *vasculogénesis*.

Además, existe un fenómeno de *angiogénesis*, es decir, que las propias células endoteliales son capaces de dividirse y proliferar³⁸. Cuando ya se han formado vasos fetales en su interior se denominan *vellosidades terciarias* (figura 1).

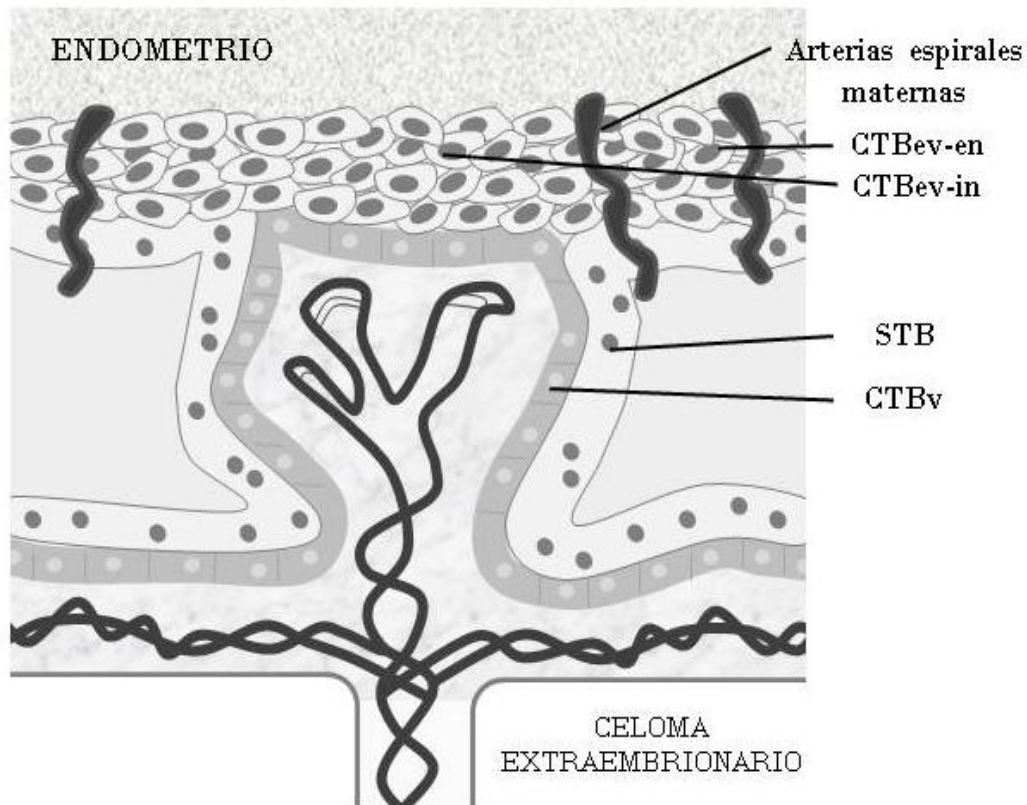
Figura 1. Esquema que muestra los diferentes estadios evolutivos de las vellosidades coriales mediante cortes transversales



Por otra parte, a partir del día 12 postconcepcional, parte de las células del CTB comienzan a penetrar a través del conglomerado de STB, abriéndose camino hasta llegar a alcanzar la cara materna de la masa de STB hacia el día 15 postconcepcional. Llegado este momento se diferencian dos poblaciones celulares de CTB fenotípicamente diferentes: el *CTB vellosa* (*CTBv*), constituido por la capa de células mononucleadas que terminan diferenciándose en STB, y el *CTB extraveloso* (*CTBev*), formado por el pequeño porcentaje de células del CTB que adquieren propiedades móviles e invasivas para atravesar el STB y migrar a través del endometrio¹¹. El CTBev que invade los depósitos de fibrina, el endometrio deciduado y el tercio proximal del miometrio se denomina en conjunto *CTB extraveloso intersticial* (*CTBev-in*), ya que su fenotipo copia el de los fibroblastos endometriales. El CTBev que invade las arterias espirales del útero desde su luz se conoce como *CTB extraveloso endovascular*

(*CTBev-en*), ya que su fenotipo copia al de las células endoteliales. El *CTBev-en* invade las arterias espirales, pero respeta las venas (figura 2).

Figura 2. Esquema representativo de un corte longitudinal de una vellosidad hacia el día 21 postconcepcional

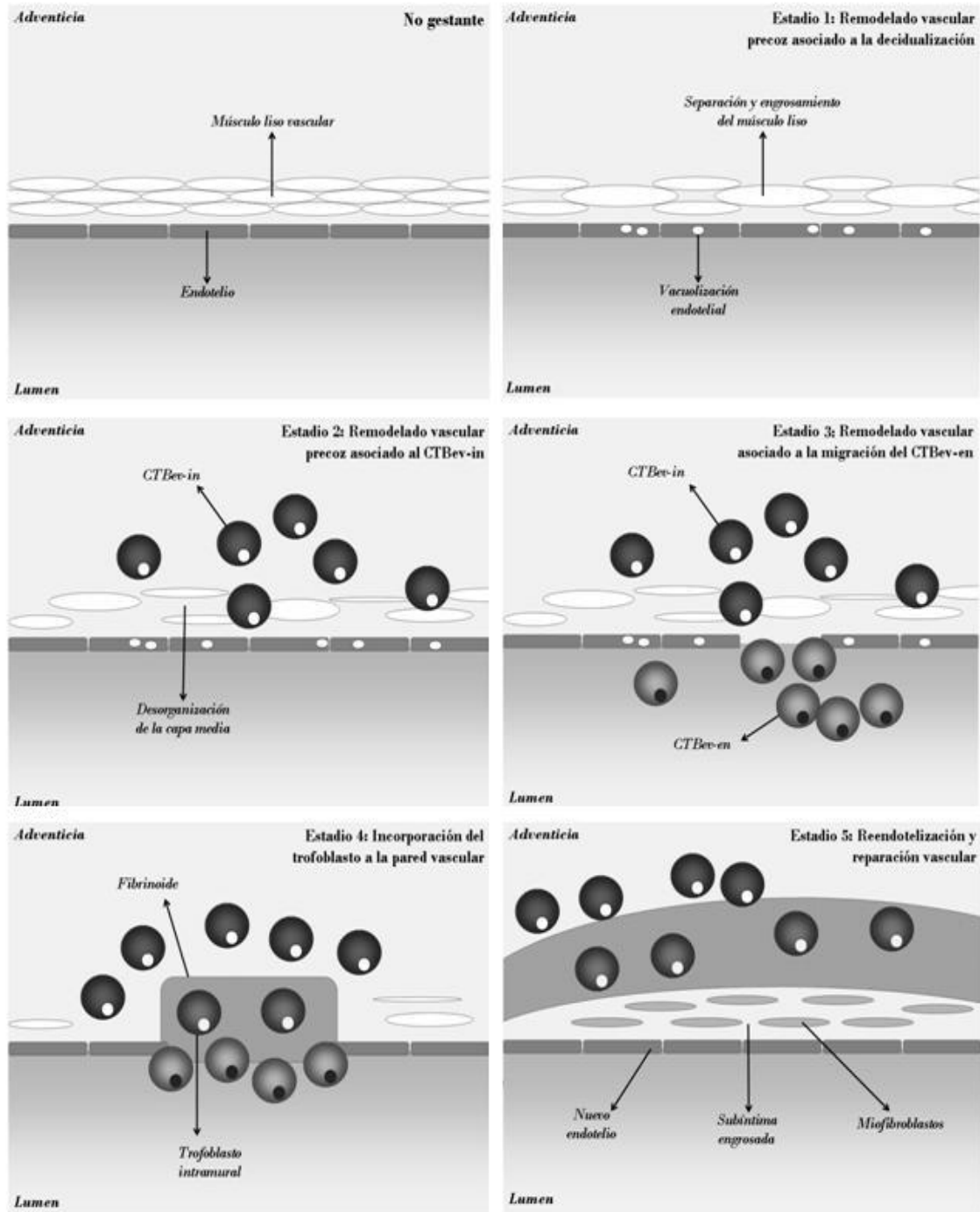


STB, sincitiotrofoblasto; CTBv, citotrofoblasto veloso; CTBev-in, citotrofoblasto extraveloso intersticial; CTBev-en, citotrofoblasto extraveloso endovascular

1.3.1.3 Pseudovasculogénesis

Es el proceso de neoformación vascular que se origina tras la invasión de las arterias espirales maternas por el CTBv. Cuando ocurre la invasión, se regula a la baja la expresión de moléculas de adhesión características del CTBev-en de origen epitelial y adoptan un fenotipo en la superficie celular típico de las células endoteliales, mientras que el CTBev-iv sustituye la capa muscular arterial por un complejo fibrinoide^{39;40} (figura 3).

Figura 3. Etapas del remodelado de las arterias espirales (Modificado de Pijnenborg et al.)³⁹

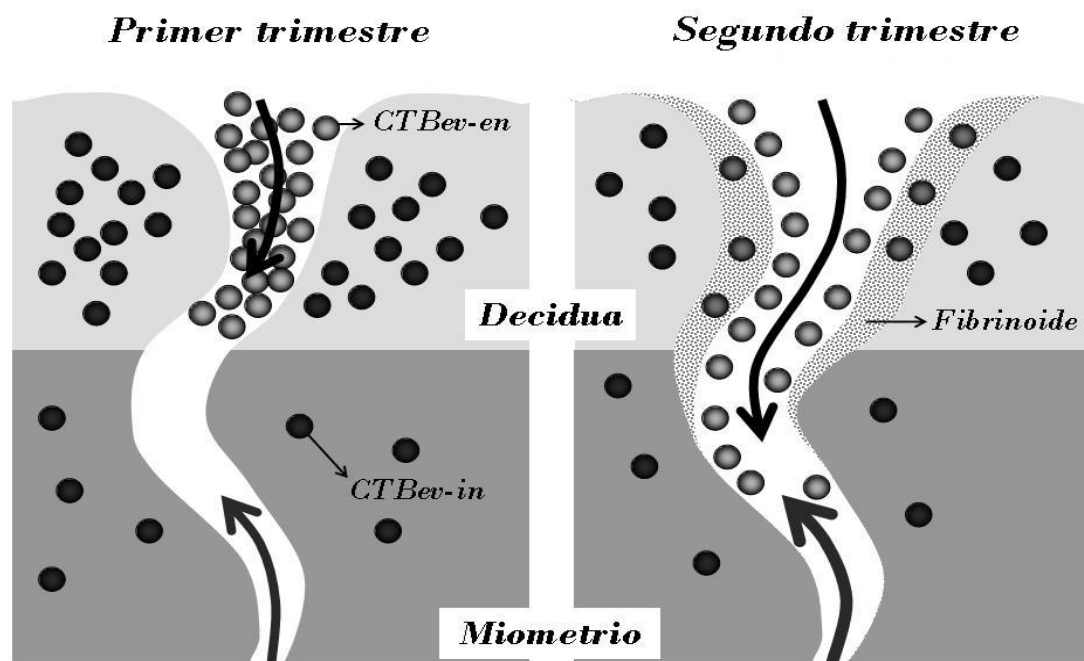


CTBev-in, citotrofoblasto extravascular intersticial; CTBev-en, citotrofoblasto extravascular endovascular

Probablemente la invasión arterial se produzca por dos rutas diferentes: por una parte existe una invasión intersticial que destruye las paredes arteriales y por otra parte se establece una

invasión intraluminal retrógrada. Recientemente se ha apuntado una sugerente teoría según la cual se forma un *gradiente de invasión* desde la zona más superficial de la decidua hasta el miometrio, de manera que existe más densidad de CTBev-in en el espesor decidual cercano al trofoblasto y va disminuyendo a medida que avanza en profundidad, siendo su concentración escasa en el tercio interno del miometrio. Así, las paredes de las porciones más distales (cercanas a la superficie de la decidua) de las arterias espirales son mayoritariamente invadidas por CTBev-in, con la consiguiente destrucción de sus capas elástica y muscular originales. Por el contrario, las porciones situadas en el tercio interno del miometrio sufrirán su transformación a partir principalmente de CTBev-en, que podrá acceder a esta zona con facilidad tras la desintegración de los taponamientos vasculares a partir de las 10-12 semanas³⁹ (figura 4).

Figura 4. Ilustración del concepto de doble oleada trofoblástica, que alcanza los segmentos deciduales de las arterias espirales en el primer trimestre y los segmentos miometriales en el segundo trimestre (modificado de Pijnenborg et al.)³⁹



CTBev-in, citotrofoblasto extravascular intersticial; CTBev-en, citotrofoblasto extravascular endovascular

I.3.1.4 Oleadas de invasión trofoblástica

La invasión trofoblástica ocurre de forma progresiva, en dos oleadas consecutivas. La *primera oleada trofoblástica* se extiende de la sexta a la duodécima semana.

Al inicio de la primera oleada, la invasión luminal de las arterias espirales por el CTBev-en forma *taponamientos* que condicionan la oclusión de las porciones distales de estos vasos maternos. Debido a ello, esta primera oleada queda limitada a los segmentos intradeciduales de las arterias espirales en el caso del CTBev-en y a la llamada zona de unión miometrial (o tercio interno del miometrio) para el CTBev-in. Los taponamientos conllevan el enlentecimiento del flujo sanguíneo y la imposibilidad de que se establezca un verdadero flujo de sangre materna libre en el espacio intervellósario, si bien es posible que ocurra un filtrado de plasma materno y de secreciones de glándulas deciduales que rellene los espacios intervellosos. Alrededor de las semanas 10-12, estos taponamientos comienzan a quebrarse, y se empieza a establecer una comunicación libre entre la sangre materna y las vellosidades placentarias. Puesto que la invasión trofoblástica es más intensa en la zona central del lecho placentario, los taponamientos son más completos y numerosos en esta región. Además, en las porciones más laterales de la placenta el curso de las arterias espirales es más oblicuo respecto al lecho placentario, lo que facilita que en el proceso de erosión decidual las arterias espirales se abran más ampliamente al espacio intervellósario, de manera que los taponamientos comienzan a desaparecer antes por la periferia de la placenta^{41;42}.

Aunque tradicionalmente se ha asumido que la circulación materno-placentaria se establecía poco después de la implantación, con el empleo de la perfusión de piezas de histerectomía con placenta *in situ* y el estudio Doppler *in vivo* al comienzo de la placentación, se han aportado pruebas convincentes de que *la circulación materno-placentaria no queda establecida hasta las 10-12 semanas* de gestación⁴³. Por tanto, la placenta humana no se puede considerar

propiamente hemocorial hasta el final del primer trimestre. Estos hallazgos concuerdan adecuadamente con la *teoría de la hipoxia del periodo embrionario*, desarrollada en la última década y que cada vez cuenta con mayor evidencia y aceptación^{44:45}. Según esta teoría, la presión parcial de oxígeno (pO_2) placentaria entre la séptima y décima semanas es menor de 20 mmHg. Estas bajas concentraciones de oxígeno, aseguradas por los taponamientos de las arterias maternas, actuarían creando un ambiente favorecedor para la normal diferenciación celular y protegiendo al embrión en periodo de organogénesis de los dañinos efectos de los radicales libres fruto del estrés oxidativo. Con la apertura de las boquillas vasculares de las arterias espirales, la pO_2 placentaria aumentará entre las 11-14 semanas hasta superar los 50 mmHg. Sin embargo, los valores de pO_2 placentaria se mantendrán relativamente bajos en relación a los de la sangre materna, lo que indica que durante toda la gestación se mantiene un gradiente de O_2 significativo entre la circulación materna y fetal⁴⁶.

La exposición del trofoblasto a un aumento en la tensión de pO_2 estimula su diferenciación hacia un fenotipo invasivo. En mamíferos se ha observado que los efectos de la tensión de pO_2 están mediados por el factor de transcripción Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α), y su expresión durante el primer trimestre es paralela a la del Transforming Growth Factor-beta3 (TGF β 3), que es un inhibidor de la diferenciación trofoblástica temprana. La expresión de ambas moléculas es elevada al comienzo de la gestación y comienza a declinar a partir de las 10-11 semanas, coincidiendo con el incremento en los niveles de pO_2 placentarios. Se ha encontrado que la expresión de TGF β 3 se encuentra aumentada en las placentas de casos de PE en comparación con las normales, y la inhibición del TGF β 3 mediante anticuerpos restaura la capacidad invasiva de las células trofoblásticas en las primeras. Por tanto, se ha generado una hipótesis según la cual si el aumento de la tensión de oxígeno falla o el trofoblasto no detecta su incremento, la expresión de HIF-1 α y TGF β 3 permanecen elevadas, produciendo una invasión trofoblástica insuficiente que predispone a la PE. Por el

contrario, un aumento demasiado precoz en la tensión de oxígeno desencadena un crecimiento trofoblástico exagerado, que es el mecanismo de desarrollo de las gestaciones molares⁴⁷.

La *segunda oleada trofoblástica* se desarrolla entre las 14-20 semanas. Se caracteriza por la invasión endovascular de las arterias espirales a nivel de la zona de unión miometrial (tercio interno). Esta segunda oleada se ve favorecida por la disolución de los taponamientos que permite el paso del CTBev-en hacia zonas más profundas. Además, el consiguiente aumento del flujo hacia las zonas distales de las arterias espirales condiciona una situación de mayor oxigenación que probablemente active las vías de señalización que promueven la migración del CTBev-en hacia las porciones miometriales⁴⁵.

Completadas las modificaciones fisiológicas de las arterias espirales, pasan a denominarse vasos útero-placentarios. La remodelación no afecta a todas las arterias espirales por igual, observándose en un número mucho mayor en la zona central placentaria respecto a la zona periférica.

Entre las 16-20 semanas, los segmentos endometriales y de la superficie miometrial de las arterias espirales completan su revestimiento por células citotrofoblásticas, lo que transforma estos pequeños vasos de alta resistencia en otros de mayor calibre y menor resistencia^{48:49}. Esta transformación permite que se alcance el flujo sanguíneo placentario necesario para satisfacer las necesidades nutritivas del feto, que en este momento inicia su etapa de mayor desarrollo y crecimiento.

1.3.1.5 Desarrollo placentario en la segunda mitad de la gestación

A medida que avanza la gestación, aumenta la relación peso fetal-peso placentario. Este incremento es exponencial en el tercer trimestre y solamente se frena poco tiempo antes de

llegar a término. Por tanto, las demandas fetales en proporción al volumen placentario aumentan respecto al primer trimestre y la placenta debe transformarse para satisfacerlas. Para ello, debe aumentar la relación superficie-volumen de las vellosidades y disminuir el grosor de la barrera trofoblástica que separa las circulaciones materna y fetal. Durante este periodo, la *angiogénesis* y el remodelado vascular, reguladas por diferentes factores de crecimiento, son fundamentales para que estos cambios se lleven a cabo.

A partir de la semana 20 comienzan a aparecer las vellosidades terminales, que se convierten en las unidades funcionales de la placenta para el intercambio gaseoso. Se trata de protuberancias achatadas, de unos 100 μm de longitud y 80 μm de diámetro, que emergen de la superficie de las ramificaciones más grandes del árbol vellositario. La formación de las vellosidades terminales se debe al crecimiento de los capilares derivado del aumento del volumen sanguíneo fetal, que estimula su elongación y la producción de factores de crecimiento angiogénicos. Estos capilares se enrollan y presionan la superficie vellosa, que forma pequeñas ampollas (vellosidades terminales) en las que predomina el endotelio capilar y el tejido trofoblástico se encuentra muy adelgazado para facilitar la difusión. Al llegar al final del embarazo, estas vellosidades terminales permiten alcanzar un área de superficie de intercambio de 12-14m² ⁵⁰.

1.3.1.6 Aspectos moleculares e inmunológicos en la regulación de la invasión trofoblástica

Los procesos que han sido descritos para dar lugar al desarrollo placentario están regulados por un complejo sistema de factores moleculares que todavía no ha sido completamente esclarecido. La placenta expresa una gran variedad de moléculas asociadas con la inmunomodulación y la inflamación que son determinantes para llevar a cabo tres procesos fundamentales: 1) Invasión y diferenciación trofoblástica; 2) Crecimiento, proliferación y apoptosis placentaria; 3) Homeostasis endocrino-metabólica de la placenta⁵¹.

Para que sea posible una tolerancia inmunológica de la implantación placentaria, se requiere la coordinación en la interfaz fetomaterna de una serie de citoquinas moduladoras del proceso⁵².

Entre las más destacadas se sitúan las citoquinas proinflamatorias IL-1, LIF y la activina, que promueven la diferenciación trofoblástica hacia un fenotipo invasivo, mientras que el TGF- β ejerce funciones inhibitorias en la placenta, fundamentalmente en la proliferación, invasión y diferenciación trofoblástica. La IL-10 también inhibe la invasión, mediante la disminución en la liberación placentaria de MMP (Matrix Metalloproteinase)⁵³. El TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha), IFN- γ (Interferón-gamma) y TGF- β -placentario son inductores de la apoptosis trofoblástica⁵⁴. Finalmente, el TNF- α , IL-1 β , IL-6 y TGF- β tienen efectos en la producción de hormonas placentarias como la hCG o la progesterona, así como en el mantenimiento de la función endocrina placentaria³¹.

Los macrófagos, que suponen más del 30% de los leucocitos en el tejido decidual, son importantes productores de citoquinas y por ello se les supone un papel regulador de la invasión trofoblástica. Las células “natural killer” (NK) configuran otra subpoblación de leucocitos a la que se le atribuye importantes funciones en la regulación del CTBev.

1.3.1.7 Alteraciones del proceso de remodelado vascular relacionados con la preeclampsia

Las primeras observaciones acerca de la relación de la PE con alteraciones en el remodelado vascular de las arterias espirales se remontan a casi 40 años atrás⁴⁸. En la PE, la remodelación vascular tras la invasión trofoblástica resulta insuficiente. La invasión citotrofoblástica se limita a la decidua proximal, sin que ocurra la dilatación de los segmentos miométriales de las arterias espirales. Como consecuencia, se crea un estado de circulación uteroplacentaria de alta resistencia, con tendencia a la isquemia placentaria. Aunque estos hallazgos han sido corroborados posteriormente, no se pueden considerar como

patognomónicos de la PE, ya que también han sido observados en otros THG, en el crecimiento intrauterino restringido (CIR) e incluso en gestaciones de curso normal³⁹.

Todavía no existe una teoría uniforme que explique las causas que originan las alteraciones en el remodelado de las arterias espirales, pero sí es evidente que éstas deben acontecer en fases muy tempranas del embarazo.

La alteración primaria podría residir en un *defecto de la decidualización* que dificulte el correcto progreso de la invasión trofoblástica, tal como sugiere el aumento de la incidencia de casos de PE en mujeres sometidas a tratamientos de fecundación asistida, aunque hay escasa evidencia a este respecto. Otra posibilidad teórica -para la que no existe evidencia experimental- consistiría en una *alteración de la disolución de los taponamientos* mediada por una falta de rotura entre las uniones intercelulares, de forma que se comprometiese la migración del CTBev-en hacia las porciones intramiométriales de las arterias espirales necesaria para el desarrollo de la segunda oleada trofoblástica. Desde el punto de vista hemodinámico, un flujo sanguíneo inadecuado hacia las porciones distales de las arterias espirales también podría condicionar un retraso en la destrucción de los taponamientos y en la migración del CTBev-en³⁹. Cualquiera que fuese el mecanismo que impidiese la eliminación de los taponamientos y la restricción de la llegada de flujo sanguíneo materno provocaría una *persistencia de la situación hipóxica* y de la expresión de HIF-1 α , dificultando la diferenciación del CTB en sus fenotipos invasivos⁴⁷. Otra hipótesis, que sí cuenta con el respaldo de la evidencia histopatológicos, es la que concierne a un defecto madurativo del CTBev-in, ya que se ha observado la presencia de células gigantes multinucleadas y macrófagos en los espacios perivascuales de las arterias espirales en relación con un *fallo en la invasión intersticial* de las arterias espirales, pero no son hallazgos que hayan podido demostrarse en la mayoría de los casos⁵⁵. Una de las ideas más sugerentes se basa en la

imposibilidad del CTB invasor para adoptar un fenotipo endotelial, al no poder elaborar sus integrinas ni expresar sus moléculas de adhesión⁵⁶.

No faltan *teorías inmunológicas y proinflamatorias* para explicar el fallo en la invasión trofoblástica en cuyo origen se sitúa la mala adaptación inmune del lecho materno a la penetración de los tejidos fetales y ovulares cargados de antígenos de origen paterno. Aún continúa siendo un enigma cómo se produce la tolerancia del sistema inmunitario materno a la invasión por células trofoblásticas y fetales con antígenos extraños. Se conoce que el CTB invasor no expresa la mayoría de las moléculas de los complejos de histocompatibilidad de clase I, que son los más polimórficos (HLA-A y HLA-B), aunque sí HLA-C. En su lugar expresa otros como el HLA-E y HLA-G que son menos polimórficos. En concreto, la expresión de HLA-G parece ser una propiedad intrínseca del trofoblasto invasor que lo protege del ataque inmunitario al inactivar los efectos citotóxicos de las células NK y activar otras funciones de estas células que favorecen los cambios vasculares. Por tanto, también es importante que haya un reconocimiento de los antígenos trofoblásticos por el sistema inmune materno. El trofoblasto atrae el paso de células NK a la interfaz feto-materna, y recientemente se ha subrayado el papel de las células NK que interaccionan con el trofoblasto favoreciendo su proliferación y desarrollo al liberar citoquinas, factores de crecimiento y factores angiogénicos que promueven el remodelado de las arterias espirales⁵⁷. Es decir, las células NK deciduales pierden la actividad citotóxica que exhiben en sus formas circulantes. Además, se sabe que en situaciones normales se favorece una fuerte reacción inmune humoral o tipo 2 (Th2) hacia los antígenos paternos, inhibiendo la respuesta celular o de tipo 1 (Th1) contra el concepto semi-alogénico, ya que es ésta última la asociada con un mayor rechazo al desarrollo placentario y el crecimiento fetal².

En los casos de PE caracterizados por una situación de isquemia placentaria se ha observado que la expresión de HLA-G se encuentra reducida y que la relación Th1 / Th2 se ve

favorecida. En estas circunstancias se produce un exceso en la síntesis de citoquinas citotóxicas por parte de las células NK y los macrófagos situados en la decidua, observándose lesiones características de la aterosclerosis aguda (necrosis vascular e infiltrados de células inflamatorias) en las arterias espirales de zonas con infartos placentarios así como un aumento exagerado de los fenómenos apoptóticos que dan lugar a la liberación de detritus trofoblásticos a la circulación materna⁵⁸.

I.3.2 Establecimiento de una respuesta sistémica materna

Los efectos de una alteración en el desarrollo trofoblástico se manifiestan en un tiempo posterior de la gestación, cuando los requerimientos nutricionales para el desarrollo fetal comienzan a superar la capacidad placentaria para suministrar la cantidad de flujo sanguíneo necesaria. Llegado este momento, se produce una situación de progresiva hipoxia placentaria en la que se cree que la placenta reacciona liberando a la circulación una serie de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica materna que caracteriza a la PE⁵⁹.

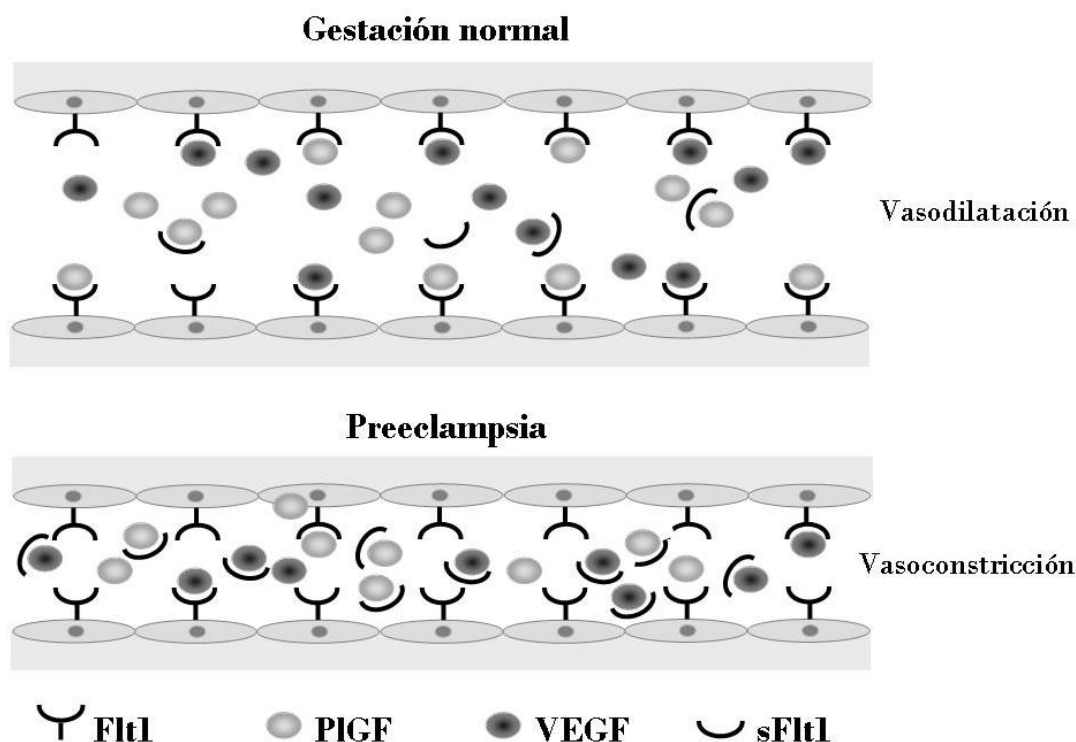
I.3.2.1 Desequilibrio angiogénico

Desde mediados de la presente década, cada vez existe mayor certeza de que dichas sustancias de origen placentario son en realidad factores reguladores del equilibrio angiogénico⁶⁰⁻⁶².

Los estudios sobre perfiles de expresión génica, iniciados a principios de la presente década, permitieron diferenciar algunas sustancias cuya formación se encontraba regulada al alza en tejidos placentarios de embarazos complicados con PE. De este modo, algunos grupos de investigación familiarizados con el estudio de la angiogénesis comenzaron a interrogarse acerca del aumento de la expresión en estos tejidos de la forma soluble de la proteína fms-

like tyrosine kinase 1 (sFlt1), que reconocieron como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis en enfermedades oncológicas y nefrológicas⁶³. Esto dio lugar a la realización de estudios sobre sueros de gestantes que padecieron PE. En ellos se encontraron niveles elevados de sFlt1. Esta proteína actúa como un potente factor anti-angiogénico endógeno antagonista de dos factores pro-angiogénicos conocidos como vascular endothelial growth factor (VEGF) y placental growth factor (PlGF). La sFlt1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas de modo que impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induciendo la disfunción endotelial^{63;64} (figura 5). Actualmente se cree que la *sFlt1* es un péptido involucrado de forma clave en el desarrollo de la PE⁶⁵.

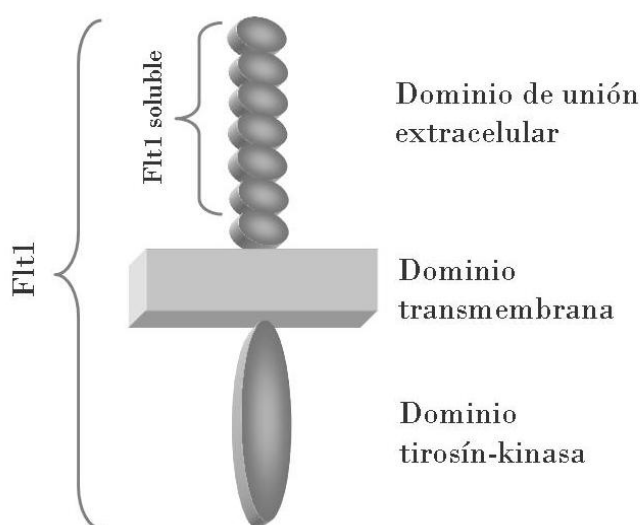
Figura 5. Esquema representativo del equilibrio normal entre factores angiogénicos circulantes, comparado con la disfunción endotelial inducida en la preeclampsia.



Flt1, fms-like tyrosine kinase 1; PlGF, placental growth factor; VEGF, vascular endothelial growth factor; sFlt1, soluble fms-like tyrosine kinase

La sFlt1 es una forma parcial del receptor de VEGF sintetizado por el citotrofoblasto y conocido como Flt1, en la que solamente se sintetiza su dominio extracelular (figura 6). Al estar desposeída de los dominios transmembrana e intracitoplasmático, la sFlt1 puede ser liberada a la circulación y, al conservar la porción en la que se encuentra la zona receptora, es capaz de unirse a VEGF y PlGF.

Figura 6. Estructura del receptor fms-like tyrosine kinase 1 (Flt1) y de su variante soluble sFlt1.



El receptor Flt1 es codificado por una región del genoma que se encuentra en el cromosoma 13q12 y dentro del organismo humano es expresado por células del endotelio vascular, el citotrofoblasto y células mononucleares. Se ha demostrado *in vitro* que en placentas hipóxicas se expresa en mucha mayor cantidad como su variante soluble sFlt1⁶⁶. De esta forma puede ser liberada hacia la circulación materna, por lo que se han encontrado concentraciones aumentadas de sFlt1 en sueros de madres que desarrollan PE hasta cinco semanas antes de su establecimiento clínico⁶⁴. Los niveles séricos de sFlt1 también se encuentran aumentados en la PE injertada sobre enfermedades como el lupus eritematoso sistémico⁶⁷ y la glomerulonefritis⁶⁸, permitiendo un diagnóstico diferencial. Además, la severidad de la PE se ha correlacionado positivamente con las concentraciones circulantes de

sFlt1^{69;70}. Por último, también se ha observado que los niveles de sFlt1 de las mujeres que han padecido una PE se normalizan tras el parto⁶⁴. En modelos animales, la administración exógena de sFlt1 en ratas gestantes induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular, que son hallazgos similares a los encontrados en la PE humana⁶³. Existen varias situaciones en las que se observan niveles aumentados de sFlt1 que coinciden con factores de riesgo para la PE. Así, en embarazos gemelares sus niveles se duplican en relación con la masa placentaria⁷¹. En gestaciones afectas de trisomía 13 hay mayores niveles de sFlt1, probablemente porque el gen que la codifica se encuentra en el cromosoma 13, existiendo un mayor riesgo de PE asociado a esta cromosomopatía⁷². Por el contrario, en mujeres consumidoras de tabaco los niveles de sFlt1 se encuentran disminuidos, lo que podría explicar por qué la incidencia de PE es menor en fumadoras⁷³.

La antagonización de VEGF y PlGF por medio de la sFlt1 es necesaria para inducir el síndrome materno en la PE. El VEGF es expresado en grandes cantidades por los podocitos glomerulares y es necesario para la reparación de los capilares glomerulares, tal como ha sido demostrado en la glomerulonefritis experimental. Resulta particularmente interesante comprobar que el VEGF es fundamental para el adecuado mantenimiento de los endotelios fenestrados que se encuentran en los glomérulos renales, el cerebro y el hígado que son los órganos diana en la PE³⁶.

Se ha identificado otra proteína antiangiogénica conocida como Endoglina soluble (sEng) que también está implicada en la patogénesis de la PE y que da explicación a algunas de las manifestaciones de la PE, como las derivadas de la afectación cerebral y hepática, no justificadas únicamente por la sFlt1. La Endoglina (Eng) es un receptor de superficie celular para el Transforming Growth Factor (TGF), en concreto para sus isoformas TGF- β 1 y TGF- β 3, que es expresado principalmente por células endoteliales y del trofoblasto. En ratas, la administración de sEng induce un fenotipo similar al encontrado en el síndrome de HELLP.

De forma interesante, la sEng actúa sinérgicamente con la sFlt1 para inducir disfunción endotelial, y la administración simultánea de ambas proteínas antiangiogénicas aumenta la capacidad de la sEng para inducir anemia microangiopática y trombocitopenia. Muchas de las mujeres que padecen PE sufren una elevación de los niveles circulatorios de sEng hasta 10 meses antes de que comiencen las manifestaciones clínicas, y de forma asociada a un incremento en el ratio sFlt1/PIFG⁷³.

1.3.2.2 Mediadores finales del daño endotelial

El endotelio vascular es el encargado de controlar el equilibrio entre numerosos procesos biológicos que en ocasiones tienen funciones opuestas. Entre las importantes funciones del endotelio vascular se encuentra el control del tono muscular de los vasos a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras o vasodilatadoras y la regulación de la respuesta antiagregante, anticoagulante y fibrinolítica.

Una adecuada respuesta de la activación endotelial conlleva la liberación de sustancias que regulan estos procesos. Una respuesta inadecuada da lugar a una disfunción endotelial. En la PE, el resultado del desequilibrio angiogénico es la activación inadecuada de múltiples vías que conducen hacia esta *disfunción endotelial*. Entre ellas se encuentra el estrés oxidativo, la liberación de citoquinas y la respuesta inflamatoria intravascular sistémica. Todo ello culmina con un aumento de la permeabilidad endotelial celular, peroxidación lipídica, activación plaquetaria y de la cascada de la coagulación y un cambio en el equilibrio de los mediadores vasoactivos hacia una mayor vasoconstricción⁶². Las principales alteraciones clínicas que ocurren en la PE pueden ser atribuidas a esta disfunción endotelial generalizada: la hipertensión a través del fallo endotelial en la regulación del tono vascular, la proteinuria por el aumento en la permeabilidad vascular glomerular, el fallo hepático mediante la

isquemia causada por el daño endotelial y la coagulopatía como resultado de la inadecuada expresión endotelial de factores pro y anti-coagulantes.

Los múltiples desequilibrios bioquímicos que se crean en esta respuesta multisistémica presentan importantes variaciones interindividuales, lo que puede explicar la amplia variedad de manifestaciones clínicas y grados de severidad que caracterizan el cuadro de la PE así como la amplia variedad de alteraciones en diversos marcadores de disfunción endotelial que han sido descritos en mujeres que desarrollan PE⁵⁹, si bien ninguno de ellos ha demostrado una buena capacidad predictiva. A continuación se ofrece una perspectiva general de los principales sistemas implicados en la activación de la respuesta sistémica que tiene lugar en la PE.

- Sistema de *eicosanoides*: el tromboxano A₂ (TXA₂) es un potente vasoconstrictor que estimula la agregación plaquetaria así como las contracciones uterinas. Por tanto, su acción disminuye el flujo sanguíneo útero-placentario. Por el contrario, la prostaciclina (PC) es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria y de las contracciones uterinas, que promueve un aumento del flujo útero-placentario. En situaciones de hipoxia placentaria aguda se sintetiza más TXA₂ a través de la activación de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que al actuar sin una suficiente oposición de la PC deriva en una disminución mantenida del flujo útero-placentario⁷⁴. La probable acción preventiva de la aspirina se basa teóricamente en la inhibición de las COX.
- Sistema *renina-angiotensina*: durante el embarazo normal, los niveles de renina plasmática y angiotensina II (Ang II) permanecen elevados, pero la susceptibilidad vascular a estos factores parece estar disminuida. En la PE existe un aumento de la

respuesta vascular a Ang II, que podría estar mediada por la disminución en la síntesis de PC y óxido nítrico (NO) o el aumento en la producción de TXA₂⁶².

- Sistema *oxidativo*: varias hipótesis sitúan al estrés oxidativo como un plausible punto de convergencia e interacción entre la unidad feto-placentaria y los factores maternos predisponentes involucrados en la PE.

El estrés oxidativo es el resultado del desbalance entre el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno y la insuficiencia de mecanismos de defensa antioxidativos. El propio embarazo es un suceso oxidativo. Durante la gestación, las cifras circulantes de peroxidasas de lípidos aumentan, y aparecen otros signos de estrés oxidativo, como la activación de leucocitos y el aumento del malondialdehído plasmático (MDA)⁷⁵. En respuesta, aumentan los antioxidantes de la circulación materna (vitaminas C y E, ácido úrico, ceruloplasmina, tioles eritrocíticos) y la capacidad de unión del hierro. En la PE ocurre un desequilibrio de este sistema a favor de la oxidación. El origen del exceso de estrés oxidativo en la PE parece situarse en la placenta, como consecuencia de un fenómeno de hipoxia-reperfusión en los espacios intervillosos en desarrollo. La capacidad antioxidante materna puede llegar a rebasarse a partir del final del segundo trimestre, cuando la placenta crece a mayor velocidad.

Los casos vinculados a la obesidad y la diabetes resultan de especial interés para el esclarecimiento del papel del estrés oxidativo en la PE. Estos trastornos se relacionan con la hiperlipemia. Mientras que en el embarazo normal aumentan las cifras plasmáticas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL), en las gestantes dislipémicas pueden estar presentes mayores cantidades de triglicéridos y ácidos grasos libres en suero. Estas moléculas son más vulnerables a la

oxidación. El mecanismo de acción oxidativo involucrado en la PE guarda notorias similitudes con la aterosclerosis. En la peroxidación de lípidos, se genera el anión peroxinitrito (ONOO⁻). Los peróxidos lipídicos y el ONOO⁻ aumentan la síntesis de TXA₂ a través de la activación de la COX-1 y la COX-2. Además, se han relacionado con la presencia de células espumosas en las lesiones ateroscleróticas y en el endotelio vascular de las vellosidades placentarias cuando hay PE. No es esta la única similitud entre las lesiones endoteliales de la aterosclerosis y la PE: la necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, la agregación de plaquetas y la acumulación de macrófagos cargados de grasa también se encuentra en las arterias espirales de las mujeres que sufren PE⁷⁶.

- Sistema de la *coagulación*: en pacientes con PE hay un aumento de la activación plaquetaria y de la coagulación, con un exceso en la formación de trombina. Estas alteraciones se atribuyen a consecuencias derivadas de la disfunción endotelial más que a fenómenos implicados en el origen de la patogénesis de la PE⁷⁷.
- Otros marcadores de disfunción endotelial: la activación endotelial acelerada en la PE se ve reflejada por el aumento de marcadores séricos maternos como: vascular celular adhesión molecule-1 (VCAM-1), intercelular adhesión molecule-1 (ICAM), endotelina-1, fibronectina y E-selectina⁷⁸.

I.3.3 Resumen y unificación de las hipótesis en una teoría general

El modelo patogénico de la PE más aceptado considera que se trata de un proceso que consta de dos etapas diferenciadas.

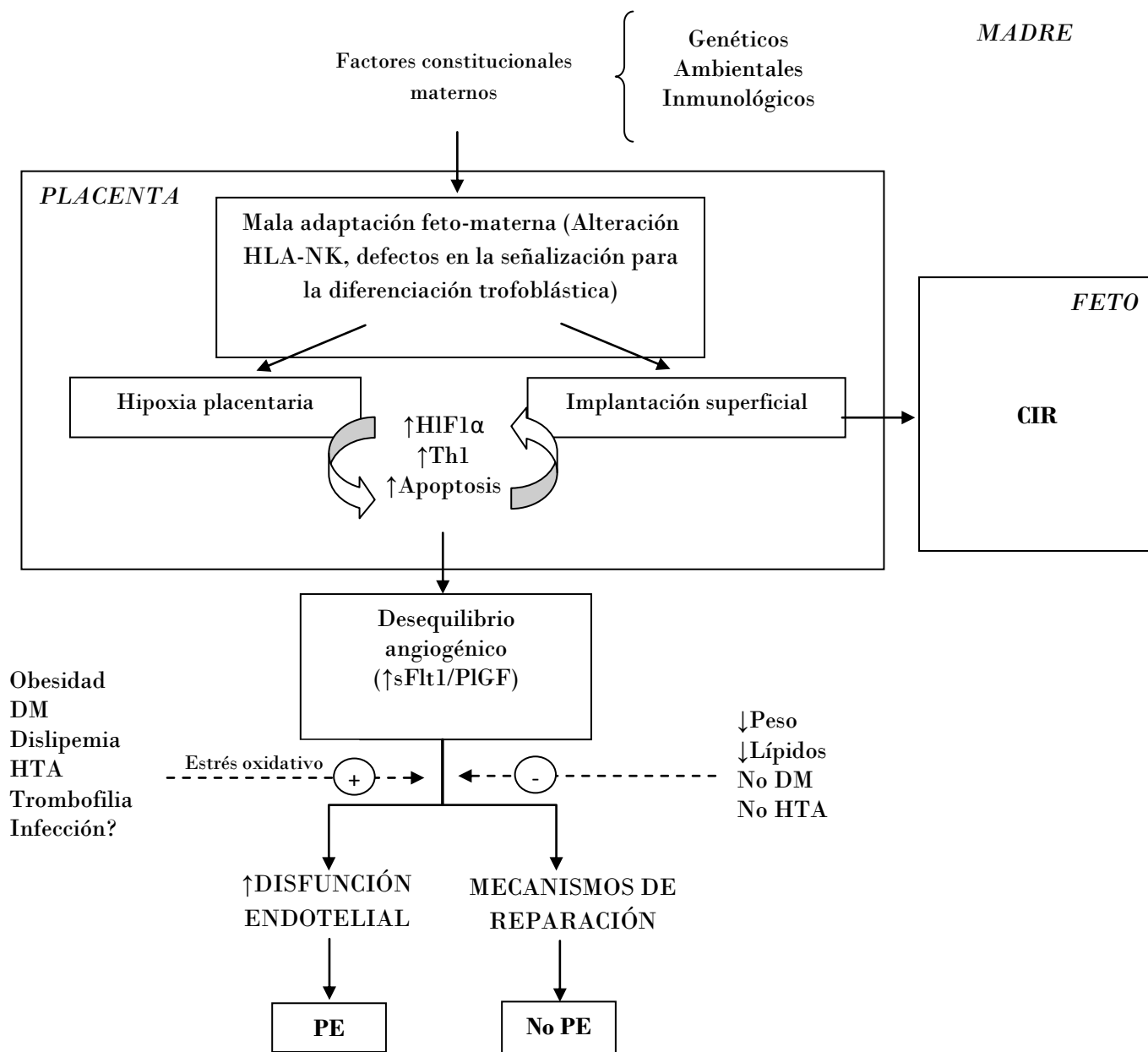
La primera etapa se establece durante la mitad inicial del embarazo y en ella se produce un fallo en la transformación de las arterias espirales que da lugar a un flujo sanguíneo

uteroplacentario insuficiente que condiciona una situación de isquemia placentaria. Aunque el ambiente hipóxico es necesario para el desarrollo de la etapa embrionaria, si se continúa a partir de las 10-12 semanas genera una serie de respuestas maladaptativas, tales como la activación del HIF-1 α y el predominio de la respuesta inmune celular (Th1), que impiden el adecuado remodelado vascular por parte del CTBev perpetuando la situación de hipoxia / isquemia placentaria.

En una segunda etapa durante la última mitad de la gestación, la placenta dañada por la situación de hipoxia envía una serie de señales a la circulación materna que activan la respuesta inflamatoria sistémica y dañan los endotelios vasculares. El deterioro vascular sistémico materno da lugar a la constelación de signos y síntomas que caracterizan a la PE. Recientemente se ha propuesto que el insulto tóxico liberado por una placenta dañada pueda consistir en un desequilibrio en la producción placentaria de sustancias reguladoras de la angiogénesis, con predominio de la liberación de péptidos anti-angiogénicos (sFlt1, sEng) sobre los pro-angiogénicos (VEGF, PlGF). Este desequilibrio angiogénico originado en una placenta defectuosa y que altera los endotelios maternos a partir de la segunda mitad de la gestación.

La capacidad materna para defenderse de este insulto placentario puede ser clave para determinar la severidad de la afectación en cada caso de PE (figura 7).

Figura 7. Esquema representativo de la teoría unificada de la preeclampsia propuesta en el texto



HLA, complejo mayor de histocompatibilidad; NK, células natural killer; HIF, factor inducible por la hipoxia; Th1, inmunidad celular; CIR, crecimiento intrauterino restringido; sFlt-1, soluble fms-like tyrosin kinase-1; PlGF, placental growth factor; DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial; PE, preeclampsia.

Sin embargo, este modelo teórico deja al menos tres cuestiones abiertas que deben ser explicadas para su total aceptación:

- ¿Por qué se observan alteraciones precoces en algunos marcadores séricos de PE antes de que se establezca la situación de hipoxia placentaria?

Actualmente se acepta que el flujo sanguíneo materno no aparece en los espacios intervillosos hasta las semanas 10-12 de gestación como consecuencia de la desaparición de los taponamientos trofoblásticos, y hasta ese momento la situación de relativa hipoxia placentaria es una condición fisiológica necesaria para el correcto desarrollo trofoblástico precoz, que queda así protegido de la acción deletérea de los radicales de oxígeno. Cuando finaliza el primer trimestre, si no se produce la transición hacia un adecuado intercambio circulatorio fetomaterno que permita la correcta oxigenación placentaria, persistirá la activación del HIF-1 α , que a su vez inhibe la evolución del CTB hacia su fenotipo de CTB_{ev} invasor, impidiendo la transformación de los segmentos intramiométriales de las arterias espirales que debe acontecer durante la segunda oleada trofoblástica. Además, se ha constatado que el daño hipóxico placentario con elevada producción de HIF-1 α y TGF- β 3 estimula la producción de sFlt1 y con ella el desequilibrio angiogénico⁶⁰.

Sin embargo, varios autores han cuestionado el papel causal de la isquemia placentaria en la patogenia de la PE^{79;80}. Antes de que la sangre materna deba entrar en los espacios intervillosos hacia la semana 10, pueden observarse alteraciones precoces en algunos marcadores de PE tales como el PIGF o la PP13 en suero materno. Durante este periodo tan inicial también se han encontrado alteraciones en la síntesis de varias moléculas relacionadas con la diferenciación celular y la regulación de la inflamación y la inmunidad, tales como citoquinas, integrinas, moléculas de adhesión, metaloproteinasas y el HLA-G. Estos hechos sugieren que la síntesis de estos productos placentarios por el CTB se puede encontrar

alterada de forma muy precoz, precediendo a las alteraciones ocasionadas por la hipoxia sobre el remodelado vascular. Por el contrario, otros marcadores que se consideran dependientes de la alteración en el remodelado vascular que condiciona la hipoxia, tales como el Doppler AUt o el sFlt1, muestran escasa utilidad como predictores de PE hasta finalizado el primer trimestre¹¹.

Los defensores de la teoría vascular creen que las alteraciones en el equilibrio angiogénico también pueden influir en el daño placentario. Además de los bajos niveles de PlGF en el primer trimestre del embarazo en pacientes destinadas a desarrollar una PE, existen evidencias experimentales de que el desequilibrio angiogénico placentario puede ser una causa principal de la placentación anómala. Así, se ha demostrado *in vitro* que este desequilibrio interfiere con la invasión y diferenciación del CTB⁶². Por tanto, como si se tratara de la paradoja del “huevo y la gallina”, todavía queda por aclarar si el desequilibrio angiogénico precede o sigue a las alteraciones placentarias en la secuencia causal de acontecimientos que conducen al establecimiento de la PE. Se ha propuesto un mecanismo de “círculo vicioso”, según el cual pueda acontecer originariamente un desequilibrio angiogénico de origen genético que provoque un fallo en la invasión trofoblástica, que a su vez condicione una situación de hipoxia que favorezca la liberación de sFlt1 a la circulación sistémica materna, dando lugar al desarrollo del síndrome de la PE⁸¹.

- ¿Por qué la alteración placentaria que conduce al CIR no siempre se acompaña del desarrollo de una PE?
- ¿Por qué algunas formas de PE no muestran datos de alteración placentaria?

Estas dos últimas cuestiones atañen a los distintos grados de relación entre el daño placentario y el daño endotelial que dan lugar al amplio espectro de manifestaciones de la PE. Ambas se desarrollarán extensamente en el siguiente apartado.

1.4 Preeclampsia tardía vs. preeclampsia precoz. Asociación entre preeclampsia y crecimiento intrauterino restringido

La PE es un trastorno heterogéneo con expresiones clínicas muy variables. Por ello, se ha subclasificado clásicamente en leve y severa en función de una serie de criterios bien definidos (tabla 4). Sin embargo, se ha cuestionado que todos estos criterios estén realmente relacionados con un peor pronóstico materno y/o fetal³². Es cierto que la PE severa se asocia con un riesgo aumentado de mortalidad (0,2%) y morbilidad materna (5%), que incluye la aparición de insuficiencia renal, fallo hepático, hemorragia hepática, coagulopatía intravascular diseminada, convulsiones e ictus, y triplica el riesgo de CIR, *abruptio placentae* y muerte perinatal respecto a la PE leve. Pero también es cierto que, por una parte, existe una relación directa entre severidad y precocidad de la PE ya que más del 95% de las PE leves debutan tardíamente y aproximadamente la mitad de las PE severas lo hacen precozmente y, por otra parte, la gran mayoría de los casos de PE severa que originan morbilidad y mortalidad se acumulan en mujeres en las que la PE se establece antes de llegar a término³³. La PE que debuta a término presenta una morbilidad y mortalidad semejante a la de una gestación no complicada con THG, excepto en el 1-2% de casos en que se asocia un síndrome de HELLP³². La PE que debuta antes de las 32 semanas asocia una mortalidad materna 20 veces mayor que la PE a término³³. A pesar de esto, ningún sistema de clasificación de la PE tiene en cuenta entre los criterios de severidad la precocidad en la aparición de este trastorno.

Debido a lo anteriormente expuesto, recientemente se ha hecho especial énfasis en la diferenciación entre PE tardía y PE precoz, dada la relación inversa entre la edad gestacional de presentación de la PE y la severidad de sus complicaciones. Sin embargo, no es factible determinar una edad gestacional de presentación concreta que se pueda emplear como límite para diferenciar entre los casos leves y los complicados. Cuando la PE se

establece entre las semanas 32 y 37 se comporta de forma menos predecible, ya que en este intervalo se produce un gran solapamiento entre casos complejos y otros que llevan un curso mucho más benigno.

Dadas estas dificultades, todavía no se ha llegado a un consenso sobre cuál es la edad gestacional que se debe utilizar como punto de corte para diferenciar entre PE tardía y precoz, de modo que existen diferentes estudios que utilizan diversos límites en función de sus propósitos. Si se pretende seleccionar aquellos casos de PE en los que hay un alto riesgo de complicaciones (alta especificidad), el punto de corte para definir la PE precoz se establecerá más cercano a la semana 32. Si lo que se intenta es no dejar de incluir cualquier caso susceptible de complicación (alta sensibilidad), se establecerá hacia la semana 37. Últimamente la tendencia más generalizada entre los investigadores es situarse en torno a la semana 34 de gestación^{11;84;85}.

Una limitación importante para determinar el momento de la aparición de la PE es la dificultad para identificar el momento concreto en el que debuta la PE, para lo cual sería necesario obtener datos sobre la tensión arterial y la proteinuria con una periodicidad al menos diaria. A menudo resulta difícil o imposible auditar a partir de las historias clínicas de las pacientes cuál es la fecha concreta en que se establece la PE. Por ello se ha propuesto utilizar en su lugar la edad gestacional al parto, ya que este dato resulta más objetivo y homogéneo, y se relaciona directamente con la edad gestacional en que se establece la PE. Además, es más fácil de obtener para ser estudiado y comparado con otras investigaciones y proporciona información acerca de la prematuridad y morbilidad originada por la PE⁸⁴.

A pesar de que no se ha establecido de forma definitiva cómo definir PE tardía y PE precoz, cada vez se acumulan más evidencias relacionadas con su origen etiopatogénico y su expresividad clínica que justifican la diferenciación entre estos dos grupos¹¹ (tabla 5).

Tabla 5. Características de la preeclampsia tardía y precoz

	Preeclampsia tardía	Preeclampsia precoz
Frecuencia	1/20 – 1/50 embarazos (80 – 90% de los casos de PE)	1/200 – 1/300 (10 – 20% de los casos de PE)
Morbilidad	Baja	Alta
Madre	↑ IMC Situación hemodinámica compensatoria: ↑GC, ↓RVS	IMC normal o ↑ Situación hemodinámica descompensada: ↓GC, ↑RVS
Feto	Peso normal o ↑	CIR
Placenta	Masa y superficie ↑	Masa ↓, fallo placentario
Arterias uterinas	Resistencias normales o ligeramente ↑ Ausencia de notch	Resistencias ↑ Persistencia de notch
Predicción	↓	↑
Recurrencia	↓	↑

PE, preeclampsia; IMC, índice de masa corporal; GC, gasto cardiaco; RVS, resistencias vasculares sistémicas; CIR, crecimiento intrauterino restringido

Es necesario puntualizar que algunas de las manifestaciones de la PE precoz no son completamente específicas, pudiendo aparecer también en otras entidades relacionadas con alteraciones en la placentación. En concreto, el CIR aislado (sin PE asociada) de aparición precoz comparte la alteración en la invasión trofoblástica de las arterias espirales, tal como se pone de manifiesto en los estudios anatomopatológicos y en aquellos que evalúan la capacidad del estudio Doppler de las arterias uterinas para la predicción de la PE y el CIR.

En definitiva, esta novedosa forma de entender la PE resulta muy atractiva para las líneas de investigación actuales, pero plantea también algunas incertidumbres y nuevos interrogantes. Hay dos aspectos especialmente controvertidos a la hora de ser explicados por las teorías fisiopatogénicas de la PE más aceptadas: en primer lugar, se debe aclarar en qué difiere el sustrato patogénico de la PE tardía y la PE precoz y, en segundo lugar, falta por justificar por qué, bajo similares bases patogénicas, unas gestaciones desarrollan PE y CIR, otras CIR aislado y otras PE sin asociación con CIR.

En el siglo XXI, y especialmente desde el año 2004, se ha profundizado enormemente en el conocimiento de la PE al describirse marcadores de gran utilidad para la predicción de la misma que han ayudado a dilucidar algunos aspectos de su fisiopatología. Además, el distinto comportamiento de estos marcadores en los diferentes subtipos de PE ha dado lugar recientemente a sugerentes hipótesis para clarificar la patogenia subyacente en todas estas diferentes expresiones clínicas. El esclarecimiento de estas cuestiones resulta a su vez provechoso para interpretar adecuadamente la información que aportan los nuevos marcadores y cuáles pueden ser sus aplicaciones prácticas.

- Primera cuestión: diferencias en el origen patogénico de la PE tardía y la PE precoz:

La PE precoz se relaciona estrechamente con un buen número de marcadores de fallo placentario y de alteración en el remodelado vascular. Sin embargo, resulta evidente que los marcadores precoces relacionados con alteraciones en la placentación no obtienen resultados satisfactorios para predecir la PE tardía. Además, es conocido que, de forma general, la masa placentaria y el peso fetal se encuentran aumentados en la PE tardía respecto a las gestaciones normales^{86;87}. Es, por tanto, probable que en muchos casos de PE tardía no prevalezca la alteración trofoblástica como principal causante del síndrome, y que la alteración endotelial sistémica que provoca la sintomatología de la PE esté condicionada por otras causas.

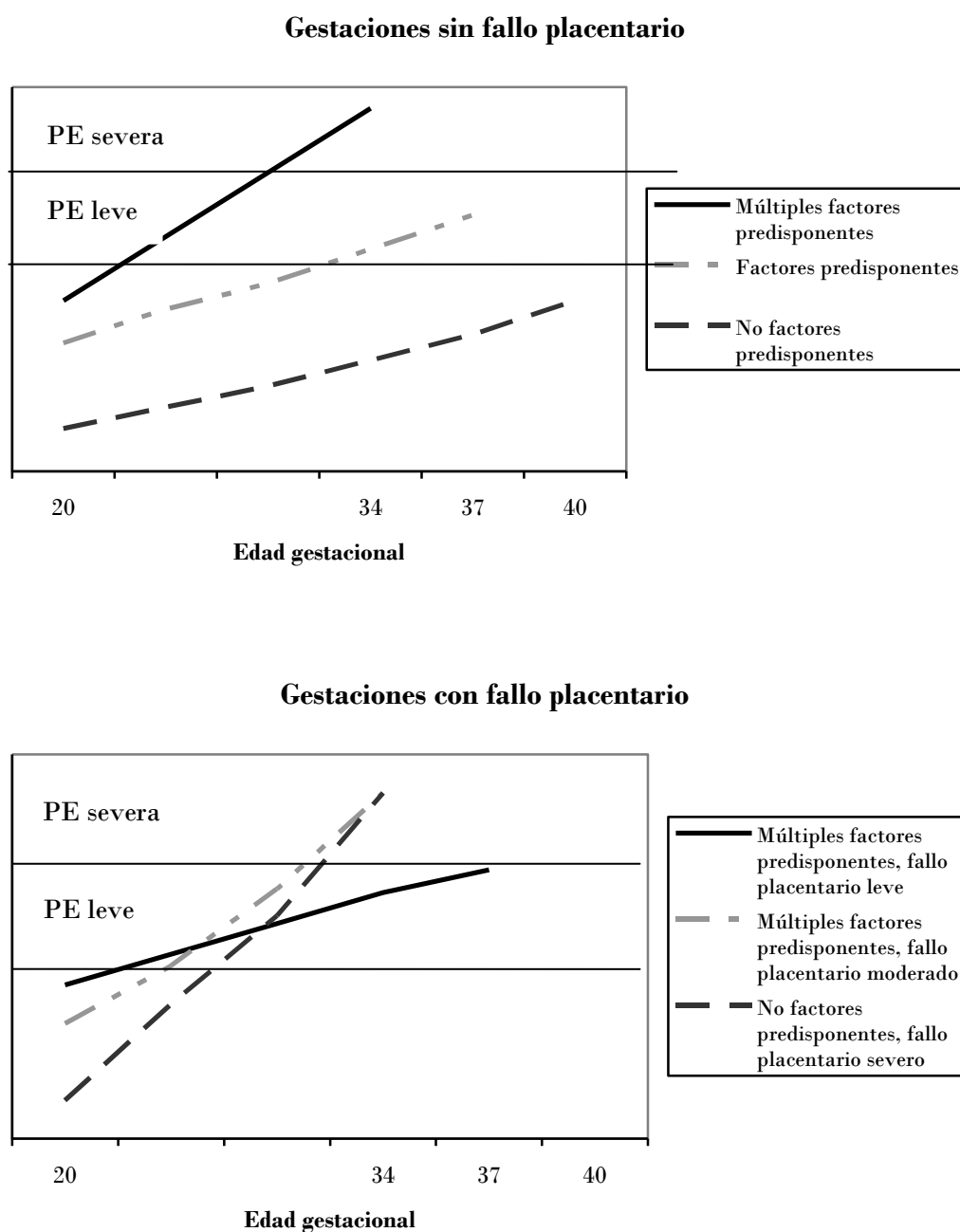
Se ha postulado que en este tipo de PE tardías tengan una influencia predominante factores extrínsecos al desarrollo placentario. Estos condicionantes genéticos y/o ambientales determinarían una predisposición constitucional materna al daño endotelial ante un insulto placentario menor al necesario para desarrollar una PE precoz⁸⁸. De esta manera, aquellas gestantes que padecen alguna de las características del síndrome metabólico (obesidad, diabetes mellitus, dislipemia, hipertensión) o aquellas con predisposición al desarrollo de

placentas de gran tamaño (embarazos múltiples, ambientes hipóxicos como los causados por la anemia o la permanencia en zonas de gran altitud) pueden llegar a estar sometidas al final del embarazo a un estrés endotelial vascular suficiente para la aparición de los síntomas de la PE, ya sea por una más fácil saturación de los mecanismos de respuesta al daño oxidativo en las gestantes con factores de riesgo previos o por una liberación placentaria de factores antiangiogénicos aumentada de manera proporcional al tamaño placentario. Incluso se ha especulado que algún factor infeccioso que active la cascada inflamatoria podría ser el desencadenante final de la PE a modo de “gota que colma el vaso”^{11:78;89}. Esta explicación se corresponde bien con la observación de un aumento fisiológico en la liberación de factores antiangiogénicos (aumento del cociente sFlt1 / PlGF) en semanas postreras del embarazo, que aparece probablemente como respuesta al agotamiento placentario en su etapa final^{64;90}. Este incremento habitual del insulto placentario al final de la gestación no tiene repercusión en la mayoría de las mujeres que mantienen intactos sus mecanismos de defensa oxidativos, pero puede llegar a originar una PE tardía en aquellas que partan de una situación constitucional que predisponga al daño de sus endotelios. También hay que tener en cuenta que la última parte del embarazo predispone de forma fisiológica a un mayor estado de resistencia insulínica, hiperlipemia y aumento de la tensión arterial. Todo ello permite entender que la frontera entre el embarazo normal y la aparición de un THG al llegar la gestación a término es difusa y que pueda existir un gran solapamiento entre el estado de equilibrio angiogénico existente en un embarazo normal y en un caso de PE tardía⁹¹.

En conclusión, los dos extremos opuestos del espectro de la PE están formados, por un lado, por los casos de PE precoces y severas en los que predomina el daño placentario y, por otro, por los de PE tardías y leves en los que no existe compromiso placentario pero sí una predisposición constitucional materna. Entre estos dos extremos se sitúan el resto de

situaciones en las que participan ambos componentes patogénicos (factores constitucionales maternos y fallo placentario) en mayor o menor proporción⁸⁹ (figura 8).

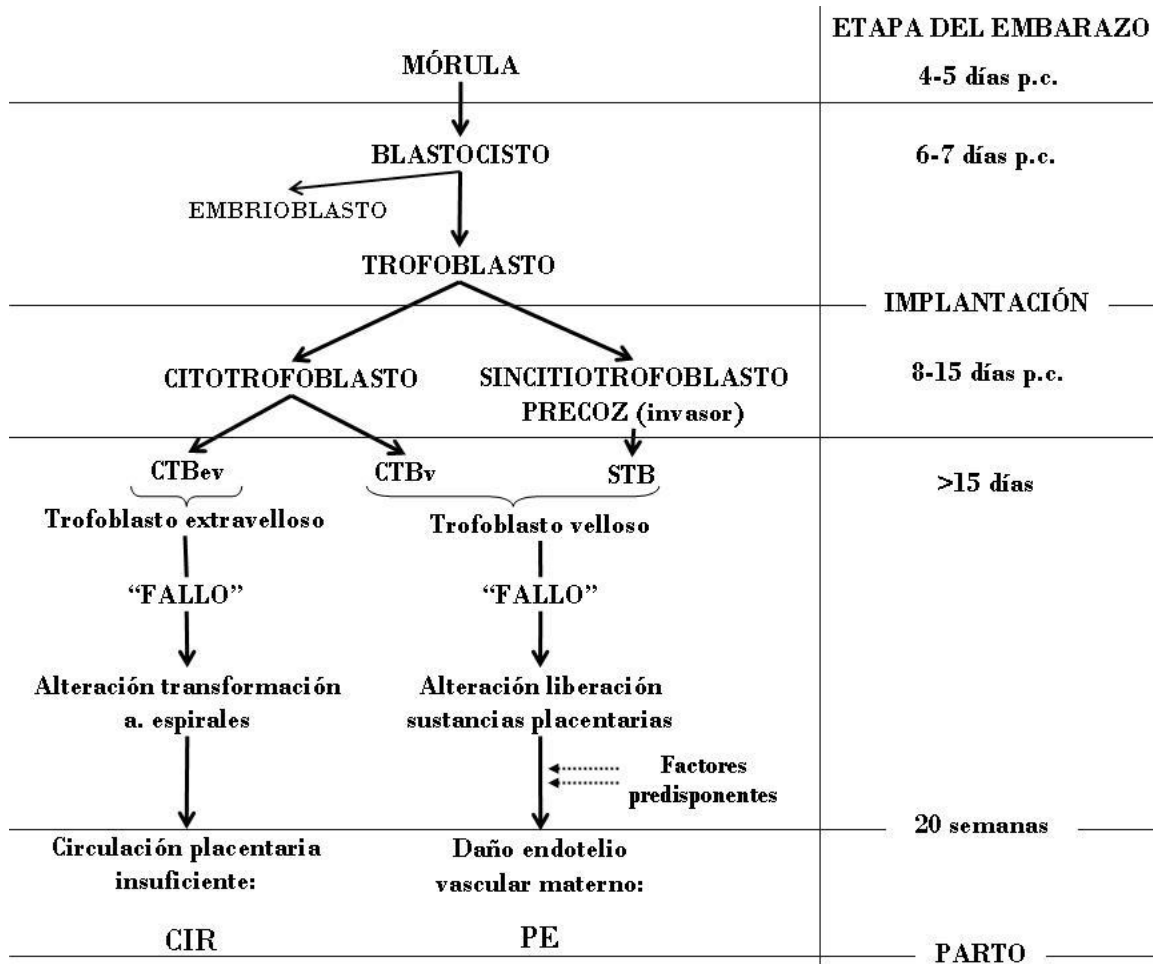
Figura 8. Modelo teórico de la evolución hacia el desarrollo de una preeclampsia (PE) a lo largo de la segunda mitad del embarazo en gestaciones sin indicios de fallo placentario pero con factores predisponentes al daño endotelial, y en gestaciones en las que existe un cierto grado de daño placentario combinado con factores constitucionales maternos predisponentes



- Segunda cuestión: diferencias en el origen patogénico de la PE y el CIR:

La PE y el CIR comparten muchas similitudes en sus mecanismos patogénicos, y la asociación entre ambos trastornos es frecuente, sobre todo cuando se presentan de forma precoz⁹². En ambas condiciones subyace un daño placentario. Sin embargo, si ésta fuese la única causa sería consecuente esperar una gran concordancia entre el grado de afectación materna y fetal, lo cual no ocurre con frecuencia⁹¹. En consecuencia, la PE y el CIR también deben presentar diferencias notables y éstas vienen fundamentalmente marcadas por la asociación de la PE a un mayor grado de disfunción endotelial e inflamación. Así, los factores constitucionales predisponentes maternos, tales como la obesidad, la resistencia a la insulina, la dislipemia o las alteraciones en la coagulación juegan un papel mucho más importante en la PE que en el CIR tal como se puso de manifiesto al comentar la hipótesis unificadora de la fisiopatología de la PE. Según defiende el grupo de Sibai, la PE y el CIR comparten en su fisiopatología la existencia de un daño placentario, pero interaccionan de manera diferente con el síndrome metabólico⁷⁸. Recientemente se ha propuesto una interesante hipótesis que da un paso más en la búsqueda de una explicación a la particular asociación entre PE y CIR. Según esta teoría (figura 9), que cuestiona algunas de las bases teóricas hasta ahora establecidas, el desarrollo de la PE y el CIR conjunto o por separado depende del momento en que aparece la alteración trofoblástica y de las líneas celulares que se ven afectadas.

Figura 9. Se ilustra la hipótesis patogénica según la cuál el desarrollo de la preeclampsia (PE) y el crecimiento intrauterino restringido (CIR) quedan establecidos desde las primeras etapas de la diferenciación trofoblástica. Modificado de Huppertz et al.¹¹



p.c., postconcepción; CTBev, citotrofoblasto extraveloso; CTBv, citotrofoblasto veloso; STB, sincitiotrofoblasto; CIR, crecimiento intrauterino restringido; PE, preeclampsia.

Si ocurre alguna alteración en la diferenciación en etapas muy precoces (mórula, blastocisto), antes de que la línea celular trofoblástica se diferencie en trofoblasto veloso y extraveloso, el resultado puede ser la aparición combinada de PE y CIR o bien la afectación más temprana y severa en forma de aborto espontáneo. Si por el contrario la alteración aparece tras la diferenciación del trofoblasto y solamente afecta al CTBev, se producirá un fallo en la invasión de las arterias espirales que resulte en el desarrollo de un CIR. Si la alteración

tardía afecta al trofoblasto veloso, se producirá un fallo en la producción y liberación de factores necesarios para el desarrollo placentario que promoverá la necrosis e inflamación en el tejido trofoblástico que se relaciona con la aparición de la PE precoz pero no con la del CIR, ya que no hay compromiso del intercambio feto-materno, a menos que la afectación del trofoblasto veloso llegue a condicionar el mantenimiento del transporte de nutrientes al feto.

1.5 Factores de riesgo de preeclampsia

La identificación de los factores de riesgo conocidos para padecer PE al comienzo del embarazo es un paso fundamental para establecer el tipo de control que se debe llevar a cabo con cada gestante. Si se clasifica adecuadamente a las embarazadas en función del riesgo *a priori* de padecer complicaciones como la PE se puede llevar a cabo una distribución racional de los recursos de acuerdo a las necesidades. Por ello, las actuales recomendaciones nacionales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)⁹³ e internacionales del National Institute for Clinical Excellence (NICE)⁹⁴ insisten en la importancia de realizar una adecuada identificación de los riesgos en la primera visita prenatal de modo que se puedan relajar los controles en aquellas embarazadas de bajo riesgo y concentrar los esfuerzos destinados a una vigilancia más intensiva en aquellos casos que acumulen mayores riesgos. El fallo en la identificación prenatal de aquellas mujeres con mayores posibilidades de padecer PE es causa de aumento en la morbi-mortalidad por este trastorno⁹⁵. Hasta el momento, la identificación de estos factores de riesgo es el único método de cribado de la PE para el que existe consenso en su recomendación⁹⁶. Sin embargo, la presencia de la mayoría de los factores de riesgo conocidos aumenta el riesgo de PE entre 2 y 4 veces respecto a la población general, por lo que su valor predictivo individual es limitado. Por otra parte, todavía no se ha establecido adecuadamente la interrelación entre factores de riesgo concurrentes. Puesto que la etiopatogenia de la PE parece diferir, al menos en parte, entre primigestas y multigestas así como entre población de bajo riesgo y de alto riesgo, los distintos factores de riesgo descritos para la PE pueden tener diferente influencia entre grupos. Por ello es importante disponer de un modelo multivariante para predecir el riesgo de PE en función de los factores de riesgo presentes al comienzo del embarazo, siendo la principal aportación en este camino la realizada por el grupo de Nicolaides (tabla 6).

Tabla 6. Modelo de regresión múltiple para predecir preeclampsia tardía y precoz en función de los factores de riesgo maternos. Modificada de Poon et al⁹⁷.

Variable independiente	OR ajustada (IC 95%)	
	PE tardía	PE precoz
Edad materna (años)	1,04 (1,00-1,07)	-
IMC (kg/m ²)	1,10 (1,07-1,13)	-
Raza		
Negra	2,97 (1,98-4,46)	3,64 (1,84-7,21)
India	2,66 (1,29-5,48)	-
Mixta	3,31 (1,55-7,06)	-
Multiparidad		
No PE previa	0,24 (0,15-0,38)	0,31 (0,14-0,71)
PE previa	2,18 (1,24-3,83)	4,02 (1,58-10,24)
Antecedentes familiares de PE	2,91 (1,63-5,21)	-
Hipertensión crónica	-	8,70 (2,77-27,33)
Inducción de la ovulación	-	4,75 (1,55-14,53)

OR, odds ratio; PE, preeclampsia. Los OR ajustados para edad materna e IMC se refieren a cada año por encima de los 32 años y a cada 1kg/m² por encima de los 24 kg/m².

A continuación se resume la evidencia científica acerca del valor predictivo de cada uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de PE (tabla 7).

- **Edad:**

Los datos demográficos de EEUU sugieren que el riesgo de PE aumenta en un 30% por cada año adicional a partir de los 34 años⁹⁸. Las edades inferiores no han demostrado afectar el riesgo de PE.

- **Paridad:**

En un reciente estudio prospectivo llevado a cabo sobre más de 750.000 gestantes suecas entre 1987 y 2004 se describió un riesgo de padecer PE en el primer embarazo del 4,1%, mientras que en los siguientes embarazos el riesgo se redujo a un 1,7%.

Tabla 7. Factores de riesgo para la aparición de preeclampsia

Factor de riesgo	Grupo	Riesgo (IC 95%)	Referencia
Edad \geq 40 años	Múltiparas	RR: 1,96 (1,34-2,87)	99
	Nulíparas	RR: 1,68 (1,23-2,29)	
Paridad	Nuliparidad	RR: 2,91 (1,28-6,61)	100
Raza/Etnia	Negra vs. blanca*	OR: 3,64 (1,84-7,21)	97
	Asiática vs. blanca	OR: 0,79 (0,72-0,88)	101
	Hispana vs. Blanca	OR: 1,9 (1,1-3,3)	101
Tóxicos	Tabaco	RR: 0,68 (0,67-0,69)	102
PE previa		RR: 7,19 (5,85-8,83)	100
	Si PE precoz	RR: 62 (no especificado)	103
Historia familiar PE	Familiar de 1 ^{er} grado	RR: 2,90 (1,70-4,93)	100
Gestación múltiple	Gemelar vs. única	RR: 2,93 (2,04-4,21)	100
	Triple vs. gemelar	RR: 2,83 (1,25-6,40)	114
Enfermedades preexistentes			
Hipertensión crónica	Nulíparas	RR: 3,4 (2,8-4,1)	8
	Múltiparas	RR: 2,0 (1,5-2,8)	8
Diabetes pregestacional	Nulíparas	RR: 2,1 (1,4-3,0)	8
	PE precoz	RR: 3,7 (2,3-6,0)	8
	Múltiparas	RR: 1,4 (0,7-2,8)	8
	PE precoz	RR: 4,6 (1,7-12,3)	8
Enfermedad renal		Variable	104;105
Enfermedad autoinmune		RR: 6,9 (1,1-42,3)	106
Sdr. Antifosfolípido		OR: 2,7 (1,6-4,5)	107
Otras trombofilias			
Mutación factor V Leyden		OR: 1,6 (1,2-2,1)	
Mutación gen protrombina G20210A		OR: 2,4 (1,2-4,7)	
Mutación gen MTHFR C677T		OR: 1,7 (1,2-2,3)	108
Déficit proteína C		OR: 21,5 (1,1-414,4)	
Déficit proteína S		OR: 12,7 (4-39,7)	
Resistencia proteína C activada		OR: 4,6 (2,8-7,6)	
Obesidad	IMC > 30	RR:2,6 (2,3-2,9)	109
Abortos espontáneos de repetición	\geq 2 abortos	OR:3,3 (2,6-4,6)	110
Intervalo entre gestaciones	Por año transcurrido	OR:1,12 (1,11-1,13)	111
Reproducción asistida		OR: 1,78 (1,05-3,06)	112
Infecciones durante la gestación		Desconocido	2
Variaciones estacionales	Verano vs. invierno	OR: 0,64 (0,42-0,96)	113

IC, intervalo de confianza; RR, riesgo relativo; OR, odds ratio; PE, preeclampsia; IMC, índice de masa corporal

El riesgo de PE precoz (<34 semanas en el momento del parto) también fue tres veces mayor en nulíparas (0,42%) que en multíparas (0,14%)¹⁰³.

- Etnia:

El riesgo de PE es mayor en mujeres de raza negra, que según la mayoría de los estudios presentan una incidencia de PE superior al 5%, con una OR entre 1,5-3 respecto a la raza blanca^{97;114}. Además, en países hispanoamericanos y caribeños la PE causa la cuarta parte de las muertes maternas^{5;114}.

- Consumo de sustancias tóxicas:

El hábito tabáquico, aunque desaconsejado durante el embarazo, ha demostrado de forma paradójica ser un factor protector de la aparición de PE. Este efecto protector se pierde si la mujer deja de fumar al quedarse embarazada¹¹⁵. Globalmente, el hábito tabáquico durante el embarazo se asocia con una reducción del riesgo de padecer PE del 32%, aunque los embarazos de fumadoras que sufren PE tienen mayores tasas de bajo peso al nacimiento, mortalidad perinatal y abruptio placentae comparado con los embarazos de madres no fumadoras que padecen PE^{116;117}. Algunos autores han argumentando que aquellas mujeres fumadoras presentan un menor IMC, lo que podría actuar como factor de confusión. Sin embargo, cuando se han ajustado este y otros posibles factores de confusión, el efecto protector del tabaco sobre la PE continúa presente¹¹⁸. Recientemente se ha relacionado la menor incidencia de PE en fumadoras con menores niveles de sFlt1 en estas mujeres⁶⁵.

En cuanto a la cocaína, se ha asociado con el riesgo de padecer PE y se han descrito cuadros similares a la PE inducidos por el consumo de cocaína durante el embarazo. Sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que permitan cuantificar el aumento del riesgo.

- Preeclampsia previa:

En un estudio poblacional sueco, el riesgo de padecer PE con el antecedente de una PE previa fue del 14,7% y con dos PE previas del 31,8%, mientras que aquellas multíparas sin antecedentes de PE su riesgo se situó en torno al 1%¹⁰³.

Según este mismo estudio, el riesgo de recurrencia es aún mayor cuando el antecedente es de PE precoz, ya que en un segundo embarazo el riesgo de volver a padecer cualquier tipo de PE es del 29% y de volver a padecer PE precoz del 6,8%. Cuando el antecedente de PE ocurrió durante segundo trimestre, el riesgo de recurrencia alcanza el 65%¹¹⁹.

Por tanto, el antecedente de PE en un embarazo anterior es el principal factor de riesgo aislado para volver a padecer PE, y el riesgo es mayor cuanto más precoz haya sido la PE previa.

- Historia familiar de preeclampsia:

Si existe el antecedente de PE en algún familiar de primer grado (madre o hermana) prácticamente se triplica el riesgo de PE¹⁰⁰.

- Gestación múltiple:

Los embarazos gemelares triplican el riesgo de padecer PE respecto a las gestaciones únicas (RR 2,93, IC95% 2,04-4,21), sin que se hayan demostrado diferencias en relación a la corionicidad ni a la amnionicidad¹⁰⁰. Sin embargo, el riesgo de recurrencia tras una gestación gemelar afecta de PE se reduce a la mitad comparado con aquellos casos en los que el antecedente de PE comprometió a una gestación única¹⁰³.

El único estudio sobre gestaciones triples indica que el riesgo de PE en estas gestaciones puede triplicar al existente en las gemelares (RR 2,83, IC95% 1,25-6,40)¹²⁰.

- Enfermedades preexistentes:

- Hipertensión crónica:

En el gran estudio poblacional danés, la incidencia de PE entre las gestantes con hipertensión crónica fue del 16,7% con un RR ajustado de 3,4 (IC95% 2,8-4,1) en nulíparas y del 9,8% con un RR ajustado de 2,0 (IC95% 1,5-2,8) en multíparas⁸. Un gran estudio prospectivo multicéntrico realizado sobre 763 gestantes con hipertensión crónica halló una incidencia de PE injertada del 25%¹²¹.

El último gran estudio prospectivo se ha realizado en el King's College de Londres: en 822 mujeres con hipertensión crónica la incidencia de PE injertada fue del 22% y la cuarta parte de ellas (5,1%) fueron casos precoces. La OR ajustada de padecer PE aumentaba a 1,55 (IC95% 1,06-2,28) cuando se asociaba un factor de riesgo mayor adicional, y a 2,97 (IC95% 1,50-5,87) cuando se asociaban dos¹²².

Desde el punto de vista de la utilidad predictiva de la tensión arterial en la primera mitad del embarazo, los resultados son modestos. En el meta-análisis más reciente, los mejores resultados en población de bajo riesgo fueron obtenidos con la medición de la tensión arterial media en el segundo trimestre, cuya razón de probabilidad positiva (RP+) para predecir la PE fue de 3,5 (IC95% 2,0-5,0). En población de alto riesgo, los mejores resultados predictivos se obtuvieron utilizando una TAD ≥ 75 mmHg entre las 13-20 semanas de gestación, que presentó una RP+ de 2,8 (IC95% 1,8-3,6) para predecir PE¹²³.

Se puede concluir que la incidencia de PE en gestantes con hipertensión crónica se sitúa entre el 15-25% y que la sensibilidad de una tensión arterial elevada en la primera mitad del embarazo para predecir la aparición de PE es de alrededor de un 30-35% para una especificidad del 90%.

- Diabetes mellitus:

Un estudio poblacional sueco recientemente publicado sobre más de 5000 gestantes con diabetes mellitus tipo 1 en comparación con más de 1.200.000 gestantes en el grupo control, el OR de padecer PE fue de 4,47 (IC95% 3,77-5,31) para las diabéticas tipo 1¹²⁴.

- Enfermedad renal:

Los datos existentes son muy limitados, aunque la presencia de enfermedad renal crónica se ha asociado de forma global con un riesgo de PE entre dos y tres veces superior a la población general¹⁰⁰. Se cree que el principal determinante del riesgo de PE no es la enfermedad de origen, sino la gravedad de la insuficiencia renal. Así, en gestantes con una creatinina sérica >2,5 mg/dL al comienzo del embarazo se estima que hasta el 40% injertarán una PE. En trasplantadas renales, el diagnóstico de PE puede resultar un desafío y se desconoce su verdadera incidencia, aunque en un reciente estudio en más de 500 embarazadas con trasplante renal se diagnosticó una PE al 27% de ellas^{104;105}.

- Enfermedad autoinmune:

Aquellas mujeres que padecen PE tienen una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes¹⁰⁶. En gestantes con lupus eritematoso sistémico (LES) la incidencia de PE se sitúa alrededor del 13%, alcanzando más del 60% en aquellas con afectación renal.

- Síndrome antifosfolípido:

Los anticuerpos antifosfolípido del tipo IgG pueden atravesar la barrera hemato-placentaria, y han demostrado inhibir la diferenciación, disminuir la proliferación, aumentar la apoptosis y retardar la invasión del CTBev que forma los taponamientos en las arterias espirales. De este modo, los mecanismos que vinculan el síndrome antifosfolípido con la PE se relacionan más con alteraciones de tipo inflamatorio en la interfaz feto-materna que con eventos

trombóticos¹²⁵. La PE severa y el síndrome de HELLP se asocian particularmente a esta población, mientras que la PE leve y tardía muestran una asociación más dudosa^{126:127}.

– Otras trombofilias:

No todos los estudios han corroborado la asociación entre la PE y las mutaciones en los genes del Factor V de Leyden, protrombina G20210A y MTHFR C677T, ni entre la PE y la resistencia a la proteína C activada. La asociación entre la PE y la deficiencia de proteína C y S - que son mucho menos frecuentes que los otros tipos en la población occidental - no se ha demostrado en otros estudios diferentes al referenciado en la tabla 7¹²⁸.

Se puede concluir que la asociación entre trombofilias hereditarias y PE es más débil de lo que previamente se ha sugerido^{129:130}. Sin embargo, si se estudia desde la perspectiva de las gestantes con el antecedente de PE, hasta en un 35% se puede encontrar alguna trombofilia hereditaria, y en estas pacientes el riesgo de padecer una nueva PE se duplica (OR 2,5 IC95% 1,2-5,1) respecto a aquellas sin trombofilia y también son más frecuentes las formas precoces (OR 2,81 IC95% 1,3-6,2)¹²⁸.

• Obesidad:

Aunque existen diferencias en los puntos de corte y los rangos utilizados por diversos estudios, todos ellos apuntan hacia un mayor riesgo de PE a medida que aumenta el IMC. Si se combinan todos los estudios que comparan el riesgo entre mujeres con IMC normal e IMC aumentado, éste se duplica en el segundo grupo¹⁰⁰. El riesgo casi se triplica cuando el IMC supera los 30 kg/m² (RR 2,6 IC95% 2,3-2,9) y se cuadruplica cuando supera los 35 kg/m² (RR 4,39 IC95% 3,52-5,49)^{8:109}. En una reciente revisión sistemática se estableció la sensibilidad y la especificidad del IMC para la predicción de la PE en función de diferentes puntos de corte (tabla 8)¹³¹.

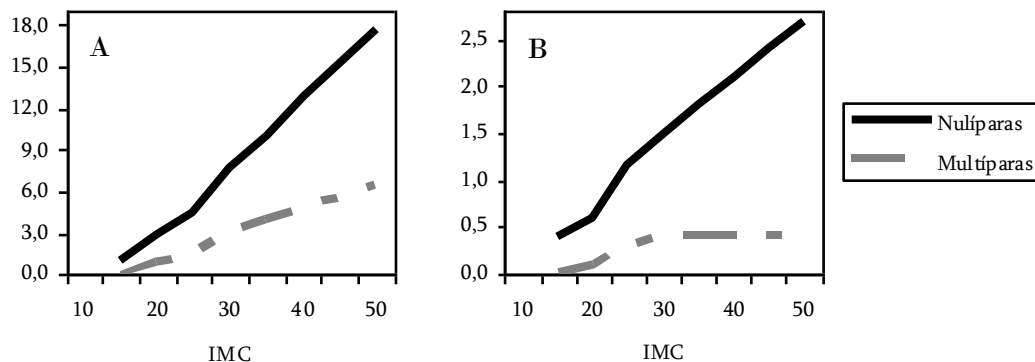
Tabla 8. Sensibilidad y especificidad del índice de masa corporal (IMC) para la predicción de la preeclampsia, basado en la revisión sistemática de Meads et al³¹

IMC (kg/m ²). Punto de corte	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
≥ 34	0,18 (0,15 – 0,21)	0,93 (0,87 – 0,97)
> 29	0,23 (0,15 – 0,33)	0,88 (0,80 – 0,93)
>24	0,41 (0,29 – 0,53)	0,75 (0,62 – 0,84)

IC, intervalo de confianza

La obesidad se asocia especialmente a la PE tardía. En un gran estudio poblacional danés en el que aproximadamente el 7,5% de las gestantes tenían un IMC pregestacional ≥ 30 kg/m², el porcentaje de gestantes con PE y PE precoz (<37 semanas) que presentaban un IMC ≥ 30 kg/m² fue del 18% y 16,4% en primigestas y del 24,8% y 14,7% en multíparas, respectivamente. Según este estudio, un mayor IMC expone a un mayor riesgo de PE especialmente a las primigestas (figura 10)⁸.

En el modelo multivariable realizado por el grupo de Nicolaides, el IMC es útil para predecir la PE tardía, pero no la precoz (tabla 6).

Figura 10. Probabilidad de preeclampsia (A) y preeclampsia precoz (B) en función del IMC entre mujeres nulíparas y multíparas (modificado de Catov et al.⁸).

- **Dislipemia:**

Entre las alteraciones de los lípidos, la que se ha relacionado más intensamente con el riesgo de PE es la hipertrigliceridemia, que aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo de padecerla, en función de la severidad de la elevación en los triglicéridos¹³².

- **Abortos de repetición:**

El antecedente de dos o más abortos espontáneos aumenta el riesgo de padecer PE, mientras que el antecedente de abortos voluntarios disminuye el riesgo de PE de forma casi similar a la reducción de riesgo que se produce en las multíparas¹³³.

- **Intervalo entre gestaciones y cambio de paternidad:**

Dos grandes estudios poblacionales realizados en el norte de Europa demostraron que el intervalo entre las gestaciones aumenta discretamente el riesgo de padecer PE, proporcionalmente al tiempo transcurrido desde el embarazo previo, de manera que transcurridos 10 años desde el anterior embarazo el riesgo de PE se asemeja al de una mujer nulípara^{111;134}.

Sobre el riesgo derivado del cambio de pareja, los resultados son contradictorios, siendo posible que el aumento del riesgo sea en realidad un factor de confusión al estar asociado positivamente con el intervalo entre gestaciones¹³⁵.

- **Reproducción asistida:**

Las técnicas de reproducción asistida exponen al sistema inmunitario materno a nuevos antígenos, lo que puede resultar en una alteración de la respuesta inmune en la interfaz materno-fetal, que se ha asociado a un aumento del riesgo de PE. Este riesgo, tras ajustar por otras variables incluyendo la edad materna se duplica en los estudios más recientes (OR

1,7-2,2) tanto para la fecundación in vitro como para la inseminación artificial y la inducción de la ovulación^{112;136}. Las mujeres mayores de 40 años que se quedan embarazadas con donación de gametos presentan un riesgo particularmente elevado de padecer formas severas de PE^{137;138}. El aumento en el riesgo de padecer PE tras ser sometida a una técnica de reproducción asistida también se asocia en parte a la mayor probabilidad de obtener gestaciones múltiples.

- Infecciones durante la gestación:

El embarazo origina por sí mismo un estado proinflamatorio, sobre todo en el tercer trimestre. Cualquier factor aumente esta respuesta sistémica inflamatoria podría relacionarse con la aparición de una PE. Esto justifica que algunas infecciones padecidas durante el embarazo (infecciones del tracto urinario, enfermedad periodontal, clamidia y citomegalovirus) se hayan relacionado con un mayor riesgo de PE².

- Variaciones estacionales:

Los meses invernales en países del hemisferio norte se han relacionado clásicamente con una mayor incidencia de casos de PE. No se ha aclarado la causa, aunque se ha postulado que su desencadenamiento en los meses fríos pueda estar en relación con infecciones víricas. En mujeres de raza blanca se ha observado que la incidencia de casos de PE a lo largo del año muestra una tendencia en forma de “U”, correspondiendo el nadir con los meses comprendidos entre mayo y agosto.

1.6 Marcadores de riesgo de preeclampsia

La evidencia de que muchos de los cambios asociados a la patogenia de la PE preceden en el tiempo al establecimiento de la enfermedad clínica ha alentado la continua búsqueda de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos de los cambios sucedidos en el entorno placentario y en la circulación materna que puedan tener utilidad como predictores precoces de la PE. De esta manera, desde hace décadas se han realizado múltiples intentos por encontrar marcadores eficaces para identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar PE durante su embarazo.

A pesar del empeño desarrollado en esta búsqueda, los resultados obtenidos hasta hace pocos años eran poco alentadores. A pesar del gran número de marcadores estudiados, la revisión sistemática realizada en 2004 por Conde-Agudelo et al.¹³⁹, ponía de manifiesto que ninguno de ellos demostraba por sí mismo ser lo suficientemente potente como para tener aplicabilidad clínica, siendo el Doppler de arterias uterinas el único marcador suficientemente estudiado que obtenía el rango de “moderada utilidad”, sin llegar a alcanzar unos resultados que permitiesen preconizar su aplicación clínica de forma aislada. Además, muchos de los trabajos revisados mostraban resultados dispares y presentaban problemas metodológicos. Algunos de los marcadores estudiados para la predicción de la PE se presentan en la tabla 9.

Sin embargo, en el último lustro se han dado pasos mejor orientados hacia la consecución de marcadores más eficaces y de una estrategia más eficiente para la detección precoz de aquellas gestantes con mayor riesgo de padecer PE. Estos recientes avances han sido propiciados en gran medida por la influencia de dos circunstancias:

Tabla 9. Resumen de los principales marcadores de preeclampsia estudiados. En negrita aparecen destacados aquellos que son objeto de análisis en la presente tesis.

Pruebas de cribado para la preeclampsia identificadas en la bibliografía	
<i>1. Relacionadas con la disfunción de la perfusión de la placenta y de la resistencia vascular</i>	
Tensión arterial media	Renina
Test roll over	Monitorización ambulatoria de la tensión arterial durante 24 horas
Test de ejercicio isométrico	Ecografía Doppler y morfológica (arterias uterinas, características placentarias, translucencia nucal)
Infusión intravenosa de angiotensina II Receptor plaquetario de la angiotensina II	DNA fetal libre circulante
Respuesta del calcio plaquetario a la arginina-vasopresina	
<i>2. Relacionadas con la disfunción endocrinológica</i>	
Gonadotropina coriónica humana	Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)
Alfa-fetoproteína	Activina A
Estriol	Hormona liberadora de corticotropa
Inhibina A	Proteína placentaria 13 (PP13)
ADAM 12	
<i>3. Relacionadas con la disfunción renal</i>	
Ácido úrico sérico	Calicreína urinaria
Microalbuminuria	Microtransferrinuria
Excreción urinaria de calcio	N-acetil α -glucosaminidasa
<i>4. Relacionadas con la disfunción endotelial y el estrés oxidativo</i>	
Recuento plaquetario	Endogлина soluble (sEng)
Fibronectina	Receptor soluble de VEGF (sFlt1)
Activación plaquetaria y moléculas de adhesión de las células endoteliales	Leptina
Endotelina	Hematocrito
Prostaciclina	Proteínas totales
Tromboxano	Antitrombina III
Citoquinas	Magnesio
Homocisteína	Calcio
Isoprostanos	Ferritina
Lípidos séricos	Transferrina
Resistencia a la insulina	Proteína C reactiva
Inhibidor del activador del plasminógeno	Pentraxin 3
Anticuerpos antifosfolípido	Haptoglobina
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	Péptido atrial natriurético
Factor de crecimiento placentario (PIGF)	β 2-microglobulina
	Adrenomedulina

En primer lugar, *el conocimiento completo del genoma humano*¹⁴⁰ *y el desarrollo de la tecnología necesaria para explotar la información obtenida a partir grandes cantidades de secuencias génicas*. Estos descubrimientos han dado lugar en los últimos años a un cambio transcendental en la manera de entender la investigación biológica y biomédica, permitiendo avanzar a una velocidad sin precedentes en el conocimiento de las bases moleculares implicadas en las funciones de las diferentes células y tejidos mediante la genómica¹⁴¹. Las herramientas más útiles desarrolladas para el estudio de la expresión génica son los microarrays. En resumen, se utilizan técnicas de hibridación mediante secuencias de ARN complementarias señalizadas con sustancias fluorescentes. Estas moléculas de ARN marcado se colocan en la superficie de múltiples pequeños pocillos existentes en una placa de cristal. Es decir, cada pocillo contiene las secuencias complementarias al ARNm derivado de la expresión de un gen conocido y, por tanto, identificable. Si se difunde sobre estas placas el ARNm sintetizado por un determinado tejido, cada pocillo se iluminará con distinta intensidad en función de la abundancia del ARNm que se le une. De esta manera, es posible identificar el perfil de expresión génica de las células o tejidos de interés, también conocido como transcriptoma. Respecto al genoma, el transcriptoma tiene la ventaja de aportar información dinámica sobre la función génica a partir de la cual deducir, por ejemplo, la patogenia de una enfermedad, cómo actúa un fármaco sobre las células o qué genes pueden actuar como dianas terapéuticas. La principal limitación de estos experimentos génicos es que proporcionan una gran cantidad de información que debe ser interpretada y analizada de nuevo hasta discernir cuáles son los genes sustancialmente implicados en un proceso de entre los muchos que puedan tener alterada su expresión.

En segundo lugar, el éxito obtenido por la aplicación generalizada de *sistemas para el cribado de cromosopatías que utilizan la combinación de múltiples marcadores en primer trimestre*¹⁴². Este modelo ha servido de ejemplo para el desarrollo de estrategias centradas en el empleo de

una combinación de múltiples marcadores mediante técnicas estadísticas de regresión multivariante para predecir la aparición de PE. Esta forma de acercamiento al problema se adapta especialmente bien a una entidad tan heterogénea como la PE, para la cual es poco probable encontrar un único marcador común. A día de hoy las estrategias empleadas son aún demasiado dispares y limitadas como para establecer cuál es la óptima. Todavía es necesario conocer con mayor profundidad cuáles son las relaciones de dependencia entre los diferentes marcadores que permitan determinar las combinaciones que alcanzan mayor eficiencia. Sin embargo, cada vez se van definiendo mejor los candidatos entre los marcadores más útiles.

Todas estas circunstancias han dado lugar a la aparición de nuevas y esperanzadoras perspectivas para la identificación de las gestantes en riesgo de padecer PE. El incesante interés surgido alrededor de la aparición de nuevos marcadores para la PE conlleva que en la actualidad nos encontremos en plena expansión del desarrollo de estrategias para la predicción de la PE. Es necesario sintetizar y poner al día el estado de dichas investigaciones para poder centrar y determinar la aportación de la presente tesis en este campo.

A continuación se revisarán de forma actualizada los principales marcadores de interés para el cribado de la PE en el primer trimestre, haciendo especial referencia a los utilizados para este estudio.

1.6.1 Estudio Doppler de las resistencias en arterias uterinas (Doppler AUt)

El estudio ecográfico de la onda de velocidad de flujo (OVF) que se genera en las arterias uterinas (AUt) mediante la aplicación de la técnica Doppler permite orientar indirectamente acerca del estado de la circulación útero-placentaria. Mediante la comprensión de algunos aspectos anatómicos y fisiológicos se pueden deducir los fundamentos teóricos por los cuáles se ha propuesto el estudio del Doppler AUt como marcador para la predicción de la PE.

El flujo uterino llega a través de las AUt derecha e izquierda, las cuales suelen formar varios bucles en su entrada al canto uterino a nivel del orificio cervical interno, para posteriormente ascender a lo largo del canto uterino a través del ligamento ancho y acabar anastomosándose con las arterias ováricas respectivas. A lo largo de su ascenso dan ramificaciones conocidas como arterias arcuatas, que rodean al útero por su cara anterior y posterior. De las arterias arcuatas surgen las arterias radiales, que se dirigen hacia la cavidad uterina. Al aproximarse al límite endo-miometrial dan lugar a unas ramificaciones laterales conocidas como arterias basales y a unas ramificaciones que penetran en el endometrio llamadas arterias espirales (figura 12).

El volumen de flujo que pasa a través de un vaso en un tiempo dado queda definido por la ecuación de Poiseuille:

$$Q = \frac{\pi r^4 \Delta p}{8 \mu L}$$

donde (Q) es el volumen de flujo, (r) es el radio del vaso, (L) su longitud, (p) la presión y (μ) la viscosidad de la sangre.

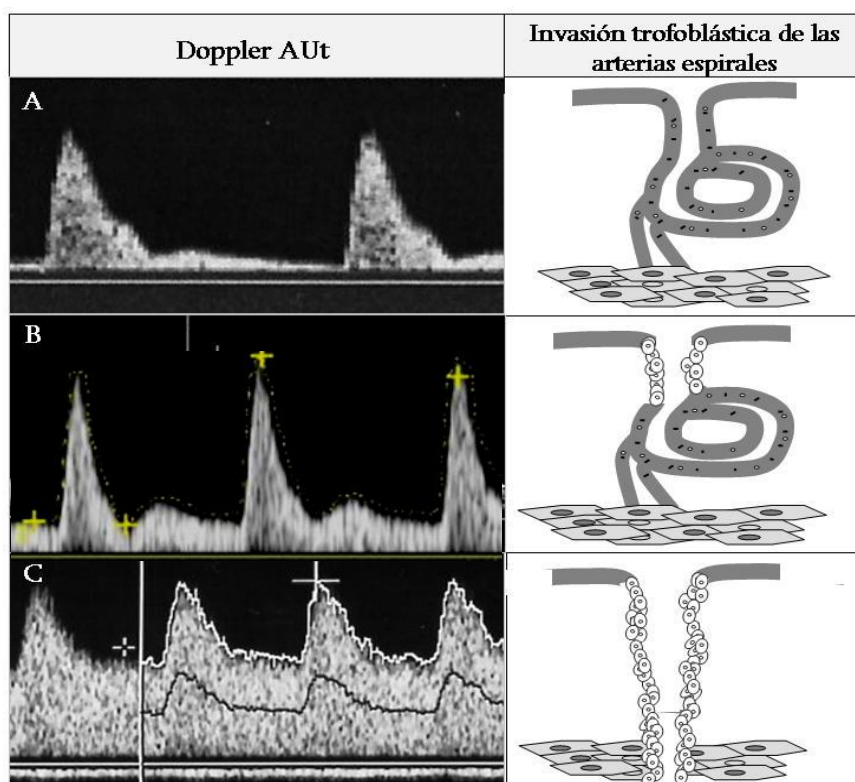
Asumiendo que las características de la sangre y la longitud de los vasos que componen el árbol vascular uterino permanecen más o menos constantes durante el embarazo, el principal condicionante del volumen y la velocidad del flujo útero-placentario es la resistencia al flujo que determina el calibre arterial.

Las resistencias de la circulación útero-placentaria pueden ser evaluadas de forma indirecta mediante el estudio Doppler de las AUt, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo útero-placentario, por lo que las resistencias en estos puntos reflejan los cambios ocurridos en el árbol vascular distal. Se podría decir que las AUt ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina.

La invasión trofoblástica supone la sustitución de la pared vascular normal de las arterias espirales por una nueva pared fibrinoide formada por el CTBev. El proceso de remodelado confiere a las paredes de las arterias espirales una mayor flacidez, que permite un aumento en su calibre con mayor paso de flujo a velocidad enlentecida hacia los espacios intervellosos. Esta conversión de la vascularización uterina distal en vasos de mayor capacitancia se refleja en un estado progresivo de menores resistencias en la vascularización uterina proximal, es decir, en las AUt. En un embarazo normal, el estudio Doppler de las AUt pone de manifiesto que las resistencias al flujo en las AUt disminuyen gradualmente al aumentar la edad gestacional, siendo especialmente ostensible su transformación durante la segunda oleada trofoblástica (figura 11).

Antes de la semana 10, la persistencia de los taponamientos vasculares que impide el paso de flujo materno hacia el espacio intervelloso provoca que las resistencias en las AUt persistan elevadas de forma similar al estado pregestacional. Con la desaparición de los taponamientos comienza a apreciarse una disminución en las resistencias de las AUt que se pone de manifiesto al interrogar estos vasos durante la ecografía del primer trimestre (11+0 - 13+6 semanas). Esta etapa coincide con el comienzo de la invasión miometrial por la segunda oleada trofoblástica, que progresivamente vence las resistencias y las propiedades elásticas de las arterias espirales en segmentos cada vez más proximales. Al inicio de esta etapa las arterias espirales todavía pueden conservar gran parte de sus propiedades elásticas, lo cual justifica la persistencia fisiológica en aproximadamente la mitad de los casos de una incisura protodiastólica o “notch” en la OVF de las AUt en primer trimestre, que se dibuja como reflejo de la adaptación elástica del calibre de las arterias al brusco descenso del flujo que se produce en la interfase entre la sístole y la diástole.

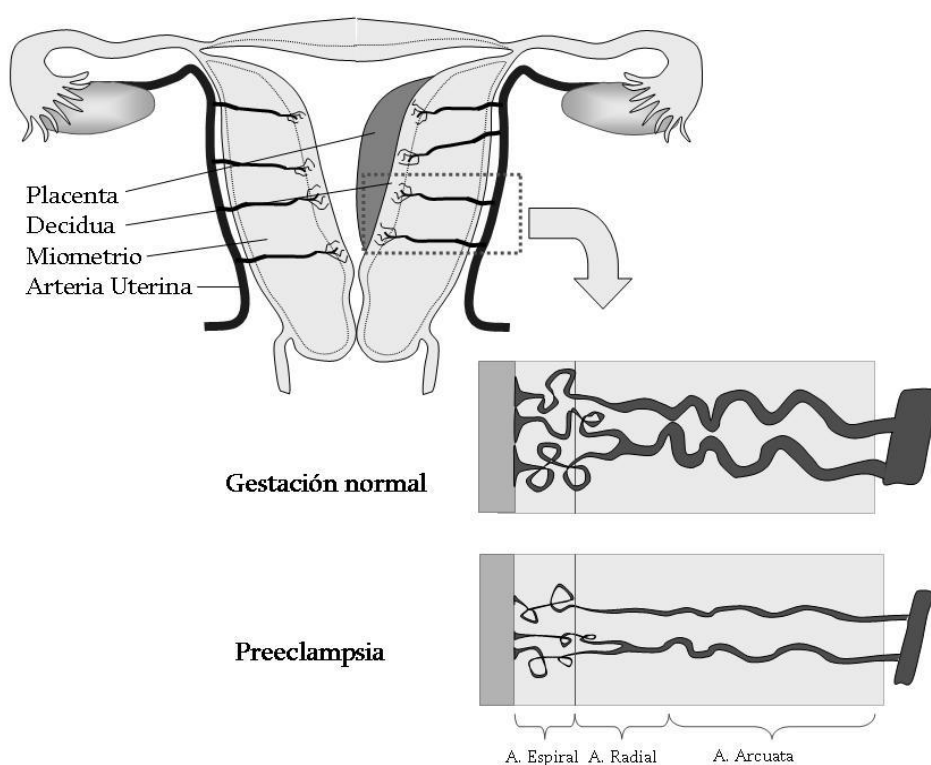
Figura 11. Evolución de la onda de velocidad de flujo en el estudio Doppler de las arterias uterinas (Doppler AUt) durante el embarazo y su correlación con las etapas de invasión trofoblástica de las arterias espirales. A: estado pregestacional, con elevadas resistencias en las arterias espirales (mínimo flujo diastólico en las AUt) y presencia de “notch” muy evidente; B: final del primer trimestre, se completa la primera oleada trofoblástica y comienzan a disminuir las resistencias en las arterias espirales (aumento en el flujo diastólico de las AUt), aunque persiste un pequeño “notch”; C: final del segundo trimestre, se completa la segunda oleada trofoblástica, que transforma a las arterias espirales en vasos de baja resistencia (abundante flujo diastólico en las AUt) con pérdida de sus propiedades elásticas (ausencia de “notch”).



Por el contrario, en aquellas gestantes que desarrollan una PE las resistencias en las AUt permanecen elevadas como resultado del fallo en la transformación de las arterias espirales, que impide su adecuada reconversión en vasos de mayor calibre y menor resistencia (figura 12). A consecuencia de ello, no se produce una adecuada reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero-placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve comprometido. Esto condujo a la idea de que el estudio Doppler de la OVF de las AUt podría ser útil como método de cribado de la PE y el CIR, ya que en estados relacionados

con una inadecuada invasión trofoblástica reflejaría una mayor tendencia a la persistencia del estado pregestacional, con aumento en las resistencias y persistencia del “notch”.

Figura 12. Representación del árbol vascular arterial uterino en una gestación normal y en otra complicada por una preeclampsia. En esta última, el grosor vascular es menor de forma generalizada y la invasión del citotrofoblasto extraveloso apenas transforma el calibre de las arterias espirales. Obsérvese que las arterias arcuatas se muestran esquemáticamente de forma bidimensional con el fin de representar la proporción de su longitud, si bien su verdadero trayecto discurre rodeando transversalmente al útero



Últimamente se han puesto en duda algunos de los fundamentos teóricos expuestos respecto a la interpretación hemodinámica del Doppler AUt. Existen pocos estudios que correlacionen las resistencias obtenidas en el estudio Doppler AUt con el estudio morfológico de la invasión trofoblástica de las arterias espirales en el primer trimestre, y de sus resultados se puede deducir que aunque efectivamente existe una relación entre una menor resistencia en AUt y una mayor proporción de arterias espirales invadidas adecuadamente por el trofoblasto, no siempre que la OVF en AUt es normal se encuentra una conversión

fisiológica de las arterias espirales en el estudio anatomopatológico¹⁴³. Además, recientemente se ha constatado que las resistencias en las AUt no cambian significativamente tras el alumbramiento placentario, lo que indica que el flujo que circula por las arterias espirales y los espacios intervellosos apenas tiene impacto sobre las resistencias totales¹⁴⁴. Estos datos sugieren que las resistencias vasculares en las AUt pueden ser un marcador aproximado de la invasión trofoblástica, pero no están determinadas fundamentalmente por la transformación en las arterias espirales. Otros factores secundarios en la fisiopatología de la PE, tales como la aterosclerosis aguda y trombosis en las arterias radiales y espirales que se han documentado ampliamente en casos de PE, podrían tener un impacto mayor sobre el calibre del árbol vascular uterino, y por tanto correlacionarse mejor con las OVF obtenidas en las AUt¹⁴⁵.

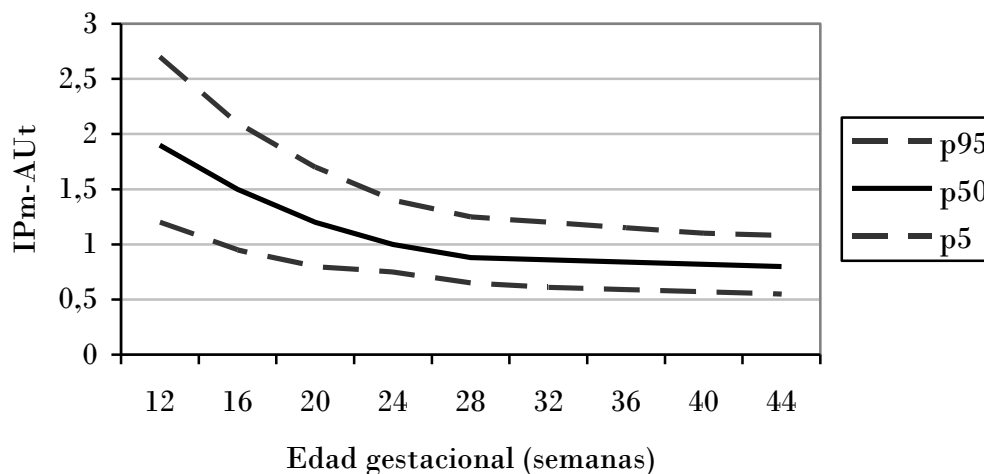
1.6.1.1 Comportamiento de las resistencias en las arterias uterinas durante el embarazo

En realidad, las resistencias de las AUt sufren un descenso progresivo a lo largo del embarazo. Esta disminución es pronunciada hasta la semana 18, moderada entre las semanas 18 y 28, y leve entre las semanas 28 y 34. Entre las semanas 34 y 41 los valores permanecen estables (figura 13).

1.6.1.1 Utilidad en segundo trimestre

La primera aproximación al estudio de la OVF en la circulación útero-placentaria durante la gestación fue descrita por Campbell *et al*¹⁴⁶ a mediados de los años 80, y consistía en el análisis cualitativo de la presencia de un “notch diastólico” o muesca en la diástole precoz de las OVF, como hallazgo asociado con un estado de insuficiencia útero-placentaria. La valoración del “notch” tiene el inconveniente de estar sujeta a cierta subjetividad, ya que en algunas ocasiones el “notch” es marcado pero en otras es apenas detectable y su existencia puede estar sujeta a interpretaciones diferentes.

Figura 13. Valores de referencia del índice de pulsatilidad medio en las arterias uterinas en función de la edad gestacional. Se muestran los percentiles 5, 50 y 95 (modificado de Gómez O et al.)¹⁴⁷.

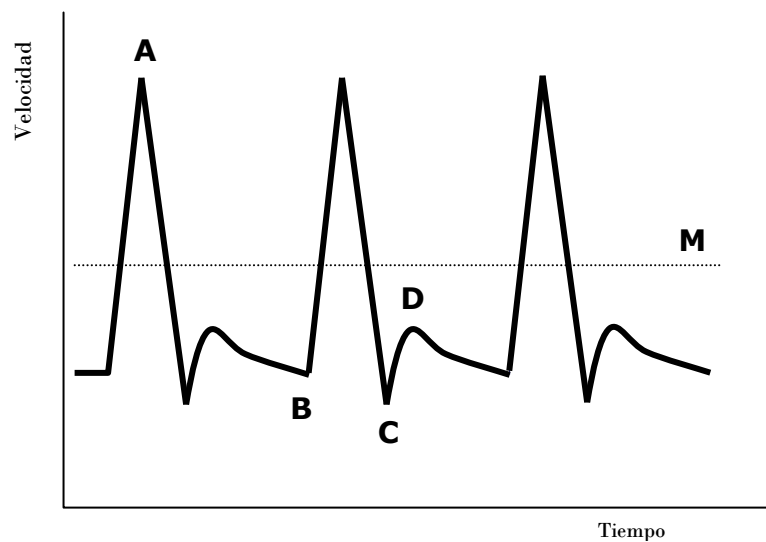


Aunque la variabilidad interobservador puede ser pequeña dentro de los participantes en un mismo estudio, los resultados difieren más entre distintos grupos de trabajo. Existen diferencias en los porcentajes de “notch” encontrados en los diversos estudios que varían entre el 5 y el 58%, aunque la mayoría sitúan el porcentaje de “notch” bilateral alrededor del 30-45% en el primer trimestre (11+0 - 13+6 semanas) y del 10-15% en el segundo trimestre (19+0 - 22+0 semanas)^{147;148}. Se han hecho algunos intentos por objetivar el “notch”¹⁴⁹, pero no se han popularizado. Otro inconveniente del “notch” reside en su carácter dicotómico: solamente se describe como presente o ausente y no se suele matizar si la incisura es más o menos acusada. Se ha propuesto el “índice notch” para su cuantificación, definido como la diferencia entre el pico de velocidad diastólico (D) y la velocidad en el nadir del “notch” (C), dividida entre la velocidad media del ciclo: $(D - C) / M$ ¹⁵⁰ (figura 14).

Para cuantificar las resistencias en las OVF de las AUt se utilizan los índices de resistencia. La mayor parte de los estudios llevados a cabo sobre las AUt se han realizado en el segundo trimestre, entre las 20 y 24 semanas. En ellos, los índices de resistencia más empleados han

sido la relación entre el pico de velocidad sistólica y la velocidad diastólica tardía (S / D ratio): A / B y, sobre todo, el índice de resistencia (IR) definido como la diferencia entre el pico de velocidad sistólica y la velocidad diastólica tardía dividida entre el pico de velocidad sistólica: $(A - B) / A$. Aunque se han fijado diferentes límites, existe cierto consenso en establecer un punto de corte del IR medio entre ambas AUt en $\geq 0,58$, que corresponde aproximadamente a un percentil 90, para indicar un riesgo elevado de PE¹⁵¹. Cada vez se utiliza con más frecuencia el índice de pulsatilidad (IP), definido como la diferencia entre el pico de velocidad sistólica y la velocidad diastólica tardía dividida entre la velocidad media de flujo: $(A - B) / M$. Tampoco existe unanimidad en cuanto al punto de corte elegido, aunque varios estudios se decantan por establecerlo en un IP medio $\geq 1,45$, correspondiente aproximadamente a un percentil 95 en la semana 23 de gestación¹⁵².

Figura 14. Esquema de una onda de velocidad de flujo normal en la arteria uterina durante el primer trimestre de gestación, en el que se indican los principales puntos de referencia para el cálculo de los índices de resistencia.



A, pico de velocidad de flujo sistólico; B, velocidad de flujo telediastólico; C, nadir del notch; D, acmé del notch; M, media de la velocidad de flujo durante un ciclo cardíaco.

I.6.1.2 Utilidad en primer trimestre

Existen menos estudios sobre el Doppler de AUt realizados en el primer trimestre, y la gran mayoría de ellos se han publicado en el último lustro. Aunque hay una amplia variedad de metodologías empleadas, predomina la utilización del IP, ya que este índice es más sensible que el IR para evaluar pequeñas diferencias en las resistencias cuando la velocidad diastólica es baja, como es habitual antes de la segunda oleada trofoblástica. No existe consenso respecto al establecimiento de un punto de corte concreto para el cribado de la PE en primer trimestre. De igual modo a lo que ocurre con la translucencia nucal, los valores varían considerablemente entre la semana 11+0 y la 13+6, por lo que parece razonable tener en cuenta la edad gestacional al valorar los resultados del Doppler AUt en primer trimestre.

A pesar de sus limitaciones, la objetivación del “notch” en las AUt continúa empleándose habitualmente tanto en la práctica clínica como en las investigaciones. Los índices de resistencia no han conseguido sustituir completamente al “notch”, y es posible que su presencia tenga un valor en parte independiente y complementario al de los índices de resistencia. La observación de la existencia de índices de resistencia altos no acompañados de notch y viceversa hacen pensar que estos dos datos puedan estar midiendo aspectos diferentes del flujo de la arteria uterina. Mientras que el notch protodiastólico depende fundamentalmente de la complianza de la pared vascular, los índices de resistencia están determinados por la resistencia vascular distal a la arteria uterina.

Un reciente metaanálisis concluye, de forma general, que para optimizar al máximo el rendimiento del Doppler AUt en la predicción de la PE se debería utilizar de forma combinada el IP y la presencia de “notch”¹⁴⁸. Sin embargo, la presencia de “notch” bilateral durante el primer trimestre es muy poco específica, y por tanto resulta de escasa utilidad para el cribado.

La única revisión sistemática existente sobre los estudios realizados acerca del Doppler AUt en el primer trimestre utilizando el IP medio para predecir la PE, establece que este método alcanza una sensibilidad del 25% (20-31%) con una especificidad del 95% (95-96%) y una razón de verosimilitud positiva de 5,4 (4,1-6,7) para predecir cualquier tipo de PE en población de bajo riesgo¹⁴⁸. En la tabla 10, se resumen los estudios existentes hasta el momento sobre Doppler AUt en primer trimestre para la predicción de la PE con un tamaño muestral amplio (≥ 999 gestantes).

Tabla 10. Estudios publicados sobre la utilidad del estudio Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre de gestación para la predicción de la preeclampsia con un tamaño muestral ≥ 999 gestantes

Referencia	N (Total/ PEt/PEp)	Abordaje	Punto de corte	S (%)		E (%)	VP+ (%)*	RV+ (%)*
				PEt	PEp			
Martin et al. 2001 ¹	3195/49/14	TA	IP \geq p95	18	50	95	11	5,4
Parra et al.2005 ¹⁵³	1447/18/15	TV	IP \geq p95	8	66	95	10	5,3
Gómez et al.2005 ¹⁵⁴	999/18/4	TV	IP \geq p95	17	50	95	11	4,8
Pilaris et al,2007 ¹⁵⁵	1123/7/6	TV	IP \geq p95	14	33	95	10	4,3
Plasencia et al.2007 ¹⁵⁶	6015/85/22	TA	IP \geq p90	31	82	90	7	4,1
Melchiorre et al.2008 ^{†157}	3058/57/33	TA	IR \geq p90	21	48	91	10	3,4

N, tamaño muestral; PEt, preeclampsia tardía; PEp, preeclampsia precoz; TA, transabdominal; TV, transvaginal; S, sensibilidad; E, especificidad; VP+, valor predictivo positivo; RV+, razón de verosimilitud positiva; *Calculados para el total de casos de preeclampsia; †PEp definida como aquella en la que el parto se produce < 37 semanas (en el resto de estudios $< 34-35$ semanas).

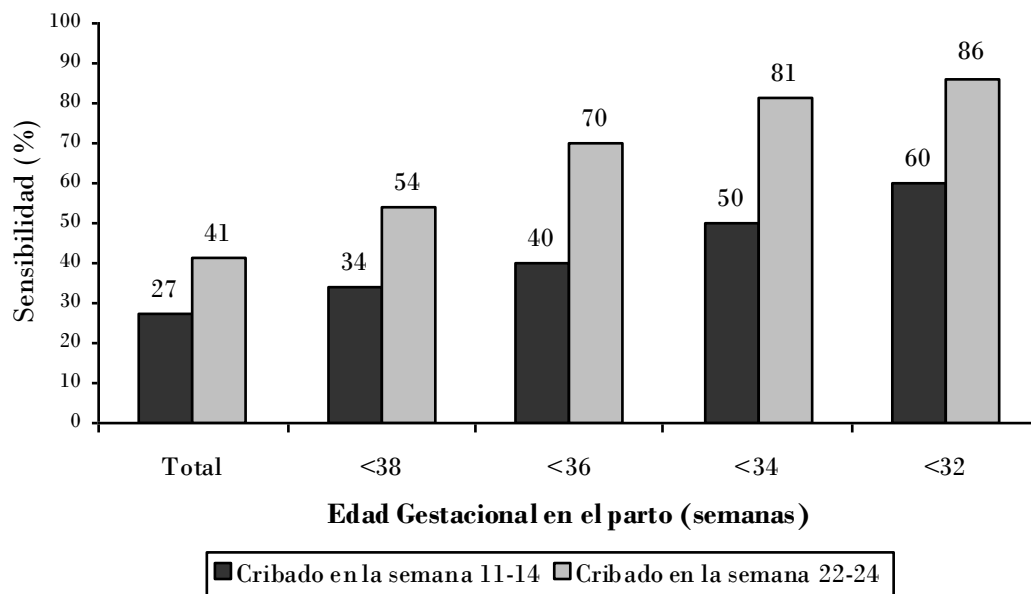
En población de alto riesgo, los estudios sobre Doppler AUt cuentan con un escaso tamaño muestral y resultados conflictivos, pero en general y tal como muestran las revisiones sistemáticas, el rendimiento diagnóstico de este marcador disminuye en grupos con una

elevada incidencia de PE cuando se aplica en el segundo trimestre, sin que se puedan extraer resultados concluyentes respecto al primer trimestre^{131;148}.

1.6.1.3 Rendimiento del Doppler de las arterias uterinas para la predicción de la preeclampsia

La revisión sistemática de Conde-Agudelo et al. sobre pruebas de cribado para la PE, califica la utilidad del estudio Doppler de las arterias uterinas como “moderada”¹³⁹ y por el momento no se recomienda su incorporación sistemática a las ecografías de cribado del embarazo¹⁵⁸. Si se quiere aplicar la medición del Doppler AUt se deben considerar dos factores principales de los que dependen sus resultados. En primer lugar, la edad gestacional a la que se realiza la prueba. El momento óptimo de la gestación para predecir la PE mediante el Doppler AUt se sitúa en torno a las 20 -24 semanas de gestación.

Figura 15. Sensibilidad para predecir preeclampsia mediante el índice de pulsatilidad (IP) > percentil 95 de la arteria uterina en el primer y segundo trimestre (modificado de Martin et al.)¹.



Si se lleva a cabo en edades gestacionales más tardías, su especificidad se conserva, pero disminuye considerablemente su sensibilidad. Si se realiza en el primer trimestre, se debe tener en cuenta que su rendimiento disminuye considerablemente al perder especificidad. En segundo lugar, que el Doppler AUt predice mejor los casos de PE más precoces y severos. Esto se ilustra de forma clarificadora en la figura 15, tomada de los resultados obtenidos por el grupo de Nicolaides¹.

I.6.2 Ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Es sintetizado por la enzima xantina oxidasa, y en humanos la mayor parte del ácido úrico circulante es producido en el hígado.

Las concentraciones séricas de ácido úrico descienden en un 25-35% al principio del embarazo, pero después aumentan progresivamente hasta alcanzar al final del embarazo niveles similares a los de las mujeres no embarazadas.

El aumento en la concentración de ácido úrico se describió como un hallazgo asociado a las mujeres con PE hace ya más de 80 años¹⁵⁹. Desde entonces, la utilidad clínica del aumento en las cifras de ácido úrico sérico ha sido objeto de debate^{160;161}.

Una reducción en el aclaramiento del ácido úrico secundario a la disminución en la tasa de filtración glomerular, el aumento de la reabsorción y la disminución en la secreción que se produce cuando aparece la afectación renal son los mecanismos fisiopatológicos argumentados para relacionar el aumento del ácido úrico con la PE. Sin embargo, esta hipótesis no justifica por qué el ácido úrico elevado se ha hallado en etapas preclínicas, incluso en el primer trimestre. Probablemente, su papel predictor pueda estar en relación con su elevación en situaciones de alteración endotelial vascular y síndrome metabólico. Así, el

ácido úrico es un marcador de estrés oxidativo, ya que en respuesta a la hipoxia, la xantina-oxidasa produce ácido úrico y O_2 -¹⁶², daño tisular y disfunción renal. Ha quedado demostrado que las mujeres con PE e hiperuricemia desarrollan formas más severas de PE, en relación con esta mayor alteración de los tejidos endoteliales^{161:163}. Además, el ácido úrico aumentado también es un factor de riesgo independiente de enfermedad vascular y se ha involucrado como mediador de alteraciones en la función vascular e inflamación^{164:165}. Por tanto, es posible que el ácido úrico aumentado sea algo más que un simple marcador de severidad de preeclampsia y pueda elevarse antes de que el síndrome sea clínicamente evidente.

Recientemente se ha observado in vitro la capacidad del ácido úrico de alterar la señalización redox de la apoptosis celular endotelial inducida por el trofoblasto, de manera que concentraciones elevadas de ácido úrico atenúan el remodelado vascular de las arterias espirales por el trofoblasto¹⁶⁶. Este hecho puede justificar las observaciones del estudio de Powers et al. (tabla 11), según el cual ya en la semana 10 de gestación existe un incremento significativo entre las gestantes que van a desarrollar PE e hiperuricemia respecto al grupo control, si bien no es posible conocer por este estudio si dichas diferencias ya existían pregestacionalmente como consecuencia de un síndrome metabólico¹⁶⁷.

En una reciente revisión sistemática¹⁶⁸ para valorar la utilidad del ácido úrico como predictor de complicaciones en mujeres que desarrollan una PE, se ha encontrado que un valor $\geq 6,2$ mg/dL aumenta el riesgo de complicaciones en mujeres que desarrollan PE, con una RP+ para hipertensión severa de 1,7 (1,3-2,2) y para eclampsia de 2,1 (1,4-3,5). Sin embargo, en esta revisión no se establece a qué edad gestacional es preferible utilizar este punto de corte, lo cual es relevante, puesto que los niveles de ácido úrico se incrementan aproximadamente 1-1,5 mg/dL entre la semana 28 y la 40. No se ha encontrado ningún estudio que evalúe el ácido úrico en el primer trimestre como marcador de PE.

Tabla 11. Valores medios del ácido úrico (mg/dL) con un IC del 95% en diferentes edades gestacionales. Calculado para mujeres nulíparas, con un IMC pregestacional de 24 kg/m², no fumadoras y con una creatinina sérica de 0.5 mg/dL (modificado de Powers et al.)¹⁶³.

Edad gestacional	Grupo control	Preeclampsia + Hiperuricemia	Hiperuricemia + Hipertensión
10	2,7 (2,5-2,9)	3,7 (3,3-4,2)	3,6 (3,2-4,0)
15	2,9 (2,7-3,1)	3,8 (3,3-4,2)	3,6 (3,2-4,0)
20	2,5 (2,1-2,9)	4,0 (3,5-4,6)	4,0 (3,5-4,6)
25	3,5 (3,2-3,7)	4,5 (4,0-5,1)	4,4 (4,0-4,7)
30	3,9 (3,7-4,1)	5,3 (4,8-5,8)	5,1 (4,7-5,4)
35	4,4 (4,2-4,7)	6,3 (5,8-6,9)	6,0 (5,7-6,4)
40	5,0 (4,7-5,3)	7,6 (6,9-8,3)	7,3 (6,8-7,7)
48 horas postparto	4,8 (4,6-5,1)	7,4 (6,6-8,3)	6,6 (6,1-7,1)

1.6.3 Proteína C reactiva (PCR)

La PCR es un reactante de fase aguda útil como marcador sensible de daño tisular e inflamación. Se sintetiza en el hígado y se libera en respuesta a las citoquinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α . Se ha postulado que la PCR actúa a modo de “barrendero” uniéndose a la cromatina y a pequeñas partículas de ribonucleoproteínas liberadas desde células necróticas y apoptóticas¹⁶⁹. Además, se ha demostrado que la PCR promueve la opsonización y fagocitosis específicamente sobre las células apoptóticas, mientras que sobre las células necróticas no provoca estos efectos¹⁷⁰.

Dado que en la PE existe una respuesta inflamatoria exagerada persistente sobre el endotelio vascular, la PCR se eleva en las mujeres que la desarrollan, sobre todo en sus formas más graves¹⁷¹. De forma paralela, la PCR se eleva en pacientes con aterosclerosis y

resulta un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Todavía no se ha esclarecido si la PCR es un simple marcador de un síndrome metabólico, más o menos independiente de otros factores de riesgo, o si puede tener alguna asociación causal con el daño vascular. Los estudios más recientes indican que la PCR no parece implicada en la patogenia de la enfermedad cardiovascular¹⁷².

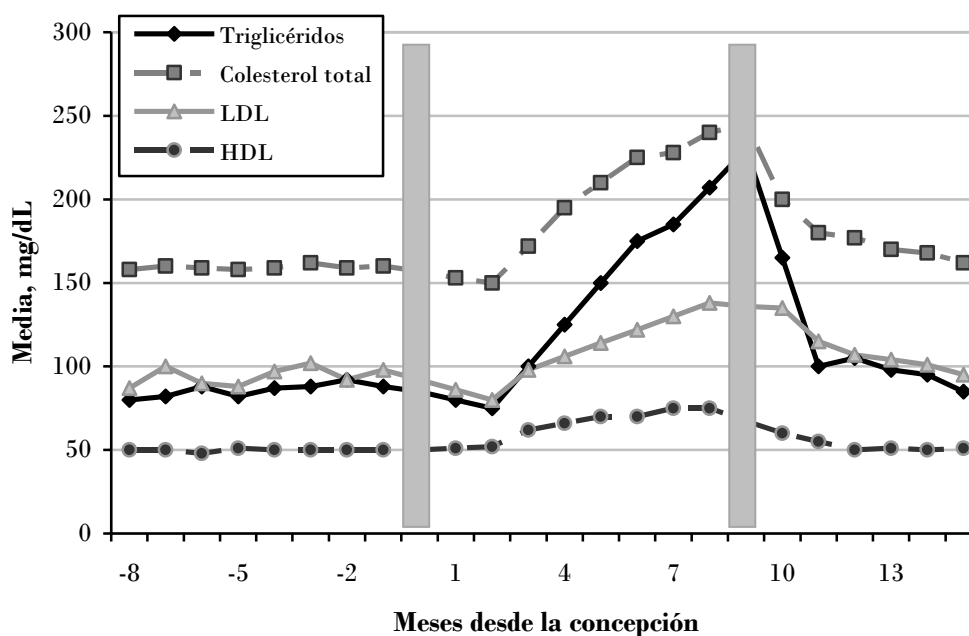
En cuanto a la PE, las placentas de las gestaciones que la desarrollan se caracterizan por un alto índice apoptótico, lo que estimularía la liberación de PCR. No hay acuerdo, sin embargo, sobre su potencial uso como marcador temprano de PE. Debe tenerse en cuenta que existe una marcada correlación positiva entre el peso y el valor de la PCR, por lo que el incremento del riesgo de PE asociado a la PCR queda muy atenuado cuando se ajusta por el peso pregestacional¹⁷³. Sin embargo, hay al menos dos estudios que sugieren que existe una relación positiva e independiente entre los niveles de PCR entre las 10-14 semanas de gestación y el ulterior desarrollo de PE y CIR^{174:175}. Las mujeres con un IMC<25 y un valor de la PCR situado en el tercil superior a las 13 semanas, tienen un riesgo incrementado de sufrir preeclampsia con una OR ajustada de 2,5¹⁷⁵.

1.6.4 Triglicéridos (TG)

La hipertrigliceridemia se asocia a obesidad materna, diabetes mellitus e hipertensión crónica, que son todos ellos constituyentes del conocido como *síndrome metabólico* y asimismo factores de riesgo para el desarrollo de PE. Sin embargo, la relación entre la hipertrigliceridemia y el riesgo de PE no ha sido todavía suficientemente esclarecida. Probablemente esta relación se establezca a través del mayor riesgo de manifestar vasculopatía placentaria en mujeres con mayores niveles de TG, ya que existe en ellas mayor riesgo de hipercoagulabilidad¹⁷⁶ y disfunción endotelial¹⁷⁷.

Cuando se estudian los niveles de diferentes lípidos durante la gestación, se observa que los TG se elevan en mayor proporción durante el embarazo que el colesterol, LDL y HDL (figura 16) y también son mejores predictores de PE que otros lípidos, situándose el riesgo de padecer PE por encima del 10% cuando la gestante tiene unos niveles de TG > percentil 75 y por debajo del 5% con niveles de TG < percentil 75¹⁷⁸.

Figura 16. Niveles séricos medios de los principales lípidos antes, durante y después de la gestación (modificado de Wiznitzer et al.)¹⁷⁸



En una revisión sistemática de todos los trabajos publicados hasta 2005 sobre la relación entre hipertrigliceridemia y PE se encontró un riesgo ajustado de PE cuatro veces superior entre aquellas gestantes con niveles más altos de triglicéridos respecto a las que presentaban niveles más bajos¹³².

Resultan interesantes los hallazgos de un estudio reciente en el que se encontró que la elevación en los niveles de TG se asociaba a los casos de PE leve, pero no así a los de PE

severa. Dentro de las gestantes que padecieron PE, aquellas con niveles normales de TG padecían PE más precozmente y tenían una mayor incidencia de CIR¹⁷⁹.

I.6.5 Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es un producto de origen placentario que durante los últimos 15 años se ha utilizado como un marcador útil para detectar cromosomopatías en el primer trimestre. Sin embargo, sus funciones no han comenzado a conocerse hasta los últimos años.

Se trata de una sustancia proteica ricamente glicosilada que durante el embarazo circula mayoritariamente en forma de complejo de unos 500 kDa al unirse a la proforma de la eosinophil major basic protein (proMBP), que actúa como inhibidora. Se ha demostrado su actividad como enzima proteolítica sobre la insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4). A su vez, la IGFBP-4 es un potente inhibidor de las acciones de la familia de las IGF. Estas IGF desempeñan un importante papel en la implantación placentaria así como en el metabolismo y la diferenciación trofoblástica. En definitiva, la PAPP-A participa en un complejo circuito de regulación de la interfaz deciduo-trofoblástica en la que la propia PAPP-A actúa como enzima, la proMBP como inhibidor, la IGFBP-4 como sustrato y las IGF como cofactores. La acción de la PAPP-A en este sistema promueve la biodisponibilidad de las IGF en la placenta para favorecer la implantación e invasión trofoblástica¹⁸⁰.

Como marcador de PE, varios estudios han puesto de manifiesto la asociación de niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre de gestación con la aparición de PE (tabla 12), pero esta asociación no es lo suficientemente buena como para considerar a la PAPP-A como un buen predictor de PE. Sin embargo, su sensibilidad ha demostrado mejorar al ser combinada con el Doppler AUt¹⁸¹, a pesar de que entre ambos marcadores existe una interdependencia parcial^{182;183}.

Tabla 12. Estudios publicados sobre la utilidad de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en el primer trimestre de gestación para la predicción de la preeclampsia

Referencia	Número total	Cribado de la preeclampsia			
		n (%)	Percentil usado como punto de corte PAPP-A (MoM)	Tasa de detección (%)	OR o RR
Ong et al ³⁵	5297	135 (2,6)	5 (-)	11,1	2,1
Yaron et al ¹⁸⁴	1622	27 (1,7)	15 (0,50)	22,2	1,7
Smith et al ¹⁸⁵	8839	331 (3,7)	5 (-)	10,6	2,3
Dugoff et al ¹⁸⁶	33395	764 (2,3)	5 (0,42)	7,9	1,5
Spencer et al ¹⁸⁷	4390	64 (1,5)	5 (0,42)	14,1	2,8
Pilalis et al ¹⁵⁵	878	13 (1,5)	5 (0,41)	23,1	4,6
Spencer et al ¹⁸⁸	47770	224 (0,5)	5 (0,42)	14,6	3,7
Poon et al ¹⁸¹	8051	156 (1,9)	5 (0,38)	9,6	2,0

MoM, múltiplos de la mediana; OR, odds ratio; RR, riesgo relativo.

1.6.6 Inhibina A

La inhibina A es una glicoproteína dimérica que forma parte de la familia de los TGF β y es sintetizada por múltiples tejidos, aunque durante el embarazo su principal fuente de producción es la placenta¹⁸⁹.

Existe evidencia de que unos niveles elevados de inhibina A pueden preceder al establecimiento clínico de la PE y que incluso este aumento es constatable ya desde el primer trimestre de gestación¹⁹⁰ (tabla 13). El mecanismo subyacente por el cual la inhibina A juega un papel en la patogénesis de la PE es incierto¹⁸⁹, aunque existe evidencia de sus funciones autocrinas y paracrinas sobre el tejido trofoblástico. La producción de inhibina A durante el embarazo depende fundamentalmente del CTB. Se ha postulado que el incremento de la inhibina A en gestantes que padecen PE puede relacionarse con el aumento en la proliferación del CTB que se ha observado como respuesta compensadora al daño isquémico que sufre la superficie del STB¹⁹¹.

Tabla 13. Estudios publicados sobre la utilidad de la inhibina A en el primer trimestre de gestación para la predicción de la preeclampsia

Referencia	Semana gestacional	Kit empleado	Preeclampsia		Controles		P
			n	Inhibina-A	n	Inhibina-A	
Sebire et al 2000 ¹⁹²	10-14	-	9	233 pg/mL	759	167 pg/mL	<0,05
Zwahlen et al 2007 ¹⁹³	11-13	Serotec	52	0,46 pg/mL	104	0,28 pg/mL	<0,05
Spencer et al 2008 ¹⁹⁴	11-14	DSL	64	1,24 MoM	240	1 MoM	<0,001

MoM, múltiplos de la mediana

I.6.7 Factor de crecimiento placentario (PIGF)

El PIGF pertenece a la familia de los VEGF y fue inicialmente aislada en tejido placentario humano, aunque actualmente se ha detectado también en otros tejidos como el cardiaco, pulmonar, muscular y adiposo. Su importancia como factor angiogénico así como sus implicaciones en la patogenia de la PE han sido explicadas previamente.

Una reciente revisión sistemática puso de manifiesto que el PIGF es el factor angiogénico que mayor utilidad ha mostrado como predictor de la PE en el primer trimestre, si bien la heterogenicidad de los estudios no hacía posible extraer conclusiones firmes acerca de su capacidad predictiva¹⁹⁵. Posteriormente a esta revisión, el grupo de Nicolaides ha publicado un estudio realizado sobre población general con 127 casos de PE (29 precoces) y 609 controles en el que se estudió el valor del PIGF en primer trimestre para la predicción de la PE. Según sus resultados, para una especificidad del 90% el PIGF obtiene una sensibilidad cercana al 30% y 50% en la detección de PE tardía y precoz, respectivamente¹⁹⁶.

I.6.8 Otros marcadores de interés

Se han propuesto otros múltiples candidatos para predecir la PE en primer trimestre. De ellos, los más prometedores aparte de los ya descritos se resumen a continuación.

I.6.8.1 Proteína placentaria 13 (PP13)

La PP13 es una proteína dimérica expresada exclusivamente por la placenta y específicamente por el sincitiotrofoblasto, disponiéndose en su membrana externa hacia la interfaz materno-fetal desde donde puede ser liberada al espacio extracelular en su forma soluble. La disminución de su concentración en suero materno se halla significativamente reducida durante el primer trimestre entre aquellas mujeres que posteriormente desarrollan PE.

La PP13 fue aislada a partir de placentas humanas y caracterizada por primera vez en 1983¹⁹⁷. Se trata de un homodímero compuesto por dos monómeros idénticos de 16-18 kDa cada uno, que están unidos por dos puentes disulfuro. Presenta homología con otras proteínas de la familia de las galactinas - una familia de proteínas con alta afinidad por los residuos hidrocarbonados -, por lo que también se la ha denominado galactina-13.

Se postula que la PP13 interviene en varios de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la PE:

En primer lugar, la PP13 exhibe una cierta actividad como lisofosfolipasa (LPL-A) asociada a la movilización del calcio en el trofoblasto. El calcio actúa entonces como segundo mensajero, induciendo la despolarización necesaria para la cascada de reacciones que terminan liberando ácidos grasos y prostaglandinas. Se postula que, mediante este mecanismo, la PP13 puede influir en la relación entre vasodilatación y vasoconstricción que

se establece en el remodelado de las arterias espirales y, por tanto, en el grado de oxigenación del lecho placentario¹⁹⁸.

Por otra parte, por su pertenecía a la familia de las galactinas conserva un dominio de reconocimiento de compuestos hidrocarbonados que le confiere una fuerte afinidad por los residuos de hidratos de carbono que son expresados ampliamente en la placenta. Entre estos residuos se encuentra la N-acetilgalactosamina, que forma parte de varias proteínas extracelulares del entorno placentario, y particularmente de la Anexina II, a la cual se une la PP13 con muy alta afinidad, lo que probablemente facilita su función en la implantación placentaria. Otro de estos residuos es la lactosa, que forma parte del citoesqueleto de varias proteínas, entre ellas la beta y gamma actina. La PP13 se une con alta afinidad a estas dos proteínas contráctiles responsables de la migración de las células trofoblásticas hacia las arterias espirales¹⁹⁹.

En resumen, la PP13 actúa a diferentes niveles en el proceso de implantación placentaria y se cree que representa un importante papel en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria. Todavía no se ha aclarado suficientemente si la disminución de sus niveles en suero durante el primer trimestre en aquellas gestantes que desarrollan PE se puede atribuir a una síntesis deficitaria, a un fallo en su paso desde la placenta a la circulación materna, a una mutación en su estructura que impida su reconocimiento por los actuales métodos de detección, o a una combinación de las anteriores posibilidades²⁰⁰.

Se han estudiado los valores de PP13 durante el embarazo. Se conoce que, en gestaciones normales, los niveles de PP13 aumentan progresivamente de forma lenta entre el primer y el tercer trimestre. En cambio, en aquellas mujeres que desarrollan PE, los niveles de PP13 entre las semanas 6-13 de gestación son considerablemente más bajos y aumentan

rápidamente al llegar al segundo trimestre, hasta llegar a solaparse o incluso superar los niveles obtenidos en gestaciones normales^{201;202}. Por tanto, la ventana en la que la PP13 demuestra mayor capacidad predictiva es el primer trimestre. Ya existen varios estudios que así lo corroboran, de los cuales se ofrece un resumen de su revisión sistemática en la tabla 14.

Tabla 14. Estudios realizados sobre la PP13 en primer trimestre como predictor de preeclampsia (PE).

Estudio	Diseño	Riesgo de PE	n (casos / controles)	Punto de corte	Sensibilidad para PE		
					Cualquier tipo	Tardía	Precoz
Nicolaidis et al. 2006 ²⁰³	C/C apareado	Bajo	10/423	0,35 MoM*	-	-	90 (n=10)
Spencer et al. 2007 ¹⁸⁸	C/C apareado	Bajo	88/446	0,45 MoM*	44	38	50 (n=44)
Chafetz et al. 2007 ²⁰⁴	C/C apareado	Bajo	47/290	0,37 MoM*	90	-	-
Romero et al. 2008 ²⁰⁵	C/C apareado	Bajo	50/250	0,43 MoM*	34	27	83 (n=6)
Huppertz et al. 2008 ²⁰⁶	Cohorte	Bajo	4/41	0,25 MoM†	100	100	-
Gonen et al. 2008 ²⁰⁷	Cohorte	Bajo	20/1178	0,40 MoM*	80	73	100 (n=5)
Khalil et al. 2009 ²⁰⁸	C/C apareado	Alto	42/210	0,50 MoM†	60	50	71 (=14)
Akolekar et al. 2009 ²⁰⁹	C/C apareado	Bajo	208/416	-	-	-	37† (n=48)

n, tamaño muestral; C/C, caso-control; MoM, múltiplos de la mediana; *, para una tasa de falsos positivos (TFP) del 20%; †, para una TFP del 10%

Se puede comprobar cómo los resultados obtenidos por la PP13 varían en función del tipo de PE que se pretenda detectar, de modo que las tasas de detección son óptimas en el caso de la PE precoz y disminuyen considerablemente para la PE tardía.

I.6.8.2 Análisis de la situación hemodinámica materna

Durante el primer trimestre del embarazo se produce una serie de cambios estructurales y funcionales en el sistema cardiovascular materno que son necesarios para la acomodación a las demandas fetales y placentarias. Una adecuada adaptación conduce a un estado de mayor cantidad de flujo sanguíneo y menores resistencias vasculares sistémicas. Por el contrario, una inadecuada adaptación cardiovascular se asocia con la posterior aparición de PE y CIR.

Varios estudios han tratado de caracterizar los hallazgos hemodinámicos en gestantes que padecen PE, con resultados contradictorios, probablemente debido a la heterogeneidad en las definiciones, criterios de severidad y espectros del trastorno que se han utilizado. Muy recientemente se ha constatado que la PE tardía y la PE precoz derivan de dos modelos de estado hemodinámico diferentes. Así, las gestantes que sufren PE precoces y complicadas presentan una mayor resistencia vascular sistémica y un menor gasto cardiaco en comparación con las afectas de PE tardía y las no complicadas²¹⁰.

Entre las semanas 11+0 y 13+6 el gasto cardiaco ya se encuentra aumentado en aquellas gestantes destinadas a padecer una PE tardía sin CIR. La sensibilidad para predecir la PE en esta etapa gestacional en gestantes con un gasto cardiaco elevado se sitúa entorno al 40 – 50% para una tasa de falsos positivos del 10%²¹¹. Sin embargo, en el primer trimestre todavía no es posible cribar de forma adecuada los casos de PE precoz, ya que la reducción en el gasto cardiaco se produce a partir del segundo trimestre²¹². Si bien la realización de una ecocardiografía materna para estimar el gasto cardiaco en primer trimestre presenta esta limitación, existe un interesante estudio realizado en el primer trimestre sobre gestantes con factores de alto riesgo *a priori* que estima la rigidez arterial por medio de una técnica no invasiva consistente en el análisis de la onda de presión arterial periférica con tonometría de

aplanamiento. De este modo, han demostrado que la rigidez arterial ya se encuentra aumentada en etapas precoces del embarazo en las embarazadas que desarrollan una PE precoz, con una sensibilidad del 57% para una tasa de falsos positivos del 10%²¹³.

De momento, son necesarios más datos para determinar cuál es la edad gestacional óptima para aplicar estas herramientas en el cribado de la PE.

1.6.8.3 Factores angiogénicos (sFlt1, VEGF, sEng)

Los estudios realizados con sFlt1 en primer trimestre muestran resultados dispares y la amplia superposición entre los valores encontrados en los casos de PE y en las gestaciones no afectas permite concluir que este marcador carece de interés en el primer trimestre¹⁹⁵.

Respecto al VEGF los estudios son mucho más limitados que los realizados sobre otros factores angiogénicos. Esto se debe a que sus concentraciones circulantes son muy bajas y los inmunoensayos necesarios para su detección muy laboriosos e inestables. No existen estudios que permitan atestiguar su valor predictivo en el primer trimestre ni tampoco se trata de un marcador prometedor, dada la dificultad actual para su medición.

Sobre la sEng existen pocos estudios realizados en el primer trimestre. Según estos, su mayor utilidad reside en la valoración de sus variaciones entre el primer y el segundo trimestre y en su comparación con otros factores reguladores de la angiogénesis^{214;215}.

1.6.8.4 Pentraxin 3 (PTX3)

La PTX3 es una proteína ubícua, cuya síntesis responde a estímulos inflamatorios y que pertenece a la misma familia que la PCR. Los tejidos en proceso de necrosis sobreexpresan PTX3, tal como ocurre en el trofoblasto de aquellas gestantes destinadas a desarrollar una PE²¹⁶. Existen dos pequeños estudios realizados en primer trimestre que ponen de manifiesto que los niveles de PTX3 se encuentran aumentados entre 6 y 9 veces en aquellas gestantes

destinadas a padecer PE^{217;218}. Otro estudio de mayor tamaño publicado por el grupo de Nicolaides limita la utilidad de la PTX3 a la predicción de la PE precoz, siendo sus resultados ligeramente inferiores a los obtenidos con el Doppler AUt en primer trimestre²¹⁹.

1.6.8.5 ADN fetal circulante

Varios estudios han demostrado que los niveles circulatorios maternos de ADN fetal libre de células aumentan entre 2 y 15 veces en las gestantes afectas de PE respecto a las gestantes normotensas, incluso antes del establecimiento clínico del trastorno²¹⁶. Se ha postulado que el origen de este exceso de ADN fetal circulante se deba a la liberación de fragmentos de STB apoptótico que contienen restos de ADN fetal hacia la circulación materna. Solamente existe un estudio realizado en el primer trimestre por el grupo de Nicolaides, en el cual demuestran que el incremento del ADN fetal circulante ya es patente desde estas etapas precoces en aquellas mujeres que posteriormente padecen una PE precoz, pero no en las que evolucionan hacia una PE tardía. Sin embargo, este método de detección presenta tres limitaciones importantes. La primera es su difícil disponibilidad, ya que son necesarias técnicas refinadas de laboratorio para medir el bajo número de copias de ADN fetal libre circulante en sangre materna durante el primer trimestre. En segundo lugar, la pobre reproductibilidad de este método, ya que la variabilidad intraensayo llega a ser superior al 15% en más de una tercera parte de los casos. En tercer lugar, hasta el momento solamente se han desarrollado técnicas fiables para detectar ADN fetal libre de fetos varones mediante secuencias marcadas correspondientes a genes del cromosoma Y, mientras que el ADN de los fetos de sexo femenino puede confundirse con el materno²²⁰.

II Hipótesis

Dado que:

- 1) Las gestantes con factores de alto riesgo para desarrollar PE son las más frecuentemente afectadas por las formas más severas de este trastorno y, por tanto, las que acumulan una mayor probabilidad de sufrir una evolución materna y/o fetal adversa.
- 2) Sin embargo, la presencia de factores de alto riesgo no es un buen método de cribado, ya que la mayoría de estas gestantes no van a padecer una PE.
- 3) Las alteraciones fisiopatológicas que conducen al desarrollo de la PE -al menos en sus formas más severas- parecen establecerse al inicio del embarazo.
- 4) Se conocen varios factores de riesgo y diversos marcadores -tanto bioquímicos como ecográficos- obtenidos en el primer trimestre del embarazo asociados con la subsiguiente aparición de PE.
- 5) Existe evidencia de que el empleo de medidas preventivas (como los antiagregantes en dosis bajas) desde etapas iniciales del embarazo en grupos seleccionados por su alto riesgo de desarrollar PE resulta la forma más eficiente de prevenir su aparición y disminuir sus complicaciones.

Se postula la posibilidad de establecer un método de cribado en el primer trimestre de la gestación para la predicción de la PE en gestantes con factores de alto riesgo *a priori*, asociando marcadores de riesgo, con el fin de seleccionar un grupo de gestantes con alto riesgo de desarrollar PE que puedan beneficiarse en mayor medida de acciones preventivas.

III Objetivos

- Principal:

Desarrollar una prueba de cribado del primer trimestre para predecir la PE -especialmente sus formas severas y precoces- y conocer su exactitud diagnóstica en un grupo de gestantes de alto riesgo *a priori* para el desarrollo de este síndrome.

- Secundarios:

- 1) Determinar cuáles son las combinaciones de marcadores más eficientes para la predicción de PE en el primer trimestre en gestantes de alto riesgo.
- 2) Estudiar si la aplicación del cribado precoz de PE en gestantes de alto riesgo puede presentar diferencias respecto a los resultados obtenidos hasta el momento en población general.
- 3) Realizar una valoración de la evolución en las resistencias en las AUt en gestantes de alto riesgo desde el primer trimestre hasta el segundo trimestre, es decir, durante la segunda oleada trofoblástica, para conocer su valor predictivo de la PE y cómo puede influir en ella el consumo de aspirina en baja dosis durante este periodo.
- 4) Conocer la relación de dependencia entre los distintos marcadores de PE en el primer trimestre.
- 5) Establecer, si es posible, la relación entre el riesgo de PE basado en el cribado y el riesgo de aparición de otros eventos adversos tales como: CIR, parto pretérmino, *abruptio placentae*, síndrome de HELLP y resultados neonatales.

IV Métodos

Se ha realizado un estudio de observación analítico para valorar la utilidad del cribado precoz para la PE en gestaciones de alto riesgo, siguiendo un diseño de cohortes, longitudinal y prospectivo.

La investigación ha sido llevada a cabo en la Unidad de Medicina Fetal y en la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital 12 de Octubre, con la colaboración del Servicio de Bioquímica del mismo hospital, durante el periodo comprendido entre noviembre de 2005 y noviembre de 2009. Su proyecto ha recibido la aprobación del Comité de Ética del hospital (Anexo 1) y se le ha otorgado una ayuda oficial para su realización mediante la concesión de una beca (PI-07-0538) del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), perteneciente al Instituto de Investigación Carlos III del Ministerio Español de Ciencia e Innovación.

IV.1 Población de estudio

El Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid es un hospital terciario que atiende a una amplia población del sur madrileño de gran diversidad étnica y socioeconómica en la que existe una elevada proporción de población inmigrante, procedente en su mayoría de Sudamérica, Marruecos, Europa del este y China. Según la memoria de actividad del año 2007, da servicio como hospital de referencia para consultas a un total de 1.013.789 personas. Las consultas de la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico prestan atención a todas aquellas gestantes derivadas desde los Centros de Especialidades e incluso desde otras Áreas de Salud por presentar algún factor de alto riesgo para la gestación, siguiendo los criterios de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) en su “protocolo 2” (disponible en: www.prosego.com/docs/protocolos). El 97% de las gestantes que acuden a estas consultas dan a luz en la Maternidad del Hospital “12 de Octubre”.

Fueron elegibles para entrar en el estudio todas aquellas gestantes que acudieron a las consultas de Alto Riesgo Obstétrico durante el periodo de investigación y que cumplían con los criterios de inclusión que a continuación se especifican.

IV.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron aquellas gestantes de alto riesgo para desarrollar PE con embarazos únicos, mayores de 16 años y que accedieron a participar en el presente estudio por medio de la firma de un consentimiento informado escrito, antes de la extracción sanguínea y la exploración ecográfica del primer trimestre. Dicho consentimiento informado comprendía la autorización para la obtención de muestras sanguíneas, su almacenamiento y su posterior análisis para la determinación de sustancias que pudieran estar relacionadas con la predicción de la PE (Anexo 2).

Se consideraron gestantes de alto riesgo para desarrollar PE aquellas que cumplían en el momento de la inclusión en el estudio al menos uno de los siguientes criterios:

- PE en algún embarazo previo
- Hipertensión crónica, cuyo diagnóstico requirió el uso documentado de tratamiento antihipertensivo antes de la gestación o la constatación de una tensión arterial $\geq 140/90$ mmHg en al menos dos ocasiones separadas por más de 4 horas antes de la semana 20 de gestación, tras excluir la existencia de hipertensión de “bata blanca” (cifras de tensión arterial ambulatoria $< 130/85$ mmHg)
- Diabetes mellitus pregestacional, definida como el uso de antidiabéticos orales y/o insulina antes de la concepción
- Obesidad mórbida, definida como la presencia de un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² antes de la inclusión en el estudio

-
- Enfermedad renal crónica -incluido el trasplante de riñón- documentada en su historial clínico.
 - Hiperlipidemia documentada en su historial clínico
 - Enfermedad autoinmune con posible afectación vascular (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, vasculitis) documentada en su historial clínico
 - Trombofilia congénita o adquirida documentada en su historial clínico
 - Crecimiento intrauterino restringido por insuficiencia placentaria en alguna gestación previa, documentado en su historial clínico
 - *Abruptio placentae* en alguna gestación previa, documentado en su historial clínico
 - Abortos de repetición, definidos como la existencia de ≥ 2 abortos espontáneos previos con constatación anatomopatológica

Se excluyeron las gestaciones múltiples, las interrumpidas antes de la semana 20 de gestación y las portadoras de anomalías cromosómicas y/o malformaciones mayores.

IV.3 Reclutamiento, seguimiento y recogida de información

Se ha realizado un seguimiento uniforme para todos los miembros de la cohorte en las diferentes etapas que a continuación se detallan.

Los antecedentes maternos fueron recogidos en una historia clínica informatizada en Access 2003 (Microsoft® Co., Washington, USA) durante la primera visita a la consulta de Alto Riesgo Obstétrico. Aquellos datos que no se recogen sistemáticamente en esta base de datos, tales como los antecedentes familiares de PE y el origen racial, fueron interrogados

posteriormente durante la visita al cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre o, en último caso, mediante contacto telefónico.

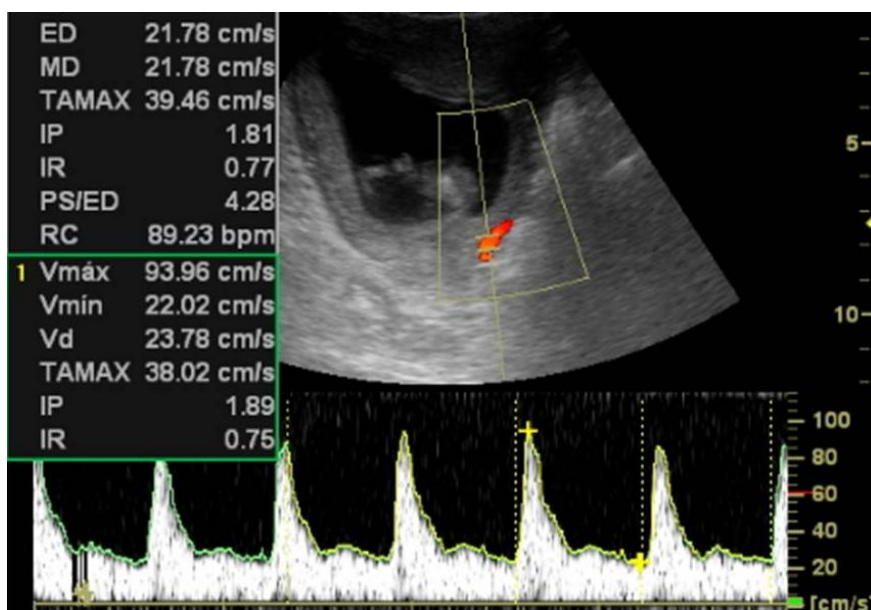
A todas las mujeres reclutadas para el estudio se les ofreció un cribado del primer trimestre para la detección de cromosomopatías consistente en la determinación bioquímica en suero materno de la PAPP-A y la β -hCG libre entre las 9+0 y 13+6 semanas de gestación y en la medición ecográfica del espesor de la translucencia nucal (TN) fetal entre las 11+0 y 13+6 semanas según la técnica descrita por Nicolaides (disponible en: www.fetalmedicine.com): corte sagital medio, feto en posición neutra, visión a pantalla completa de cabeza y tórax, colocación de los callipers “on-to-on”.

La extracción sanguínea necesaria para el cribado de cromosomopatías se aprovechó para obtener entre 3 y 4 mL adicionales de suero con los que realizar las determinaciones de marcadores precoces de la PE. En ningún caso se realizaron más venopunciones de las rutinarias con el fin de obtener muestras para este estudio.

La exploración ecográfica también sirvió para medir la longitud cráneo-raquis (LCR) fetal, que debía estar comprendida entre 45 y 84 mm para considerar válida la ecografía del primer trimestre. Asimismo, la LCR se utilizó para calcular la edad gestacional²²¹. Adicionalmente se realizó un estudio Doppler de las resistencias en las AUt. Para ello, con la paciente en decúbito supino se situó la sonda abdominal en la región hipogástrica siguiendo un eje cráneo-caudal para conseguir un plano sagital medio del útero. Desde esta posición se realizó un ligero movimiento lateral y se utilizó el mapa Doppler color para identificar cada arteria uterina en su trayecto a lo largo del canto uterino a nivel del orificio cervical interno. Las mediciones fueron tomadas en el lugar en el cual la arteria uterina comienza su ascenso hacia el cuerpo uterino y antes de ramificarse para dar lugar a las arterias arcuatas. Para ello se empleó el Doppler pulsado, situando la muestra sobre el espesor completo del vaso. Se tomó

la precaución de que el ángulo de insonación fuese menor de 50° y solamente se midieron las resistencias tras obtener la OVF bien definida en al menos tres ciclos consecutivos (figura 17). Sobre las OVF obtenidas se calcularon los índices de pulsatilidad (IP) y de resistencia (IR) de ambas AUt y se identificó la presencia o ausencia de incisura protodiastólica o “notch”, definido como un descenso en la OVF al comienzo de la diástole, situado bajo el pico de velocidad diastólica y presente en la mayoría de las OVF. Por último, se determinó el lado de predominio placentario (derecho, izquierdo o sin predominio) según el criterio del ecografista.

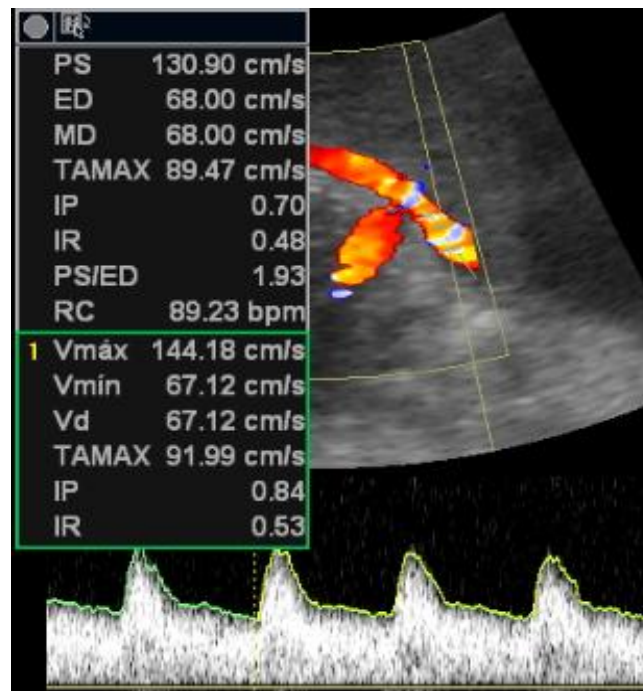
Figura 17. Identificación de la onda de velocidad de flujo en una arteria uterina (AUt) durante la exploración del primer trimestre ($11 + 0 - 13 + 6$ semanas) mediante abordaje transabdominal. Obsérvese la insonación de la AUt izquierda en el inicio de su trayecto ascendente por el canto uterino, a nivel del orificio cervical interno.



Durante la exploración ecográfica del segundo trimestre, llevada a cabo entre las $19+0 - 22+0$ semanas para el estudio morfológico fetal, siempre que fue posible se volvió a realizar una valoración del predominio placentario y un estudio Doppler de las AUt. Para identificar las AUt en esta edad gestacional se situó la sonda de forma oblicua en la pelvis para

identificar mediante el Doppler color el cruce aparente de cada arteria uterina con la arteria iliaca externa ipsilateral (figura 18).

Figura 18. Identificación de la onda de velocidad de flujo en una arteria uterina (AUt) durante la exploración del segundo trimestre (19 + 0 – 22 + 0 semanas) mediante abordaje transabdominal. Obsérvese la insonación de la AUt derecha tras sobrepasar su cruce aparente con la arteria iliaca externa, que lleva un trayecto perpendicular.



Todas las exploraciones ecográficas fueron realizadas por obstetras expertos en diagnóstico prenatal por vía transabdominal con sonda convex (3,5-5 MHz) y equipos de alta calidad (Siemens Antares, Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, EE.UU; Voluson E8, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU; Logic 5 Pro, GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, EE.UU).

Todas las mujeres fueron seguidas en las consultas de Alto Riesgo Obstétrico. Los tocólogos responsables de estas consultas conocían el protocolo seguido para este estudio y mantuvieron un contacto cercano con el autor principal de la investigación con el objeto de recoger, prospectivamente y de forma acorde a la metodología del estudio, los datos más

importantes para poder estudiar la evolución las gestantes. Así, se midió la tensión arterial durante la primera visita utilizando un esfigmomanómetro manual, con la paciente sentada y realizando la lectura de la TAD en el momento de la desaparición del ruido (Korotkoff 5). Mediante la misma técnica se midió la tensión arterial en cada visita a partir de la semana 20. Cuando se obtuvo una medición con TAS ≥ 140 mmHg ó una TAD ≥ 90 mmHg se procuró, en primer lugar, su comprobación mediante otra toma separada en el tiempo al menos 4 horas (realizada de forma ambulatoria en aquellos casos en los que no se requirió el ingreso hospitalario) y, en segundo lugar, la obtención de muestras de orina para la medición de la proteinuria en tira de orina y/o en orina de 24 horas.

El empleo preventivo de aspirina (AAS) en baja dosis se dejó al criterio de los tocólogos responsables del seguimiento del embarazo. Por consenso acordado por la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico, se administran 100 mg / día de AAS entre las semanas 11 y 35 a aquellas mujeres que hayan padecido una PE previa o sufran una enfermedad trombofílica. Cuando existen varios factores predisponentes diferentes a los expuestos, se valora individualmente la decisión de indicar AAS en baja dosis. Para el presente estudio se analizó el uso de AAS, pero en ningún caso su indicación se vio influida por los resultados obtenidos con los marcadores de PE.

Los datos de seguimiento fueron introducidos en la historia clínica informatizada y los resultados analíticos en el sistema de intranet del hospital. Los informes de las exploraciones ecográficas, los ingresos hospitalarios, el parto, el alta de reanimación obstétrica y el alta hospitalaria se realizaron mediante el soporte informático HP-Doctor (Hewlett-Packard Company, CA, EE.UU). Aquella información relevante que no pudo obtenerse a partir de las bases de datos informatizadas se recuperó siempre que fue posible a través de las historias clínicas o de entrevistas telefónicas con las mujeres incluidas en el estudio.

Se excluyeron del análisis final 14 gestaciones (7%) en las que no se pudo obtener información sobre los resultados maternos y perinatales.

IV.4 Análisis de las muestras

Las muestras de sangre periférica procedentes de las participantes en el estudio fueron obtenidas dentro del período empleado para la realización del cribado combinado de cromosopatías del primer trimestre, entre las semanas 9+0 y 13+6.

Desde el inicio del estudio se recogieron los resultados de diferentes determinaciones séricas rutinarias que se han mostrado de utilidad como marcadores precoces de PE:

- **PAPP-A:** sus niveles séricos se determinaron mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en fase sólida con el analizador Immulite® 2000 (Diagnostic Products Corp., Los Ángeles, CA, EE.UU).
- **Proteína C reactiva:** sus niveles séricos se determinaron mediante una reacción inmunoturbidimétrica potenciada por partículas, con el sistema analizador COBAS C® (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).
- **Triglicéridos y ácido úrico:** sus niveles séricos se determinaron mediante sendas reacciones colorimétricas medidas fotométricamente con el analizador COBAS C® (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

Desde marzo de 2007, parte de la muestra sanguínea de cada gestante fue conservada para así permitir su posterior análisis. Dentro de las tres horas siguientes a su obtención las muestras fueron centrifugadas durante 10 minutos a 4000 rpm, alicuotadas en al menos dos alícuotas de > 1mL de suero y almacenadas en un congelador a -80°C. El tiempo de almacenamiento previo al análisis fue variable, pero en todos los casos inferior a 2,5 años. El posterior análisis de las muestras séricas para la medición de los diferentes marcadores no

rutinarios se realizó sobre alícuotas que no hubiesen sido previamente descongeladas. Los marcadores de PE seleccionados para su análisis diferido fueron:

- **Inhibina A:** sus concentraciones séricas se determinaron mediante una técnica de inmunoensayo enzimático cuantitativo (ELISA) de tipo “sándwich” en dos pasos, utilizando el inmunoensayo DSL-10-28100 inhibin A (Diagnostic systems laboratories, Inc. Webster, Texas, EE.UU). El límite de detección del ensayo fue de 1,0 pg/mL. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron de 6,8 % y 11,2 %, respectivamente.
- **PIGF:** sus concentraciones séricas fueron determinadas mediante un inmunoensayo enzimático en sandwich basado en tecnología electroquimioluminiscente que emplea dos anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra PIGF (Elecsys PIGF, human PIGF), utilizando la plataforma automatizada COBAS C® (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). El límite de detección del ensayo fue de 3 pg/mL. Los coeficientes de variación intra- e interensayo fueron de 3,2% y 4,5%, respectivamente.

Tanto las muestras de control como las muestras objeto de estudio fueron medidas por duplicado para cada marcador. En aquellos casos en los que el coeficiente de variación de los duplicados excedió del 15% se reanalizaron las muestras.

IV.5 Enmascaramiento

Los resultados de las pruebas adicionales de cribado de la PE no fueron revelados a los tocólogos, ni tampoco estos estuvieron implicados en la realización de las exploraciones ecográficas. Asimismo, se procuró que los ecografistas que realizaron el estudio Doppler de las AUt no estuvieran advertidos previamente de los antecedentes de riesgo de las gestantes.

Tampoco conocían dichos antecedentes quienes realizaron las mediciones en sangre de los marcadores bioquímicos.

IV.6 Valoración de los eventos

La existencia de PE e hipertensión gestacional se definieron según las guías de la NHBPEP¹². Según estos criterios, para diagnosticar una *hipertensión gestacional* se requiere la nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación de al menos dos mediciones de TAS ≥ 140 y/o TAD ≥ 90 separadas por cuatro horas en una gestante previamente normotensa. La PE se define como la coexistencia de hipertensión gestacional y proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas o $\geq 1+$ en el análisis mediante tira de orina.

La *PE injertada* fue diagnosticada según los criterios del NHBPEP cuando: (1) se objetivó una proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas de nueva aparición a partir de la semana 20 en una gestante con hipertensión crónica o, (2) apareció un incremento repentino de la tensión arterial en una gestante con alguna enfermedad renal que le provocase una proteinuria significativa antes de la semana 20 o, (3) la gestante desarrolló nuevos signos y/o síntomas asociados con PE severa sobre una enfermedad hipertensiva o renal previa, y (4) se excluyeron apropiadamente otros trastornos que pudieran justificar los signos y síntomas de nueva aparición.

Siguiendo recientes recomendaciones^{84;85}, se distinguió entre *PE tardía* y *precoz* en función de la edad gestacional en el momento del parto, considerando PE precoz cuando la edad gestacional al nacimiento en un caso de PE fue ≤ 34 semanas, y PE tardía cuando fue > 34 semanas.

La *PE severa* se definió según los criterios de la NHBPEP por la aparición de alguno de los siguientes criterios: TAS ≥ 160 mmHg ó TAD ≥ 110 mmHg en dos o más ocasiones consecutivas separadas por 6 horas mientras la paciente se encuentra en reposo en cama,

proteinuria >2g/24 horas, aumento de GOT (> 40 U/L) o GPT (> 55 U/L), aumento de la LDH (> 600 U/L), demostración de anemia hemolítica microangiopática, aumento de creatinina sérica > 1 mg/dL, oliguria (<30 mL/h ó <400mL/24h), trombocitopenia (<100.000/mm³), cefalea persistente, escotomas o visión borrosa, eclampsia, dolor epigástrico, ascitis y edema pulmonar.

El *síndrome de HELLP* se definió, según los criterios de Sibai, por la presencia de todos los siguientes hallazgos: hemólisis (bilirrubina \geq 1,2 mg/dL, LDH \geq 600 UI, o diagnóstico por frotis de sangre periférica), elevación de transaminasas (AST sérica \geq 70UI/L) y recuento plaquetario < 100.000/mm³ ²²². Puesto que en pacientes con un seguimiento estrecho como las de este estudio no siempre se llega a desarrollar un síndrome de HELLP completo antes de la finalización del embarazo, también se incluyeron para el análisis dentro del síndrome de HELLP a aquellas mujeres que padecieron un síndrome de HELLP incompleto, definido por la presencia de dos de los tres criterios diagnósticos.

El *abruptio placentae* se definió como el desprendimiento placentario de su lugar de implantación uterina antes de que se completase la segunda fase del parto con la expulsión fetal. Se objetivó mediante la demostración de un hematoma retroplacentario organizado ocupando al menos el 20% de la zona de inserción.

El *feto pequeño para la edad gestacional* (PEG) se definió como aquel con un peso menor del 10º percentil al nacimiento, según las tablas de referencia de nuestra población ajustadas por el sexo del recién nacido y la edad gestacional²²³.

El *crecimiento intrauterino restringido* (CIR) de probable causa placentaria fue diagnosticado cuando se demostró, mediante un estudio Doppler en cordón libre, un aumento de las resistencias de las arterias umbilicales definido como un IP > percentil 95 para la edad gestacional²²⁴.

La *muerte perinatal* incluyó desde las muertes intrauterinas ocurridas a partir de la viabilidad fetal hasta las muertes sucedidas en la primera semana tras el parto.

Todas las mujeres incluidas en el análisis final se clasificaron en función de la aparición de alguno de estos eventos. La forma principal de clasificación fue la constituida por los tres grupos excluyentes entre sí que formaron las mujeres no afectas de PE, las afectas de PE tardía y las afectas de PE precoz.

IV.7 Análisis estadístico

Se realizó un cálculo previo del tamaño muestral - incluido en la memoria del proyecto de esta investigación - basándose en la fórmula de Peduzzi, Kemper y Feinstein²²⁵, y en los resultados de estudios previos. Así, para demostrar la utilidad del cribado se estimaron necesarios entre 15 y 20 casos de PE. Dado que la incidencia de PE en gestantes de alto riesgo es del 10 - 20%, se obtuvo un tamaño muestral mínimo de 180 sujetos, tras añadir un 20% de “n” adicional de seguridad en previsión de posibles pérdidas.

Los valores de los diversos marcadores de PE estudiados se expresaron en múltiplos de la mediana (MoM). Para calcular los MoM ajustados de cada marcador para las principales variables, se optó por una de las siguientes estrategias:

En el caso de la PAPP-A, sus valores se expresaron en MoM ajustados por la edad gestacional calculada en función de la LCR, edad materna, IMC, raza, hábito tabáquico, antecedente de diabetes mellitus y método de concepción, utilizando el programa PRISCA Prenatal Diagnosis (Typolog Software Ltd. & Co KG, Tornesch, Alemania), cuyas fórmulas se han adaptado previamente a la población de referencia del Hospital “12 de Octubre”.

En los casos de la tensión arterial media en el primer trimestre, el IP medio en las arterias uterinas en primer trimestre (IPm-AUt), la inhibina A y la PP13 se utilizaron las fórmulas previamente descritas para el cálculo de sus MoM que se resumen en la tabla 15.

Tabla 15. Fórmulas previamente publicadas que se han empleado para la conversión de los valores de marcadores de preeclampsia en múltiplos de la mediana (MoM) ajustados.

<i>Marcador</i>	<i>Fórmula para su conversión en MoM ajustados</i>
TAM ²²⁶	$\text{Log TAM esperada} = 1,859 + 0,001 \times \text{Edad materna (años)} - (0,005 \text{ si origen hispano, } 0,004 \text{ si raza negra, } 0 \text{ si raza blanca}) + 0,003 \times \text{IMC (kg/m}^2) - 0,007 \times (1 \text{ si fumadora, } 0 \text{ si no fumadora}) - 0,006 \times (1 \text{ si múltipara, } 0 \text{ si nulípara})$ $R^2 = 0,116, P < 0,0001$
IPm-AUt ¹⁸¹	$\text{Log IPm-AUt esperado} = 0,405 - 0,002 \times \text{LCR (mm)} - 0,001 \times \text{Edad materna (años)} + 0,027 \times (1 \text{ si raza negra, } 0 \text{ si otra raza}) - 0,002 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 0,022 \times (1 \text{ si PE previa, } 0 \text{ si no PE previa})$ $R^2 = 0,029, P < 0,001$
Inhibina A ¹⁹⁰	$\text{Log Inhibina A esperado} = 2,596 - 0,003 \times \text{Peso (kg)} + 0,127 \times (1 \text{ si raza negra, } 0 \text{ si otra raza})$ $R^2 = 0,078, P < 0,0001$
PP13 ²⁰⁹	$\text{Log PP13 esperado} = 2,089 - 0,214 \times (1 \text{ si fumadora, } 0 \text{ si no fumadora}) - 0,004 \times \text{Peso (kg)}$ $R^2 = 0,154, P < 0,0001$
$\text{Log (Marcador) en MoM} = \text{Log (Marcador) observado} - \text{Log (Marcador) esperado}$ $\text{Marcador en MoM} = 10^{\text{Log (Marcador) en MoM}}$	

TAM, tensión arterial media en primer trimestre; IMC, índice de masa corporal; IPm-UtA, índice de pulsatilidad medio en arterias uterinas en primer trimestre; PE, preeclampsia; PP13, proteína placentaria 13.

En el caso del IP medio en segundo trimestre, en estudios previos sus valores se han mostrado dependientes únicamente de la edad gestacional²²⁷, por lo que sus MoM se han calculado de acuerdo a los valores de referencia para la edad gestacional¹⁵⁴.

Para valorar la evolución de la OVF en las AUt entre el primer y el segundo trimestre, se ha utilizado la razón entre el IPm-AUt del segundo trimestre (IPm-AUt2T) en MoM y el del primer trimestre (IPm-AUt1T) en MoM, tal como se ha descrito previamente²²⁷.

En los casos de la PCR, el ácido úrico, los triglicéridos y el PIGF no existen métodos previamente descritos que sean aplicables para el cálculo de los MoM ajustados. Para su cálculo, en primer lugar se realizó una transformación logarítmica de los valores de cada uno de estos marcadores en las gestantes no afectas de PE para conseguir su adecuación a una curva gaussiana. Posteriormente se comprobó que se ajustasen a una distribución normal, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En segundo lugar, se llevó a cabo un análisis de regresión múltiple para determinar qué variables entre la edad gestacional, edad materna, IMC, raza, hábito tabáquico y método de concepción eran predictores significativos de los valores de estos marcadores. Por último, se aplicaron las fórmulas derivadas de este análisis para calcular los valores esperados en cada gestante y así poder expresar los valores observados como MoM ajustadas mediante la división entre el valor observado y el valor esperado.

Se estudió la distribución de los valores de los distintos marcadores en cada grupo de clasificación de interés, y se construyeron diagramas de caja para su representación gráfica. En estos diagramas la mediana fue representada mediante una línea continua horizontal gruesa y el rango intercuartílico (RIC) fue identificado mediante la amplitud de la caja. El rango quedó incluido entre las patillas que sobresalen en la parte superior e inferior de las cajas, y aquellos valores externos que excedieron 1,5 veces el RIC desde el percentil 25 ó 75 se representaron mediante puntos individuales.

Las comparaciones estadísticas de las variables independientes entre los diferentes grupos de clasificación se realizaron utilizando las pruebas paramétricas (Chi-cuadrado, prueba t de Student, ANOVA de una vía) o no paramétricas (test exacto de Fisher, U de Mann-Whitney, test de Kruskal-Wallis) correspondientes. Los valores de P se estimaron usando pruebas de dos colas. El nivel de significación se estableció para un valor de $P < 0,05$.

La relación lineal existente entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) o de Spearman, según correspondiese.

Se utilizaron las curvas de rendimiento diagnóstico (curvas ROC) para estimar los puntos de corte utilizados en el análisis de la validez de los diferentes parámetros y sus combinaciones como predictores de la PE. La sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos y la razón de verosimilitud se calcularon de acuerdo a estos puntos de corte. Las medidas de asociación se expresaron como riesgos relativos (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística para determinar qué combinaciones entre los marcadores empleados funcionan como predictores independientes de la aparición de PE tardía y PE precoz.

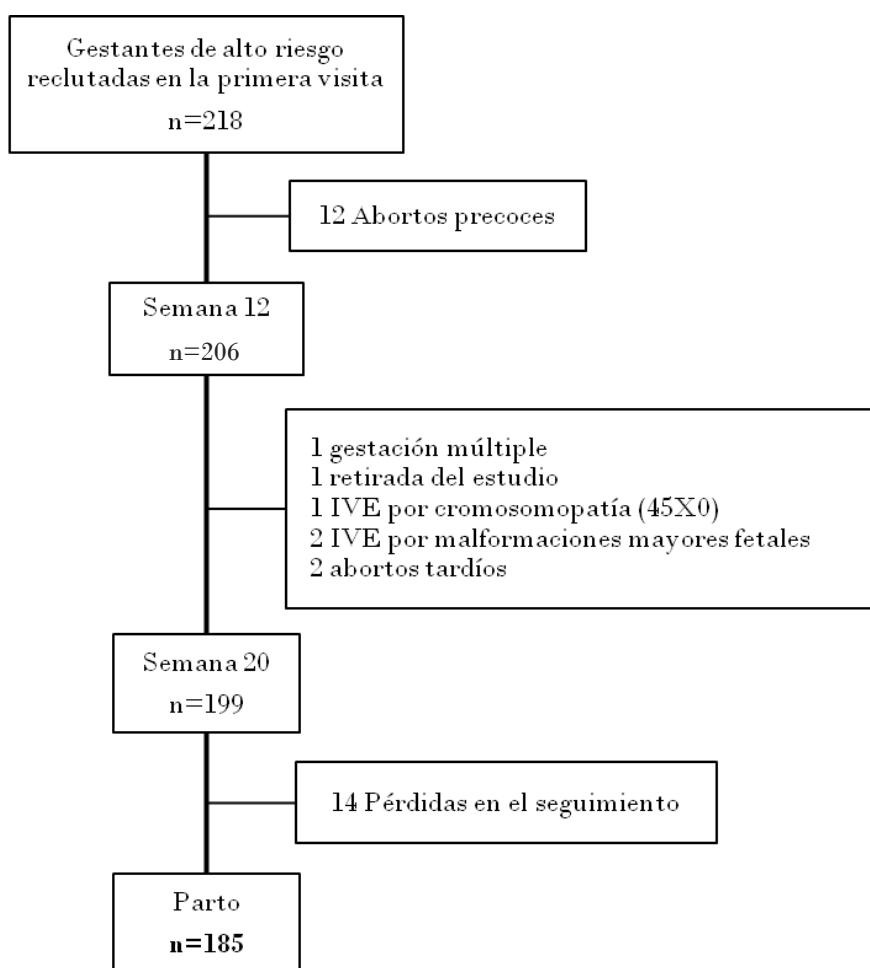
El análisis de los datos fue realizado con la versión 15.0 del paquete estadístico Statistical Packages for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU).

V Resultados

V.1 Análisis descriptivo

Se reclutó a un total de 218 gestantes durante el periodo de estudio. Se obtuvieron datos evolutivos completos en 185 de ellas. Las pérdidas correspondieron a las 32 mujeres restantes debido a los motivos que se especifican en la figura 19. No se observaron diferencias significativas entre el los sujetos perdidos y los que permanecieron en el estudio en cuanto a edad, paridad, raza ni factores de riesgo previos.

Figura 19. Diagrama de flujo de la población de estudio



IVE, interrupción voluntaria del embarazo

La incidencia de PE en la población de estudio resultante fue del 14,1% (26/185). La incidencia de PE tardía fue del 9,2% (17/185) y la de PE precoz del 4,9% (9/185). Hubo un

13,8% (22/159) de mujeres que desarrollaron hipertensión gestacional sin criterios de PE y un 7,3% (10/137) con recién nacidos PEG sin criterios de hipertensión gestacional ni PE.

Se produjeron dos casos de *abruptio placentae* (uno de ellos asociado a PE), y 6 muertes perinatales, en un caso asociada a PE precoz y CIR, en otro asociada a *abruptio placentae* sin PE y en los otros cuatro sin aparente relación con una causa placentaria. El 66,0% (122/185) de las gestantes de alto riesgo tuvieron un embarazo de evolución normal. En la

Tabla 16 se resumen las características demográficas de la población de estudio, comparando las gestantes no afectas de PE con aquellas que padecieron PE tardía y PE precoz. Entre las gestantes que padecieron PE, el IMC fue significativamente mayor, así como la TAM en primer trimestre y la frecuencia de antecedentes de PE previa y diabetes mellitus pregestacional. En la tabla 17 se muestran los resultados evolutivos maternos y neonatales.

No se registró ningún caso de muerte materna ni de eclampsia. Cumplieron criterios de PE severa el 17,6% (3/17) de las PE tardías y el 100% (9/9) de las PE precoces ($P < 0,001$). La media (DE) de días transcurridos desde el debut de la PE hasta el parto fue de 22,8 (26,4) en las PE tardías y 15,4 (21,3) precoces, respectivamente ($P = 0,48$). Ningún caso de PE tardía sufrió complicaciones que pusieran en riesgo a la madre o al feto, excepto un caso de HELLP incompleto que inició un trastorno de la coagulación en la 35+6 semana y que se recuperó inmediatamente tras el parto sin otras consecuencias. Entre las PE precoces, hubo un caso de CIR y muerte fetal intrauterina en la semana 24+2, sin afectación grave del estado físico materno. Otros dos recién nacidos obtuvieron un pH arterial $< 7,00$ en cordón umbilical. Dos mujeres sufrieron un síndrome de HELLP completo, en una de ellas complicado con un *abruptio placentae*.

Tabla 16. Características de las gestantes incluidas en el estudio en función de la aparición de una preeclampsia (PE) tardía o precoz.

<i>Característica</i>	<i>No afectas</i> <i>N=159</i>	<i>PE tardía</i> <i>N=17</i>	<i>PE precoz</i> <i>N=9</i>	<i>P</i>
Edad materna al inicio de la gestación [años, mediana (RIQ)]	33,6 (30,9-35,3)	34,1 (30,0-36,2)	33,8 (31,8-34,9)	0,834
Raza (%)				
Blanca	90,6	94,1	66,7	0,254
Negra	0,6	0,0	0,0	
Sudamericana	7,5	5,9	33,3	
Árabe	1,3	0,0	0,0	
Nuliparidad (%)	30,8	23,5	33,3	0,807
IMC pregestacional [kg/m ² , mediana (RIQ)]	24,6 (21,7-29,7)	28,9 (23,5-33,7)	25,2 (23,6-35,8)	0,026
Fumadora (%)	21,4	11,8	0,0	0,203
Tensión arterial [mmHg, mediana (RIQ)]				
Sistólica	110 (100-120)	120 (110-140)	120 (120-135)	0,001
Diastólica	70 (60-70)	70 (60-80)	85 (75-90)	
Antecedentes familiares de PE (%)	4,4	5,9	0,0	0,775
Aspirina durante la gestación (%)	35,8	47,1	55,6	0,353
Antecedentes personales (%)				
PE previa	12,6	29,4	44,4	0,01
Hipertensión crónica	16,4	29,4	44,4	0,057
Diabetes pregestacional	7,5	29,4	11,1	0,015
IMC pregestacional > 30 kg/m ²	24,5	29,4	44,4	0,392
Nefropatía	3,1	5,9	11,1	0,425
Enfermedad autoinmune	18,9	17,6	11,1	0,840
Trombofilia	15,1	11,8	11,1	0,892
Dislipemia	0,6	0,0	0,0	0,921
Abortos de repetición*	20,1	11,8	0,0	0,241
CIR previo	8,2	0,0	11,1	0,441
Abruptio previo	0,6	5,9	0,0	0,131
≥ 2 factores presentes	23,9	52,9	66,7	0,018

IMC, índice de masa corporal; RIQ, rango intercuartílico; *, dos o más abortos previos; CIR, crecimiento intrauterino restringido

La descripción completa de la evolución en los 26 casos de PE junto con los resultados obtenidos en los marcadores valorados se ofrece en las tablas 28 y 29.

Tabla 17. Características evolutivas de las gestaciones en función de la aparición de preeclampsia (PE) tardía o precoz.

<i>Característica</i>	<i>No afectas</i> <i>N=159</i>	<i>PE tardía</i> <i>N=17</i>	<i>PE precoz</i> <i>N=9</i>	<i>P</i>
EG en el parto [semanas, mediana (RIQ)]	39,0 (37,6 – 39,9)	37,3 (35,9 – 38,3)	33,0 (31,5 – 34,0)	<0,001
Peso neonatal [g, mediana (RIQ)]	3185 (2800 – 3488)	2950 (2745 – 3360)	1705 (1515 – 2150)	<0,001
Percentil peso neonatal [mediana (RIQ)]	55 (31 – 81)	87 (47 – 95)	26 (14 – 70)	0,058
Cesárea (%)	30,6	58,8	88,9	<0,001
pH arteria umbilical [mediana (RIQ)]	7,26 (7,22 – 7,30)	7,26 (7,18 – 7,34)	7,17 (6,90 – 7,25)	0,012
Parto ≤ 34 semanas (%)	5,0	0,0	100	<0,001
PEG (%)	8,2	17,6	33,2	0,031
<i>Abruptio placentae</i> (%)	0,6	0,0	11,1	0,011
Muerte perinatal (%)	3,1	0,0	11,1	0,545

EG, edad gestacional; RIQ, rango intercuartílico; PEG, feto pequeño para la edad gestacional

V.1.1 Características maternas

El IMC (kg/m²) al inicio de la gestación se obtuvo en el 100% (185/185) de las gestantes incluidas. La figura 20 muestra su distribución entre el grupo de gestantes no afectas de PE, el grupo de PE tardía y el de PE precoz. El percentil 90 en las gestaciones de curso normal fue de 33,9 kg/m².

La TAM en primer trimestre se obtuvo en el 98,9% (183/185) de las gestantes incluidas. La figura 21 muestra su distribución en MoM ajustados entre los grupos de gestantes no afectas de PE, PE tardía y PE precoz. Los valores medios (DE) absolutos encontrados en el grupo de no afectas, PE tardías y PE precoces fueron de 90,4 (11,7) mmHg, 97,6 (12,2) mmHg y 105,3 (13,0) mmHg, respectivamente ($P < 0,01$). Los valores medios en MoM ajustados en los mismos grupos fueron 0,98 MoM, 1,03 MoM y 1,12 MoM, respectivamente ($P < 0,001$). El percentil 90 en las gestaciones de curso normal fue de 1,12 MoM.

Figura 20. Diagrama de caja en el que se muestra la distribución del índice de masa corporal (IMC) al inicio de la gestación expresado en kg/m^2 , en el grupo de gestantes no afectas de PE, el de PE tardías y el de PE precoces.

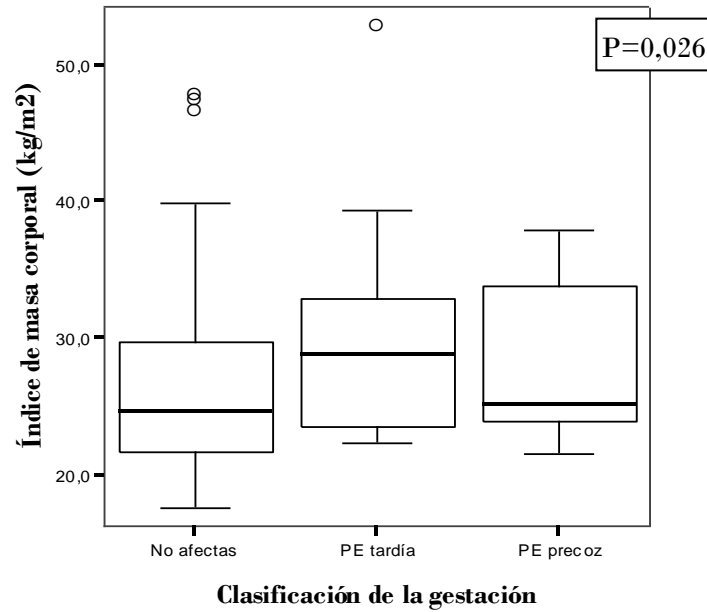
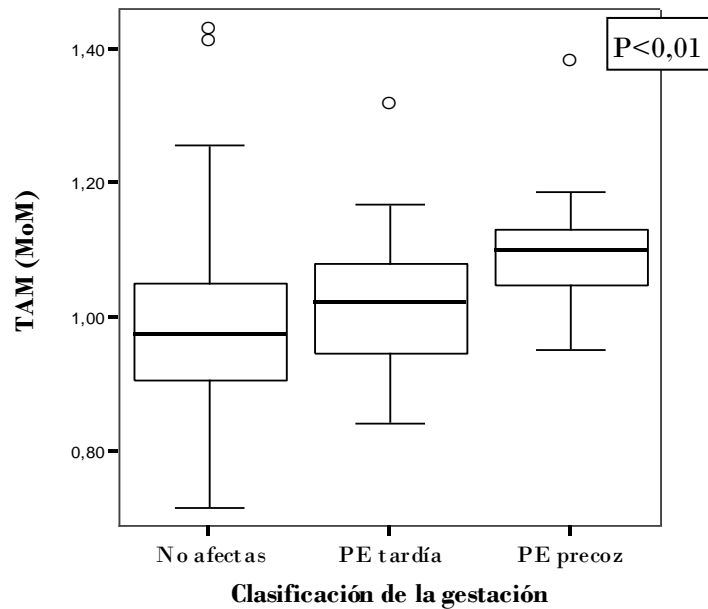


Figura 21. Diagrama de caja en el que se muestra la distribución de la tensión arterial media (TAM) en primer trimestre expresada en MoM ajustados, en el grupo de gestantes no afectas de PE, el de PE tardías y el de PE precoces.



V.1.2 Arterias uterinas

Se realizó un estudio Doppler de las AUt en primer trimestre en el 98,4 % (182/185) de las gestantes incluidas. Las mediciones pudieron realizarse con éxito por vía transabdominal, excepto en 3 casos (1,6%) - todas ellas mujeres con IMC ≥ 30 kg/m² - en que fue necesario recurrir a la vía transvaginal para la medición de una o ambas AUt. En las tablas 18 y 19 se describen los resultados obtenidos tras el estudio de los índices de resistencia en las AUt en las gestaciones de evolución normal, en función de la edad gestacional y la lateralización placentaria.

La figura 22 representa la frecuencia de notch bilateral según la semana de gestación. La prevalencia de “notch” bilateral, aunque disminuyó con la edad gestacional no lo hizo de forma significativa (P = 0,57).

Tabla 18. Valores expresados en media (DE) de los índices de pulsatilidad (IP) en las arterias uterinas en función de las distintas semanas de gestación que comprende la ecografía del primer trimestre y teniendo en cuenta la lateralización placentaria predominante. También se muestran los percentiles 10 y 90 para el IP medio. Se han incluido exclusivamente gestaciones de curso normal.

<i>EG</i> (semanas)	<i>IP menor</i>	<i>IP mayor</i>	<i>IP</i> <i>predominio</i>	<i>IP no</i> <i>predominio</i>	<i>IP medio</i>		
					<i>Media</i> (<i>DE</i>)	<i>P10</i>	<i>P90</i>
11+0 – 11+6 (n = 57)	1,41 (0,40)	1,85 (0,58)	1,60 (0,53)	1,68 (0,54)	1,63 (0,50)	0,95	2,40
12+0 – 12+6 (n= 51)	1,24 (0,41)	1,75 (0,55)	1,39 (0,49)	1,60 (0,53)	1,50 (0,43)	0,88	2,04
13+0 – 13+6 (n = 12)	1,15 (0,39)	1,57 (0,53)	1,29 (0,40)	1,44 (0,55)	1,36 (0,43)	0,76	1,94

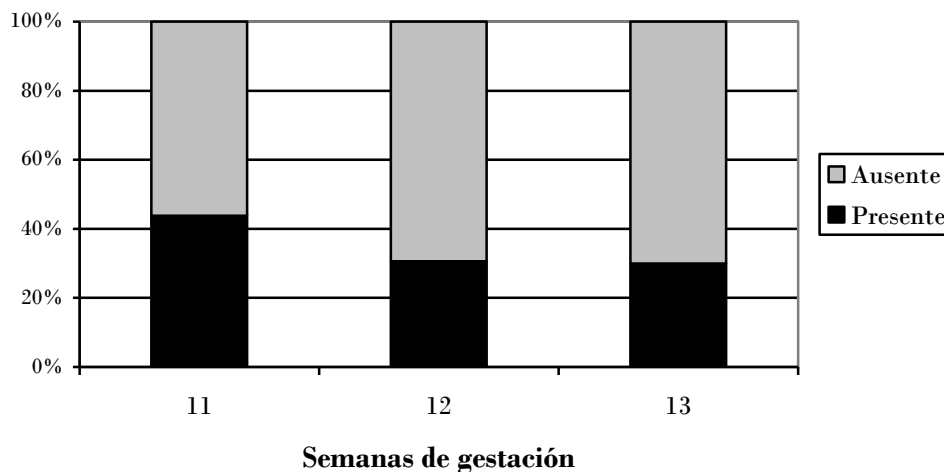
EG, edad gestacional; IP menor, índice de pulsatilidad de la arteria uterina con menor IP de las dos; IP mayor, índice de pulsatilidad de la arteria uterina con mayor IP de las dos; IP predominio, índice de pulsatilidad de la arteria uterina ipsilateral al predominio de la masa placentaria; IP no predominio, índice de pulsatilidad de la arteria uterina contralateral al predominio de la masa placentaria.

Tabla 19. Valores expresados en media (DE) de los índices de resistencia (IR) en las arterias uterinas en función de las distintas semanas de gestación que comprende la ecografía del primer trimestre y teniendo en cuenta la lateralización placentaria predominante. También se muestran los percentiles 10 y 90 para el IR medio. Se han incluido exclusivamente gestaciones de curso normal.

EG (semanas)	IR menor	IR mayor	IR predominio	IR no predominio	IR medio		
					Media (DE)	P10	P90
11+0 – 11+6 (n= 57)	0,66 (0,11)	0,75 (0,10)	0,70 (0,11)	0,72 (0,11)	0,71 (0,10)	0,57	0,84
12+0 – 12+6 (n= 51)	0,62 (0,11)	0,73 (0,10)	0,65 (0,11)	0,70 (0,11)	0,67 (0,10)	0,55	0,80
13+0 – 13+6 (n= 12)	0,60 (0,10)	0,70 (0,09)	0,64 (0,09)	0,67 (0,10)	0,65 (0,09)	0,51	0,75

EG, edad gestacional; IR menor, índice de resistencia de la arteria uterina con menor IR de las dos; IR mayor, índice de resistencia de la arteria uterina con mayor IR de las dos; IR predominio, índice de resistencia de la arteria uterina ipsilateral al predominio de la masa placentaria; IR no predominio, índice de resistencia de la arteria uterina contralateral al predominio de la masa placentaria.

Figura 22. Prevalencia del “notch” bilateral en las gestaciones de evolución normal durante la ecografía del primer trimestre.



Las figuras 23 y 24 muestran la dispersión de los valores del IP medio en las AUt (IPm-AUt) y del IR medio (IRm-AUt) y su correlación lineal inversa con la LCR: ($R^2 = 0,049$, $P = 0,015$) y ($R^2 = 0,041$, $P = 0,027$), respectivamente.

Figura 23. Diagrama de dispersión de los valores de los índices de pulsatilidad medios en las arterias uterinas (IPm-AUt) en función de la longitud cráneo-raquis (LCR), en las gestaciones con evolución normal. Se muestra la ecuación de la recta de regresión lineal simple entre IPm-AUt y LCR.

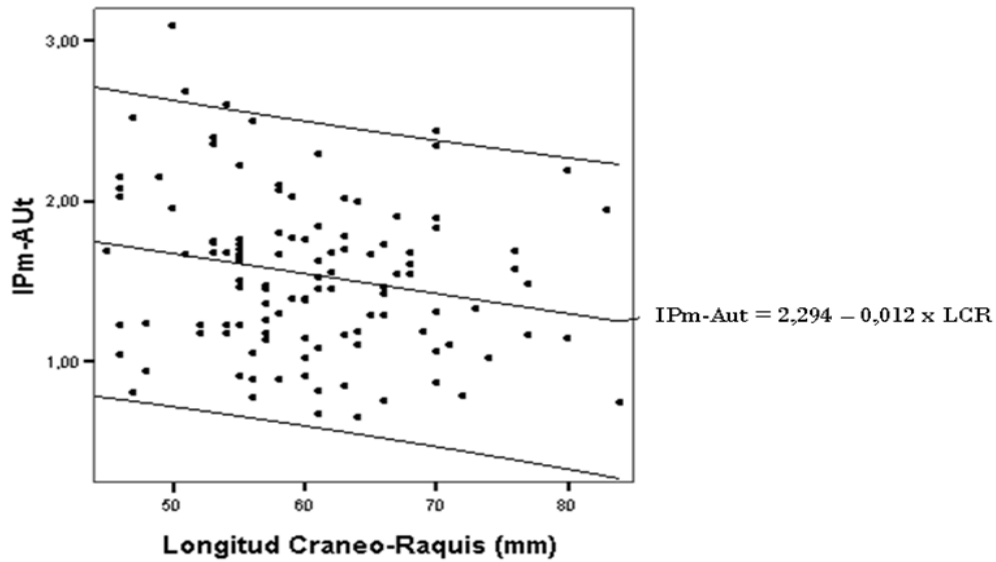
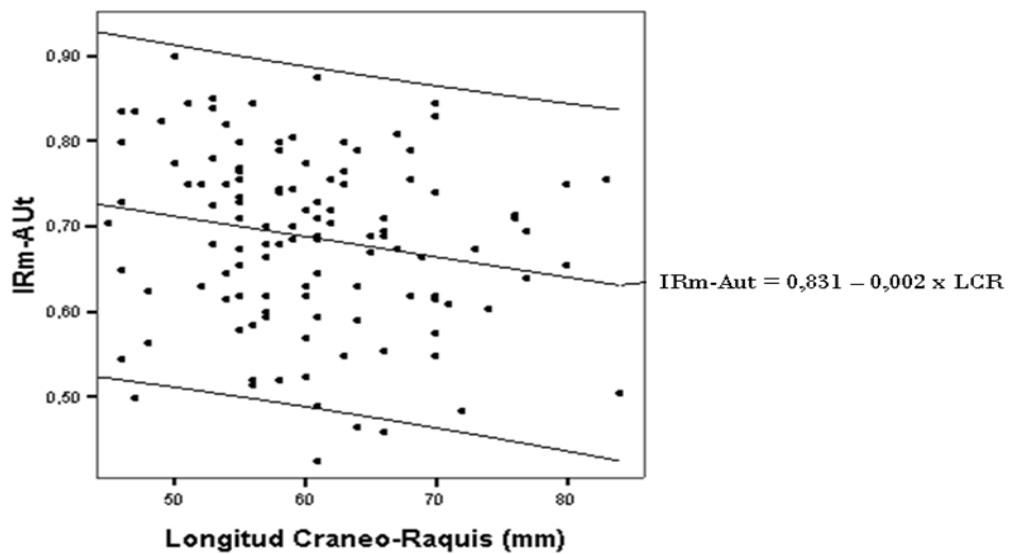
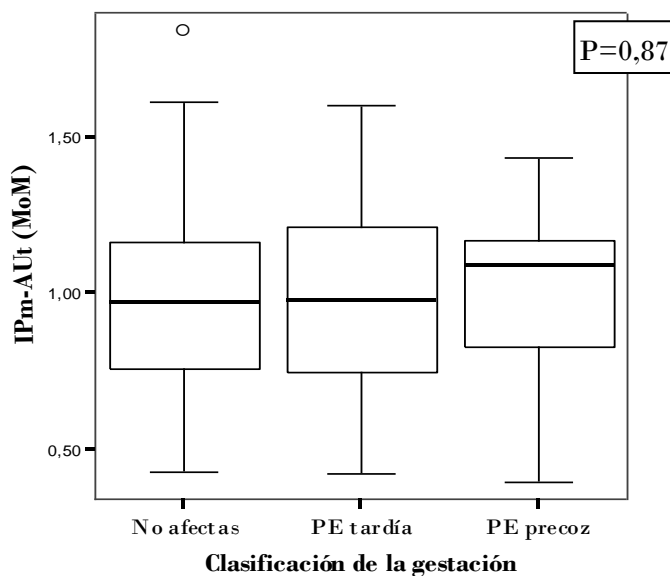


Figura 24. Diagrama de dispersión de los valores de los índices de resistencia medios en las arterias uterinas (IRm-AUt) en función de la longitud cráneo-raquis (LCR), en las gestaciones con evolución normal. Se muestra la ecuación de la recta de regresión lineal simple entre IRm-AUt y LCR.



Los valores medios (DE) absolutos del IPm-AUt en primer trimestre encontrados en el grupo de no afectas, PE tardías y PE precoces fueron de 1,55 (0,46), 1,57 (0,60) y 1,62 (0,55), respectivamente. Los valores medios en MoM ajustados en los mismos grupos fueron 0,97 MoM, 0,99 MoM y 1,02 MoM, respectivamente ($P = 0,87$). El percentil 90 en las gestaciones de curso normal fue de 1,37 MoM. La figura 25 muestra la distribución en MoM ajustados del IPm-AUt entre el grupo de gestantes no afectas de PE, el grupo de PE tardía y el de PE precoz.

Figura 25. Diagrama de caja en el que se muestra la distribución obtenida en primer trimestre para los índices de pulsatilidad medios en las arterias uterinas (IPm-AUt) expresados en MoM ajustados en el grupo de gestantes no afectas de preeclampsia (PE), el de PE tardías y el de PE precoces.



También se estudió la evolución de la OVF en las AUt desde el primer al segundo trimestre en los 123/185 (66,5%) casos en los que se llevó a cabo un estudio Doppler de las AUt en segundo trimestre. En todos ellos la medición se realizó por vía transabdominal.

En primer lugar, se expresan los resultados obtenidos con el estudio Doppler de las AUt en segundo trimestre en las gestaciones de curso normal, de forma similar a la descripción utilizada para el primer trimestre (tablas 20 y 21).

Tabla 20. Valores expresados en media (DE) de los índices de pulsatilidad (IP) en las arterias uterinas en función de las distintas semanas de gestación que comprende la ecografía del segundo trimestre y teniendo en cuenta la lateralización placentaria predominante. También se muestran los percentiles 10 y 90 para el IP medio. Se han incluido exclusivamente gestaciones de curso normal.

<i>EG (semanas)</i>	<i>IP menor</i>	<i>IP mayor</i>	<i>IP predominio</i>	<i>IP no predominio</i>	<i>IP medio</i>		
					<i>Media (DE)</i>	<i>P10</i>	<i>P90</i>
19+0 – 19+6 (n = 19)	0,71 (0,20)	1,04 (0,43)	0,77 (0,20)	1,03 (0,53)	0,87 (0,29)	0,57	1,47
20+0 – 20+6 (n= 26)	0,82 (0,25)	1,18 (0,37)	0,94 (0,31)	1,05 (0,34)	1,00 (0,28)	0,70	1,45
21+0 – 21+6 (n = 30)	0,72 (0,30)	0,99 (0,34)	0,83 (0,30)	0,89 (0,34)	0,86 (0,30)	0,54	1,38

EG, edad gestacional; IP menor, índice de pulsatilidad de la arteria uterina con menor IP de las dos; IP mayor, índice de pulsatilidad de la arteria uterina con mayor IP de las dos; IP predominio, índice de pulsatilidad de la arteria uterina ipsilateral al predominio de la masa placentaria; IP no predominio, índice de pulsatilidad de la arteria uterina contralateral al predominio de la masa placentaria.

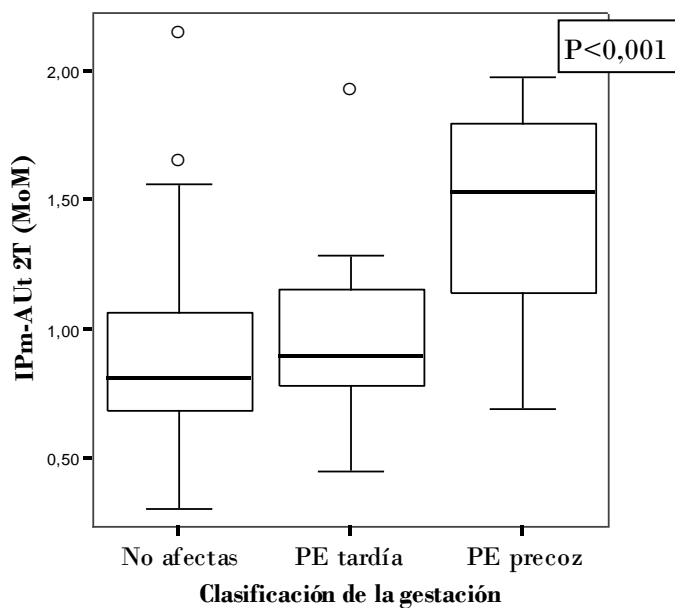
Tabla 21. Valores expresados en media (DE) de los índices de resistencia (IR) en las arterias uterinas en función de las distintas semanas de gestación que comprende la ecografía del segundo trimestre y teniendo en cuenta la lateralización placentaria predominante. También se muestran los percentiles 10 y 90 para el IR medio. Se han incluido exclusivamente gestaciones de curso normal.

<i>EG (semanas)</i>	<i>IR menor</i>	<i>IR mayor</i>	<i>IR predominio</i>	<i>IR no predominio</i>	<i>IR medio</i>		
					<i>Media (DE)</i>	<i>P10</i>	<i>P90</i>
19+0 – 19+6 (n= 19)	0,46 (0,10)	0,59 (0,12)	0,49 (0,07)	0,57 (0,16)	0,52 (0,10)	0,37	0,66
20+0 – 20+6 (n= 26)	0,51 (0,10)	0,64 (0,12)	0,55 (0,12)	0,59 (0,12)	0,58 (0,10)	0,46	0,73
21+0 – 22+0 (n=30)	0,47 (0,19)	0,56 (0,09)	0,51 (0,10)	0,54 (0,10)	0,52 (0,09)	0,43	0,69

EG, edad gestacional; IR menor, índice de resistencia de la arteria uterina con menor IR de las dos; IR mayor, índice de resistencia de la arteria uterina con mayor IR de las dos; IR predominio, índice de resistencia de la arteria uterina ipsilateral al predominio de la masa placentaria; IR no predominio, índice de resistencia de la arteria uterina contralateral al predominio de la masa placentaria.

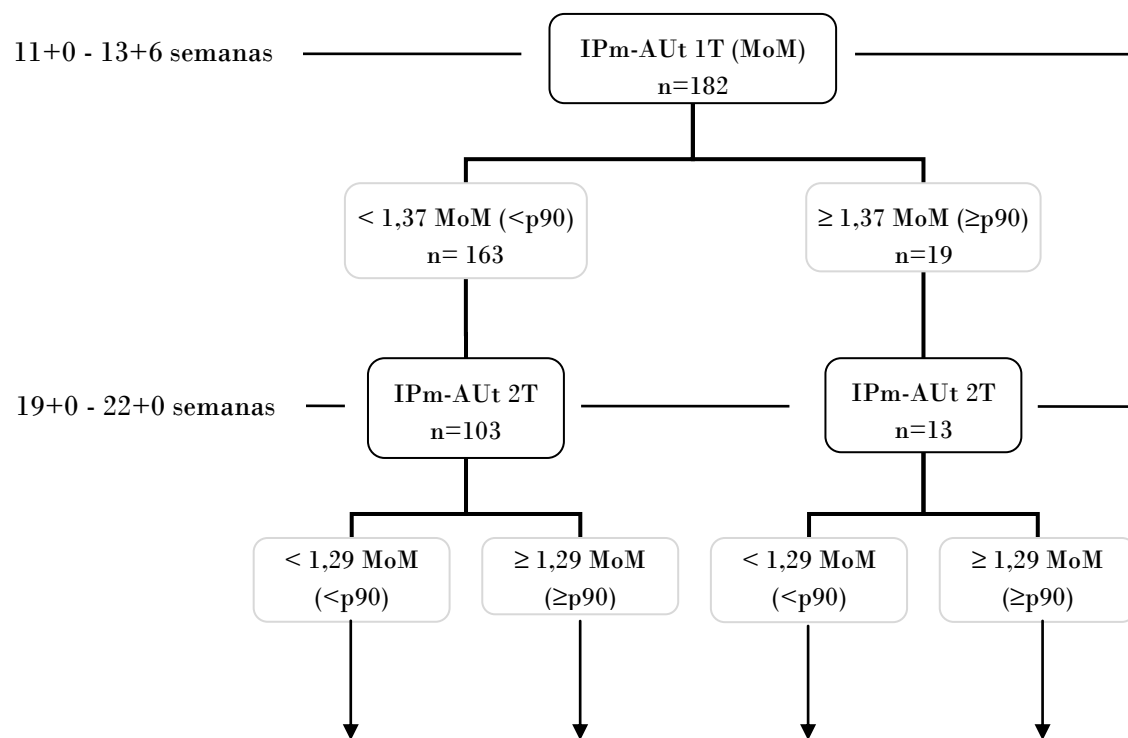
Los valores medios (DE) absolutos del IPm-AUt en segundo trimestre (IPm-AUt 2T) encontrados en el grupo de no afectas, PE tardías y PE precoces fueron de 0,96 (0,34), 1,02 (0,38) y 1,48 (0,57), respectivamente. Los valores medios en MoM ajustados en los mismos grupos fueron 0,89 MoM, 1,00 MoM y 1,44 MoM, respectivamente ($P < 0,001$). El percentil 90 en las gestaciones de curso normal fue de 1,29 MoM. La figura 26 muestra la distribución en MoM ajustados del IPm-AUt 2T entre el grupo de gestantes no afectas de PE, el grupo de PE tardía y el de PE precoz.

Figura 26. Diagrama de caja en el que se muestra la distribución obtenida en el segundo trimestre para los índices de pulsatilidad medios en las arterias uterinas (IPm-AUt 2T) expresados en MoM ajustados en el grupo de gestantes no afectas de preeclampsia (PE), el de PE tardías y el de PE precoces.



En la figura 27 se describen los resultados de las gestaciones con IPmAUt 1T mayor o igual al percentil 90 y menor al percentil 90 en función de la evolución de las resistencias en las AUt en segundo trimestre.

Figura 27. Diagrama de flujo que representa la evolución de las gestaciones hacia la aparición o no de preeclampsia en función de la elevación del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en el primer (11+0 - 13+6 semanas) y segundo trimestre (19+0 - 22+0)



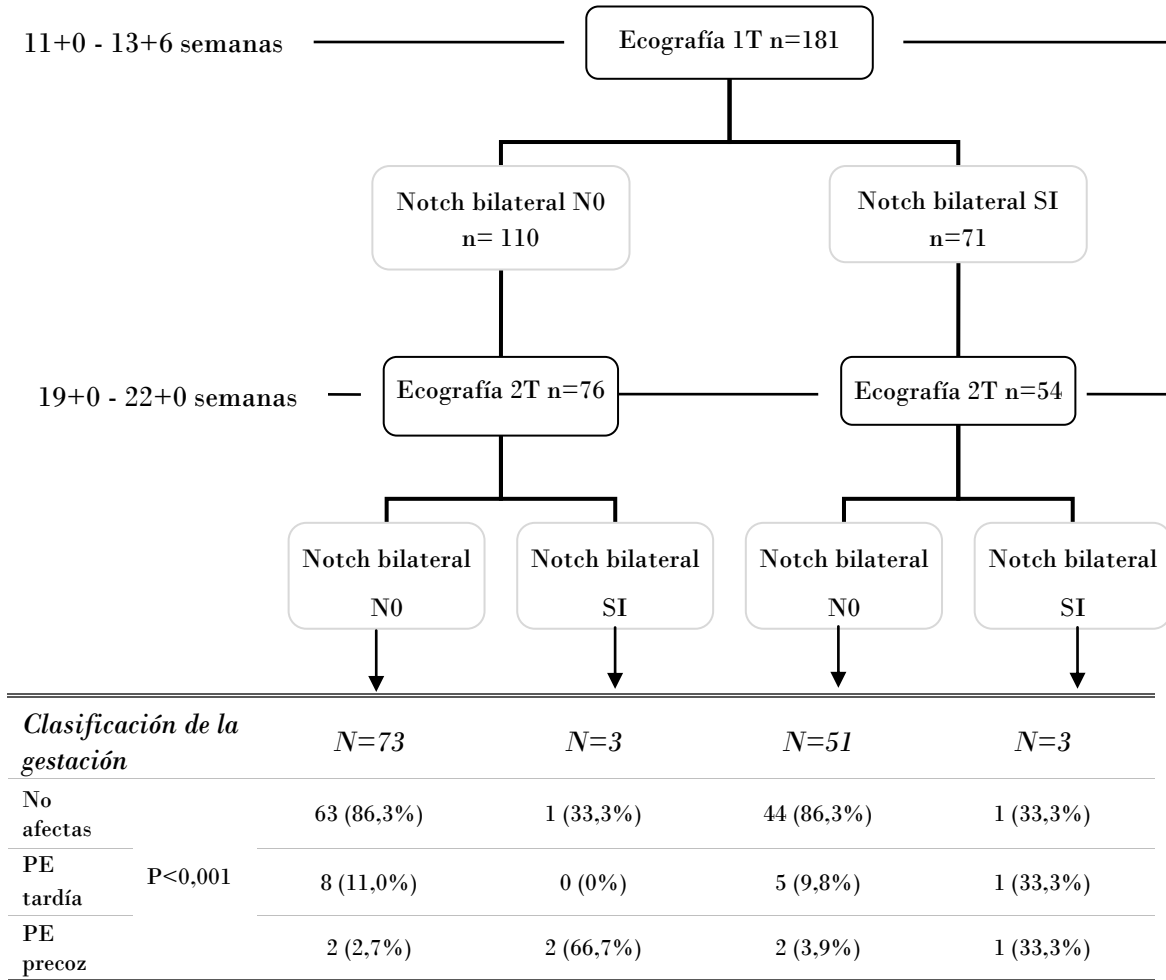
Clasificación de la gestación	N=87	N=16	N=9	N=4
No afectas	75 (86,2%)	11 (68,8%)	8 (88,9%)	2 (50,0%)
PE tardía P=0,133	10 (11,5%)	1 (6,3%)	1 (11,1%)	1 (25,0%)
PE precoz	2 (2,3%)	4 (25,0%)	0 (0%)	1 (25,0%)

PE, preeclampsia; IPm-AUt, índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; 1T, primer trimestre; 2T, segundo trimestre; MoM, múltiplos de la mediana

La existencia de “notch” bilateral en la OVF de las AUt en segundo trimestre se halló en 6/131 (4,6%) casos. De ellas, 4/6 (66,6%) desarrollaron PE, en tres casos precoz (P < 0,001).

De los tres casos con notch bilateral de nueva aparición en segundo trimestre, dos desarrollaron una PE precoz. En la figura 28 se detallan los resultados evolutivos de las gestaciones en función de la presencia de “notch” bilateral en primer y segundo trimestre.

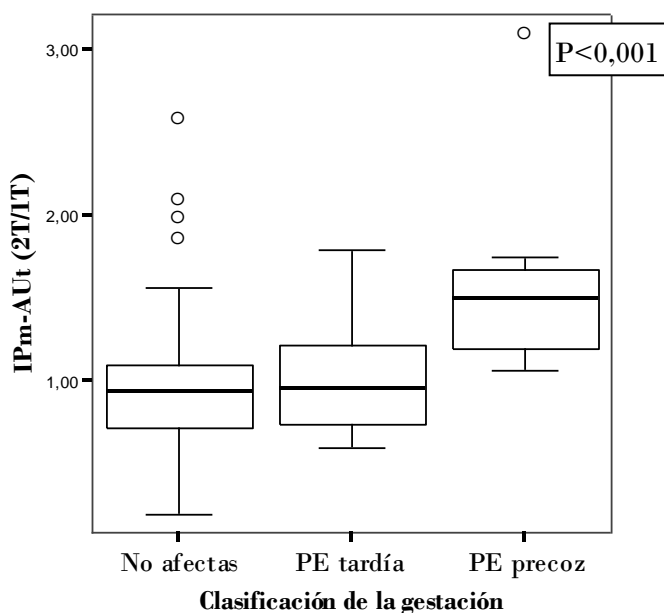
Figura 28. Diagrama de flujo que representa la evolución de las gestaciones hacia la aparición o no de preeclampsia en función de la persistencia de “notch” en la onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas en el primer (11+0 - 13+6 semanas) y segundo trimestre (19+0 - 22+0



PE, preeclampsia; 1T, primer trimestre; 2T, segundo trimestre

Por último, se calculó la razón entre el IPm-AUt2T en MoM y el IPm-AUt1T en MoM (IPm-AUt 2T/1T). La distribución de los valores del IPm-AUt 2T/1T entre el grupo de gestantes no afectas de PE, el grupo de PE tardía y el de PE precoz se muestra en la figura 29. Los valores medios (DE) en los mismos grupos fueron 0,96 (0,38), 1,03 (0,38) y 1,63 (0,69), respectivamente ($P < 0,001$). El percentil 90 en las gestaciones de curso normal fue de 1,48.

Figura 29. Diagrama de caja en el que se muestra la distribución obtenida para el ratio entre el índice de pulsatilidad medio en las arterias uterinas en segundo trimestre y primer trimestre expresados en MoM ajustados (IPm-AUt 2T/1T) en el grupo de gestantes no afectas de preeclampsia (PE), el de PE tardías y el de PE precoces.



V.1.3 Marcadores séricos

Para describir los resultados en MoM ajustados en aquellos marcadores para los que no existen fórmulas descritas aplicables al presente estudio, se llevó a cabo previamente un análisis de regresión múltiple en el grupo de gestaciones normales.

Las fórmulas resultantes para el cálculo de las MoM ajustadas en cada caso se exponen en la tabla 22. Este análisis demostró que las variables independientes que influyeron significativamente sobre los valores de los triglicéridos fueron la raza y el IMC. En el caso del ácido úrico y la PCR se vieron influidos únicamente por el IMC, y en el del PIGF por la edad gestacional. La descripción de los resultados obtenidos con los marcadores séricos estudiados en los grupos de gestantes no afectas de PE, con PE tardía y con PE precoz se resume en la tabla 23, y su distribución se expone en la figura 30.

Tabla 22. Fórmulas basadas en el análisis de regresión múltiple para calcular los múltiplos de la mediana (MoM) ajustados, que han sido obtenidas tomando como población de referencia las gestaciones de curso normal.

<i>Marcador</i>	<i>Fórmula para su conversión en MoM ajustados</i>
Triglicéridos	Log Triglicéridos esperado = 1,683 + 0,148 x (1 si origen hispano, 0 si otras razas) + 0,008 x IMC (kg/m ²) R ² = 0,142, P < 0,0001
Ácido úrico	Log Ácido úrico esperado = 0,341 + 0,006 x IMC (kg/m ²) R ² = 0,090, P < 0,0001
PCR	Log PCR esperado = - 0,969 + 0,025 x IMC (kg/m ²) R ² = 0,135, P < 0,0001
PIGF	Log PIGF esperado = 1,042 + 0,008 x edad gestacional (días) R ² = 0,119, P < 0,0001
Log (Marcador) en MoM = Log (Marcador) observado – Log (Marcador) esperado	
Marcador en MoM = 10 ^{Log (Marcador) en MoM}	

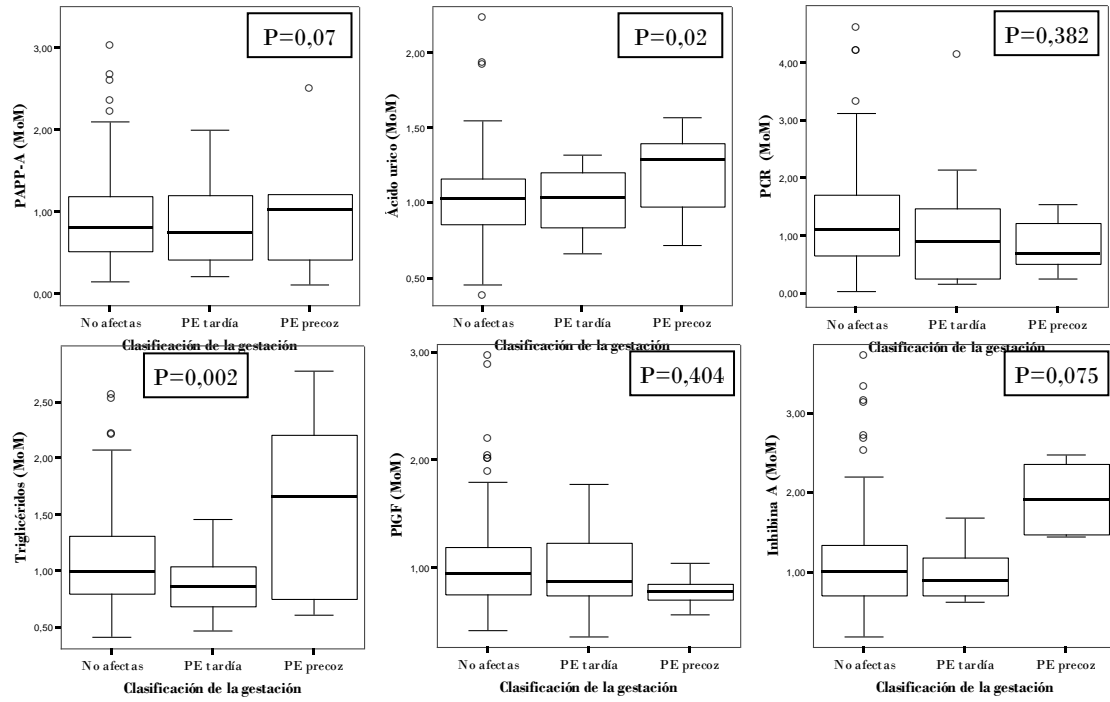
PCR, proteína C reactiva; IMC, índice de masa corporal; PIGF, factor de crecimiento placentario.

Tabla 23. Valores de los marcadores séricos empleados en el estudio obtenidos dentro de cada grupo de interés (gestantes no afectas, preeclampsia tardía y preeclampsia precoz).

<i>Marcador sérico</i>	<i>N (Total/ PEt/PEp)</i>	<i>Media (DE)</i>						<i>P</i>
		<i>No afectas</i>		<i>PE tardía</i>		<i>PE precoz</i>		
		<i>Unid</i>	<i>MoM</i>	<i>Unid</i>	<i>MoM</i>	<i>Unid</i>	<i>MoM</i>	
PAPP-A (mIU/mL)	172/ 16/9	1,17 (1,1)	0,95 (0,6)	0,78 (0,4)	0,83 (0,5)	0,94 (0,7)	1,49 (2,0)	0,07
Ácido úrico (mg/dL)	174/ 16/9	3,25 (0,9)	1,03 (0,3)	3,42 (0,8)	1,02 (0,2)	4,22 (1,3)	1,28 (0,4)	0,02
Triglicéridos (mg/dL)	172/ 16/8	89,16 (37,9)	1,10 (0,4)	76,31 (22,14)	0,89 (0,3)	152,13 (95,7)	1,58 (0,8)	0,002
PCR (mg/dL)	162/ 13/7	0,66 (0,5)	1,34 (1,1)	0,70 (0,6)	1,09 (1,1)	0,52 (0,4)	0,85 (0,5)	0,382
PIGF (pg/mL)	127/12/6	47,16 (21,5)	1,03 (0,4)	47,57 (19,3)	1,00 (0,4)	34,64 (8,7)	0,79 (0,2)	0,404
Inhibina A (pg/mL)	127/12/5	284,23 (166,3)	1,15 (0,6)	221,70 (96,7)	0,96 (0,5)	470,02 (102,3)	1,73 (0,4)	0,075

PE, preeclampsia; PEt, preeclampsia tardía; PEp, preeclampsia precoz; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PCR, proteína C reactiva; PIGF, factor de crecimiento placentario.

Figura 30. Diagramas de caja en los que se muestran las distribuciones de los niveles séricos de los marcadores estudiados en primer trimestre expresados en múltiplos de la mediana (MoM) ajustados, en el grupo de gestantes no afectas de preeclampsia (PE), el de PE tardías y el de PE precoces.



PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PCR, proteína C reactiva; PIGF, factor de crecimiento placentario.

V.2 Análisis univariante

Se ha analizado el rendimiento diagnóstico de cada marcador para la predicción de PE tardía y PE precoz. Los índices de exactitud diagnóstica se resumen en las tablas 24 y 25, y las curvas de rendimiento diagnóstico se muestran en las figuras 31 y 32.

V.2.1 Preeclampsia tardía

Ninguno de los marcadores empleados parece mostrar utilidad clínica para la predicción de la PE tardía, y únicamente el IMC elevado se relaciona de forma significativa con su aparición, aunque entre el grupo del 20% de mujeres con mayor IMC al comienzo de la gestación apenas se encuentra un tercio de los casos de PE tardía.

V.2.2 Preeclampsia precoz

Sin embargo, varios marcadores se muestran eficaces para la detección de la PE precoz. De su análisis individual se deduce que, dentro de las características maternas, la TAM en primer trimestre es la que mejor predice este evento. El estudio Doppler de AUt en el segundo trimestre es más útil que en el primer trimestre, pero la combinación de ambos para valorar la evolución de las resistencias en las AUt entre el primer y el segundo trimestre mediante el ratio IPm-AUt (2T/1T) es todavía más efectivo, resultando ser el marcador individual que mejor predice la evolución a PE precoz. Así, no se detectó caso alguno de PE precoz que disminuyese su valor ajustado en MoM en segundo trimestre respecto al obtenido en primer trimestre, y el IPm-AUt (2T/1T) más bajo en un caso de PE precoz fue de 1,07 (percentil 68). En cuanto a los marcadores séricos estudiados, el ácido úrico y la inhibina A predicen la aparición de PE precoz de forma estadísticamente significativa. En relación al ácido úrico, se identifican dos modas en los valores observados entre las PE precoces: por un lado hay 6/9 (66%) casos con niveles superiores al percentil 90 y por otro hay 3/9 (33%) casos con niveles por debajo de la media en la población normal. La inhibina A, sin embargo, se

encuentra elevada en los cinco casos de PE precoz en que se ha determinado, siendo el valor más bajo detectado de 1,39 MoM (percentil 74).

Tabla 24. Análisis de la eficacia diagnóstica de cada uno de los marcadores empleados para la predicción de la preeclampsia tardía (> 34 semanas)

Marcador	No afectas / PE tardía (n)	Área bajo la curva ROC (IC95%)	P	Especificidad 75%				Especificidad 90%			
				S	VPP	VPN	RV+	S	VPP	VPN	RV+
IMC (kg/m ²)	159 / 17	0,671 (0,552 – 0,790)	0,020	41,2%	14,9%	92,2%	1,6	23,5%	22,2%	91,8%	2,4
TAM	157 / 17	0,623 (0,481-0,764)	0,097	41,2%	15,2%	92,2%	1,6	23,5%	23,5%	91,7%	2,4
IPm-AUt 1T	156 / 17	0,512 (0,348-0,676)	0,870	35,3%	13,3%	91,4%	1,4	17,6%	17,6%	91,0%	1,8
IPm-AUt 2T	97 / 13	0,594 (0,430-0,759)	0,271	46,2%	20,0%	91,2%	1,8	7,7%	9,1%	87,9%	0,8
IPm-AUt (2T/1T)	96 / 13	0,549 (0,384-0,714)	0,568	30,8%	14,3%	88,9%	1,2	15,4%	18,2%	88,8%	1,5
Ácido úrico	149 / 16	0,505 (0,351-0,659)	0,947	37,5%	14,0%	91,8%	1,5	6,3%	6,7%	89,3%	0,6
Triglicéridos	148 / 16	0,357 (0,228-0,487)	0,061	12,5%	5,1%	88,8%	0,5	0,0%	0,0%	89,2%	0
PCR	142 / 13	0,384 (0,200-0,567)	0,165	15,4%	5,4%	90,7%	0,6	7,7%	6,7%	91,4%	0,8
PAPP-A	148 / 16	0,548 (0,395-0,700)	0,531	31,3%	11,9%	91,0%	1,3	12,5%	12,5%	90,5%	1,3
PIGF	109 / 12	0,518 (0,335-0,700)	0,842	25,0%	10,0%	90,1%	1	16,7%	16,7%	89,9%	1,7
Inhibina A	110 / 12	0,443 (0,303-0,584)	0,519	8,3%	3,6%	88,3%	0,3	0,0%	0,0%	89,1%	0

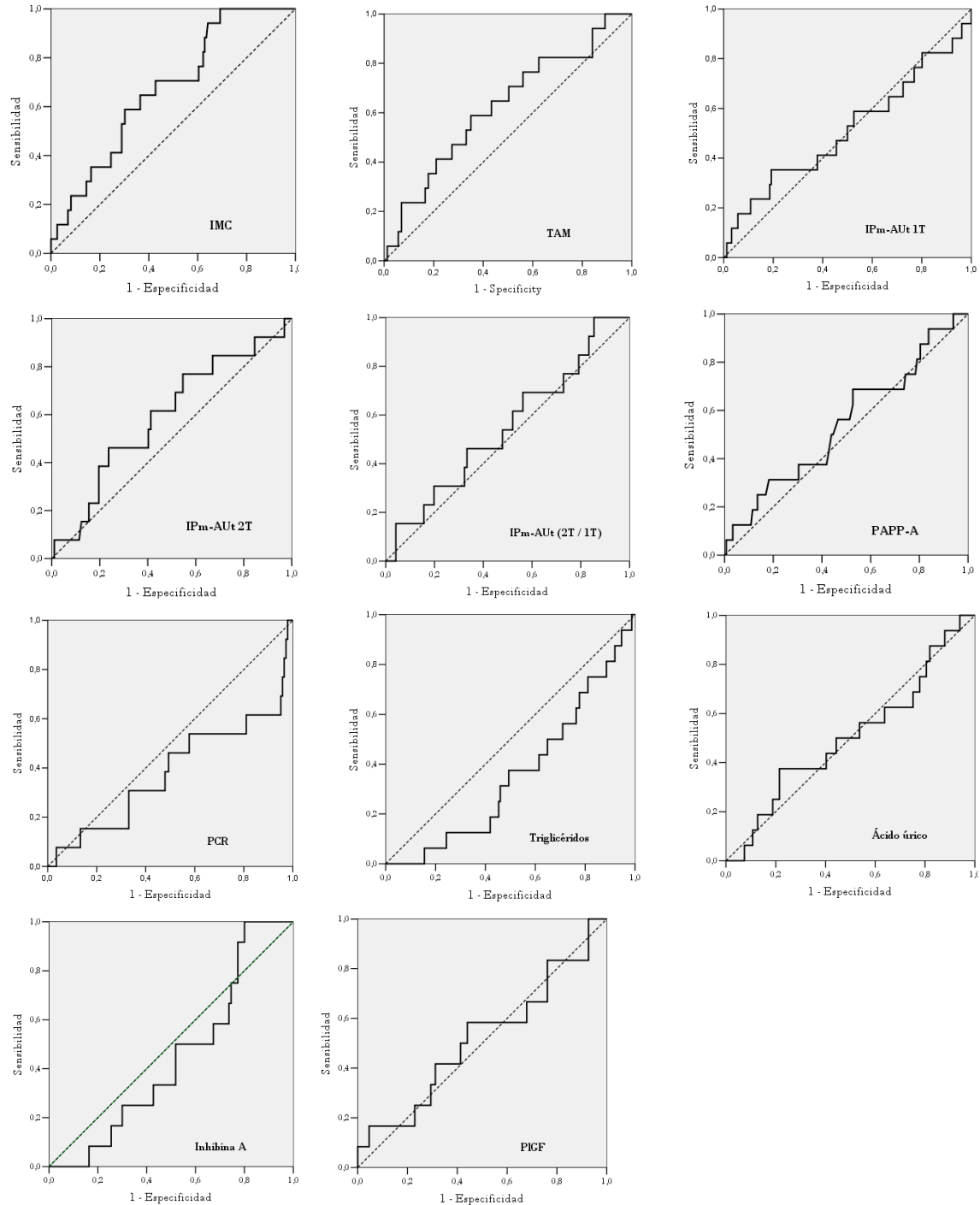
PE, preeclampsia; IC, intervalo de confianza; P, significación estadística; S, sensibilidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RV+, razón de verosimilitud positiva; IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; IPm-AUt 1T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el primer trimestre; IPm-AUt 2T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PCR, proteína C reactiva; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF, factor de crecimiento placentario. Todos los marcadores ajustados en múltiplos de la mediana, excepto el IMC.

Tabla 25. Análisis de la eficacia diagnóstica de cada uno de los marcadores empleados para la predicción de la preeclampsia precoz (≤ 34 semanas)

Marcador	No afectas / PE precoz (n)	Área bajo la curva ROC (IC95%)	P	Especificidad 75%				Especificidad 90%			
				S	VPP	VPN	RV+	S	VPP	VPN	RV+
IMC (kg/m ²)	159 / 9	0,638 (0,460-0,816)	0,165	44,4%	9,1%	96,1%	1,8	22,2%	11,1%	95,3%	2,2
TAM	157 / 9	0,819 (0,706-0,932)	0,001	66,7%	13,3%	97,5%	2,7	33,3%	15,8%	95,9%	3,3
IPm-AUt 1T(MoM)	156 / 9	0,568 (0,356-0,781)	0,491	33,3%	7,1%	95,1%	1,3	22,2%	11,1%	95,2%	2,2
IPm-AUt 2T(MoM)	97 / 7	0,821 (0,627-1,00)	0,005	71,4%	17,2%	97,3%	2,9	71,4%	33,3%	97,8%	7,1
IPm-AUt (2T/1T)	96 / 7	0,879 (0,792-0,967)	0,001	85,7%	20,0%	98,6%	3,4	57,1%	28,6%	96,6%	5,7
Ácido úrico	149 / 9	0,723 (0,516-0,931)	0,025	66,7%	14,0%	97,4%	2,7	44,4%	21,1%	96,4%	4,4
Triglicéridos	148 / 8	0,660 (0,397-0,924)	0,127	62,5%	11,9%	97,4%	2,5	50,0%	21,1%	97,1%	5,0
PCR	142 / 7	0,353 (0,166-0,539)	0,189	0,0%	0,0%	93,9%	0,0	0,0%	0,0%	94,8%	0,0
PAPP-A	148 / 9	0,506 (0,254-0,757)	0,955	44,4%	9,8%	95,7%	1,8	22,2%	11,8%	95,0%	2,2
PIGF	109 / 6	0,668 (0,501-0,836)	0,167	50,0%	10,0%	96,5%	2,0	16,7%	8,3%	95,1%	1,7
Inhibina A	110 / 5	0,865 (0,779-0,952)	0,006	100,0%	15,6%	100,0%	4,0	60,0%	21,4%	98,0%	6,0

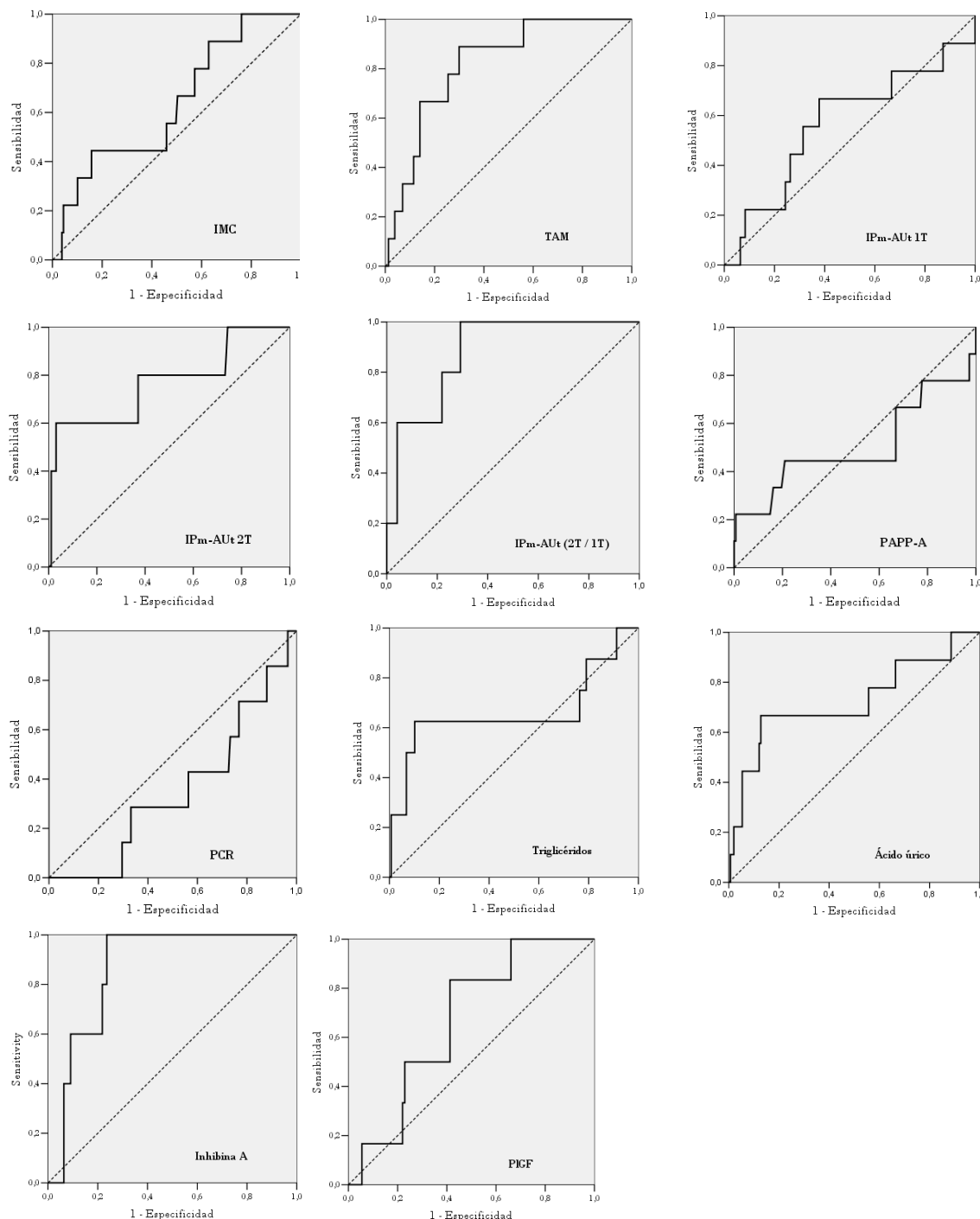
PE, preeclampsia; IC, intervalo de confianza; P, significación estadística; S, sensibilidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RV+, razón de verosimilitud positiva; IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; IPm-AUt 1T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el primer trimestre; IPm-AUt 2T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PCR, proteína C reactiva; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF, factor de crecimiento placentario. Todos los marcadores ajustados en múltiplos de la mediana, excepto el IMC.

Figura 31. Curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) de cada uno de los marcadores empleados para la predicción de preeclampsia tardía (> 34 semanas)



IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; IPm-AUt 1T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el primer trimestre; IPm-AUt 2T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PCR, proteína C reactiva; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF, factor de crecimiento placentario; PP13, proteína placentaria 13. Todos los marcadores ajustados en múltiplos de la mediana, excepto el IMC.

Figura 32. Curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) de cada uno de los marcadores empleados para la predicción de preeclampsia precoz (≤ 34 semanas)

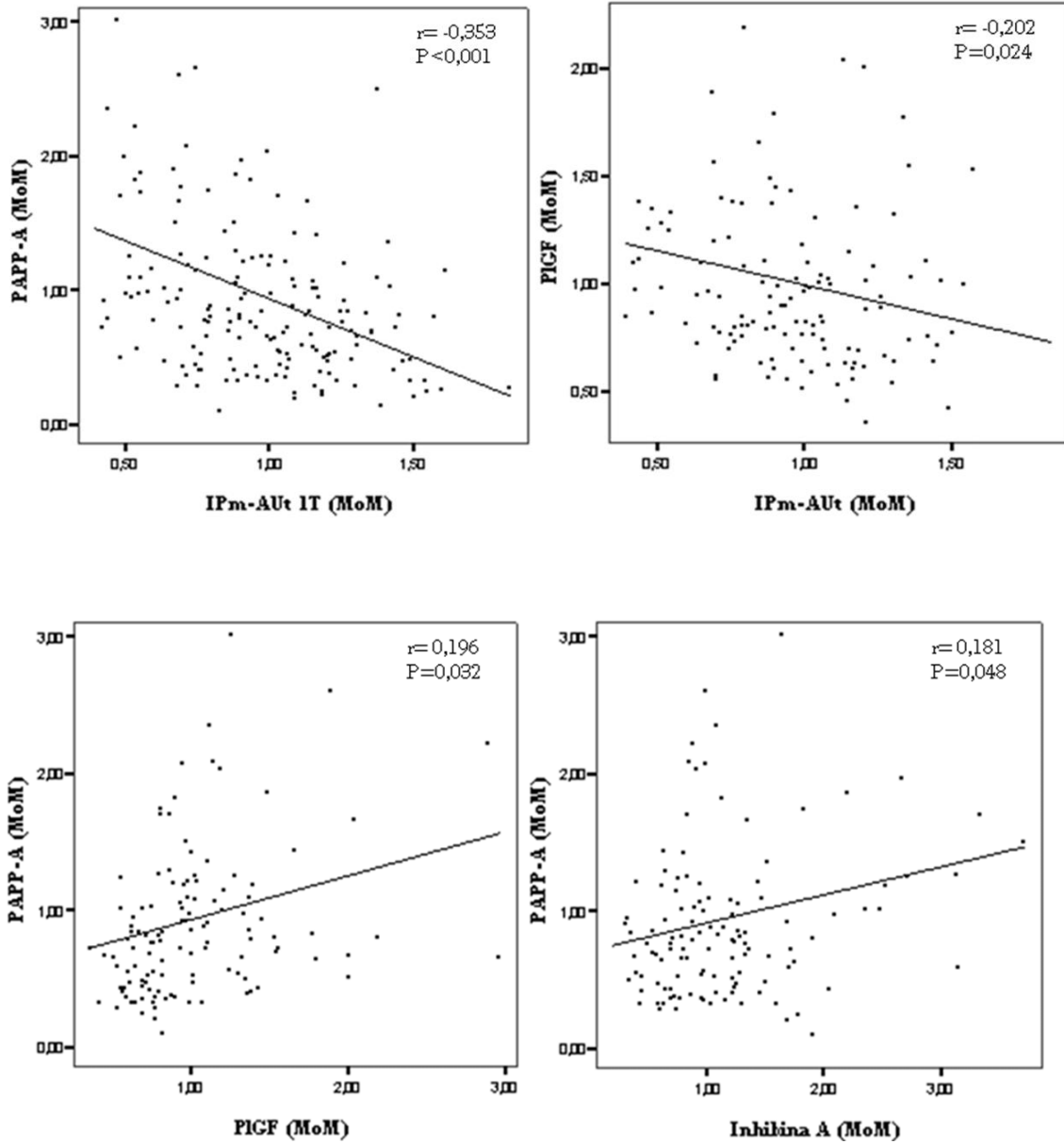


IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; IPm-AUt 1T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el primer trimestre; IPm-AUt 2T (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PCR, proteína C reactiva; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF, factor de crecimiento placentario; PP13, proteína placentaria 13. Todos los marcadores ajustados en múltiplos de la mediana, excepto el IMC.

Se han explorado las relaciones de dependencia entre los marcadores utilizados, estudiando las correlaciones de los diferentes marcadores entre sí. Todas las correlaciones estadísticamente significativas se reflejan en las figuras 33 y 34. Se diferencian dos grupos de marcadores con un mayor número de relaciones entre sí. Un primer grupo está compuesto por marcadores de alteración placentaria, como IPm-AUt, PAPP-A y PIGF. El segundo grupo lo constituyen marcadores de predisposición a la alteración vascular, como TAM, triglicéridos, ácido úrico y PCR. Por último, se ha observado una relación entre el IMC y el IPm-AUt, a pesar de que este último ha sido previamente ajustado para el IMC según la fórmula previamente publicada.

También se ha estudiado la relación entre el IPm-AUt en primer y segundo trimestre (figura 35), encontrando una relación lineal positiva entre ambos ($P < 0,001$; $r = 0,321$).

Figura 33. Diagramas de dispersión que representan las relaciones de linealidad entre los diferentes marcadores de alteración placentaria que resultan estadísticamente significativas. Además de la significación (P), se especifica el coeficiente de correlación de Pearson (r)



IPm-AUt (MoM), índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el primer trimestre; PAPP-A, proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF, factor de crecimiento placentario.

Figura 34. Diagramas de dispersión que representan las relaciones de linealidad entre los diferentes marcadores de alteración vascular que resultan estadísticamente significativas. Además de la significación (P), se especifica el coeficiente de correlación de Pearson (r)

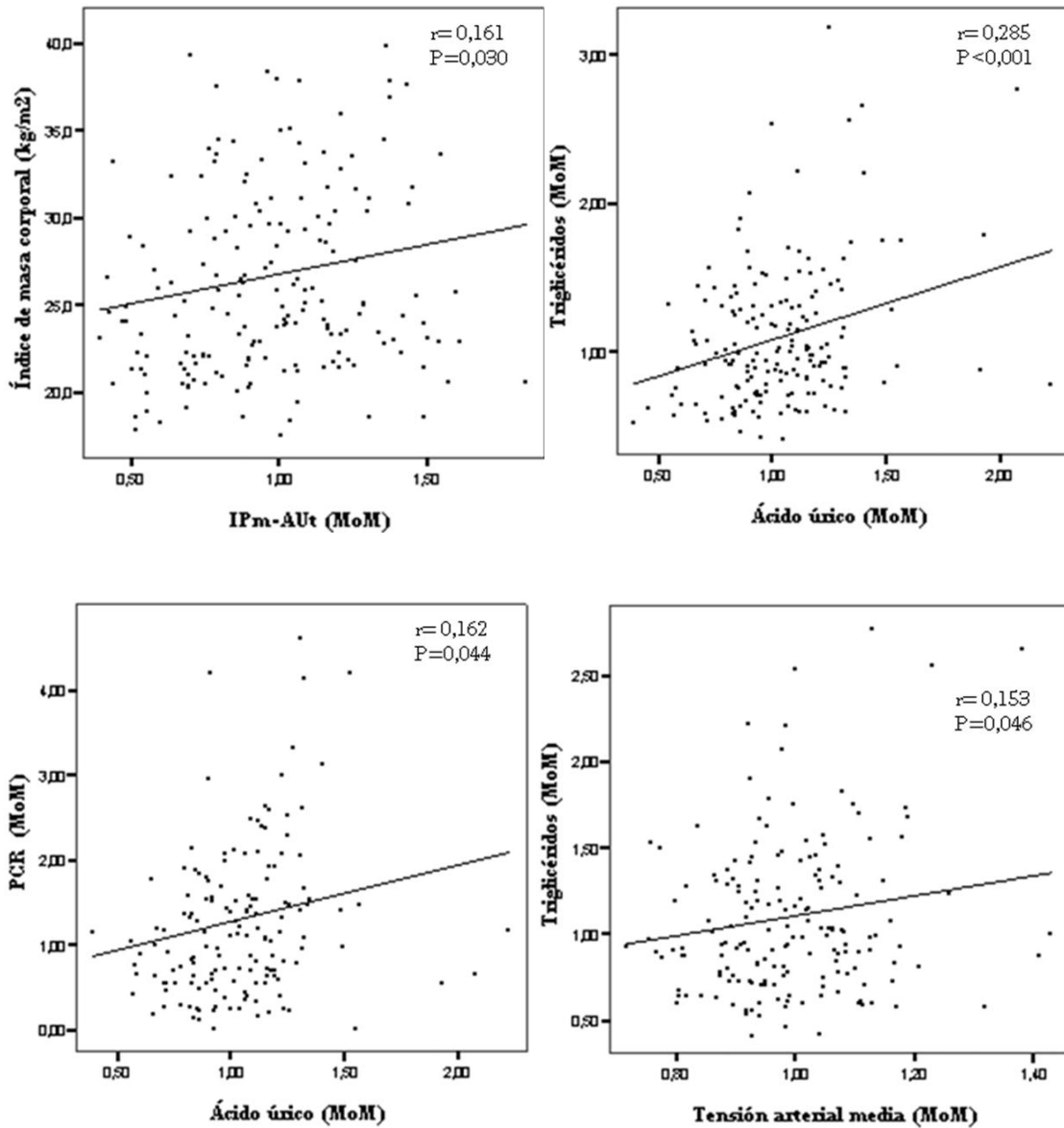
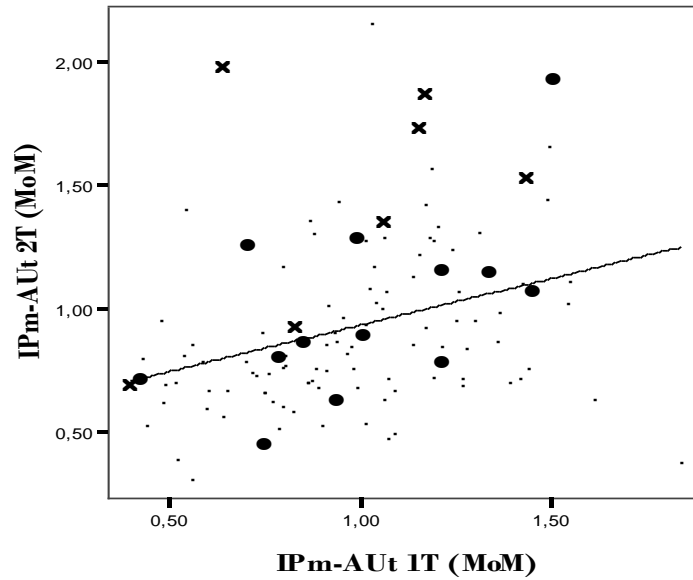


Figura 35. Diagrama de dispersión que representa la relación lineal entre el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPm-AUt) en el primer trimestre (1T) y en el segundo trimestre (2T). Se destacan los casos de preeclampsia precoz (cruces) y tardía (círculos).



V.3 Análisis multivariante

V.3.1 Preeclampsia tardía

El análisis univariante ha revelado que no existen marcadores adecuados entre los elegidos en este estudio para ser utilizados con el fin de predecir la PE tardía en primer trimestre.

V.3.2 Preeclampsia precoz

Por el contrario, sí se han encontrado candidatos suficientes para tratar de detectar la PE precoz en primer trimestre a partir de su combinación. Por tanto, se ha desarrollado un estudio multivariado con el fin único de conocer la capacidad predictiva de las diferentes combinaciones de marcadores para la detección de la PE precoz.

Para este análisis, se han incluido exclusivamente aquellas variables que en el estudio univariante obtuvieron un nivel de significación $P < 0,20$ para la predicción de PE precoz en primer trimestre, es decir: (1) IMC al inicio de la gestación y TAM en primer trimestre entre las características maternas, (2) ácido úrico y triglicéridos entre los marcadores bioquímicos de uso habitual y (3) PIGF e inhibina A entre los marcadores bioquímicos experimentales. El rendimiento diagnóstico de las diferentes combinaciones entre estos grupos de marcadores se muestra en la tabla 26.

El modelo de regresión logística resultante de la combinación de los marcadores elegidos para la detección de la PE precoz en primer trimestre es:

$$\text{Riesgo de PE precoz} = -11,631 + 1,193 \times TAM - 0,603 \times \text{Acido úrico} - 2,523 \times \text{Triglicéridos} + 1,193 \times \text{Inhibina A} + 2,437 \times (\text{Ácido úrico} \times \text{Triglicéridos})$$

$R^2 = 0,331$; $P = 0,001$.

Según se puede extrapolar de los resultados que muestra la tabla 26, la utilización de este modelo combinado en el primer trimestre hubiese permitido detectar a ocho de los nueve casos de PE precoz entre las gestantes pertenecientes al cuartil de mayor riesgo.

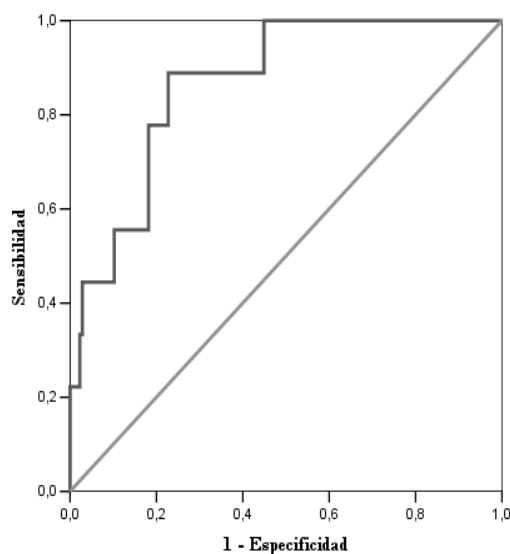
Tabla 26. Comparación de la eficacia diagnóstica obtenida por las características maternas (IMC y TAM), los marcadores rutinarios (ácido úrico y triglicéridos) y los marcadores experimentales (PIGF e inhibina A), por separado y en combinación, para la detección de la PE precoz en el primer trimestre.

<i>Prueba de cribado</i>	<i>ABC (IC95%)</i>	<i>p</i>	<i>Especificidad 75%</i>				<i>Especificidad 90%</i>			
			<i>S</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>RV+</i>	<i>S</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>RV+</i>
Características maternas	0,801 (0,672–0,931)	0,002	66,7%	13,0%	97,8%	2,7	44,4%	21,1%	97,0%	4,4
Marcadores rutinarios	0,689 (0,475-0,902)	0,056	55,6%	10,9%	97,1%	2,2	44,4%	21,1%	97,0%	4,4
Marcadores experimentales	0,731 (0,573-0,889)	0,020	55,6%	10,9%	97,1%	2,2	33,3%	15,8%	96,4%	3,3
Características maternas y:										
-Marcadores rutinarios	0,795 (0,633-0,958)	0,003	77,8%	15,2%	98,6%	3,1	44,4%	21,1%	97,0%	4,4
-Marcadores experimentales	0,865 (0,760-0,969)	<0,001	88,9%	17,4%	99,3%	3,6	44,4%	21,1%	97,0%	4,4
Modelo combinado	0,867 (0,771-0,964)	0,001	88,9%	17,4%	99,3%	3,6	55,6%	26,3%	97,6%	5,5

PE, preeclampsia; ABC, área bajo la curva de rendimiento diagnóstico; IC, intervalo de confianza; P, significación estadística; S, sensibilidad; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; RV+, razón de verosimilitud positiva; IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; PIGF, factor de crecimiento placentario

En la figura 36 se expone la curva ROC resultante de la combinación de marcadores para la predicción temprana de la PE precoz utilizando el modelo descrito.

Figura 36. Curva ROC obtenida con el modelo combinado para la predicción de la preeclampsia precoz en el primer trimestre de gestación. Área bajo la curva de 0,867 (0,771 – 0,964); P = 0,001.



Con la intención de analizar de forma ilustrativa la asociación entre la predicción obtenida tras aplicar el modelo combinado y el riesgo de desarrollar PE precoz, se ha categorizado a los sujetos en cuartiles, tomando como referencia los valores obtenidos por las gestantes incluidas en el cuartil de menor riesgo (Q1), y se han obtenido los riesgos relativos para las gestantes pertenecientes a cada uno de los otros cuartiles (Q2, Q3 y Q4). En la tabla 27 se muestran los resultados obtenidos mediante esta aproximación, de los cuales se deduce que aplicando el modelo combinado podemos subclasificar a las gestantes con alto riesgo *a priori* en un grupo formado por los cuartiles más altos (Q3 y Q4) en el que la probabilidad de padecer PE precoz se eleva hasta el 9,7% (9/93) y en otro grupo formado por los cuartiles más bajos en el que no se han observado casos de PE precoz.

Tabla 27. Riesgos relativos para el padecimiento de preeclampsia (PE) precoz, en función del cuartil de riesgo (Q) al que pertenezca la gestante, que ha sido calculado con el modelo combinado para la predicción de PE precoz en el primer trimestre.

Cuartil de riesgo	Total (n)	PE precoz	
		Casos: n (%)	RR (IC 95%)
Q1 (<1,06)	46	0 (0)	1,00
Q2 (1,06-1,75)	46	0 (0)	1,00 (0,02 - 49,33)
Q3 (1,76-4,23)	46	1 (2,2)	3,00 (0,13 - 71,76)
Q4 (>4,23)	47	8 (17,0)	16,65 (0,99 - 276,72)

RR, riesgo relativo; IC, intervalo de confianza

Por último, se ha estudiado la aportación del IPmAUt (2T/1T) al modelo combinado en aquellos casos en los que se dispone de este dato. Con su aplicación se logra una sensibilidad del 85,7% (6/7) con una especificidad del 95% para la detección de la PE precoz (figura 37).

Figura 37. Curva ROC obtenida con el modelo combinado del primer trimestre y la inclusión del ratio entre el índice de pulsatilidad medio en las arterias uterinas en segundo trimestre y primer trimestre expresados en MoM ajustados (IPm-AUt 2T/1T) para la predicción de la preeclampsia precoz. Área bajo la curva de 0,945 (0,866 – 1); $P < 0,001$.

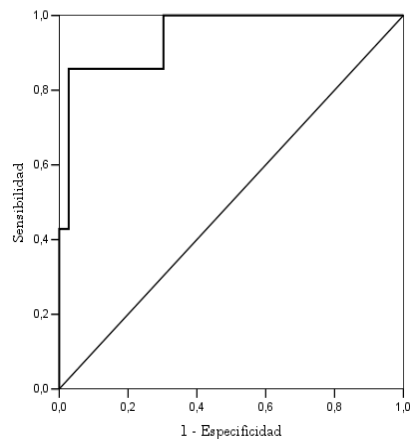


Tabla 28. Descripción individual de los casos de preeclampsia tardía (I)

Caso	Factores de alto riesgo	Características maternas		IPm-AUt (2T/1T)	Marcadores bioquímicos			Edad gestacional		Complicaciones	
		IMC (kg/m ²)	TAM (MoM)		Ácido úrico (MoM)	Triglicéridos (MoM)	Inhibina A (MoM)	Debut PE	Parto	Maternas	Fetales
1	PE tardía previa	35,1	0,88	0,89	0,84	0,78	-	42+0	42+0	-	PEG (p3)
2	LES, SAF	23,2	0,95	1,28	-	-	2,40	28+5	39+3	-	PEG (p7)
3	EGB	23,4	0,99	0,64	0,86	0,47	0,69	38+5	38+5	-	-
4	DM tipo 1	23,0	1,08	0,67	0,93	0,90	1,40	32+2	38+4	-	-
5	PE precoz previa	23,5	0,93	0,86	1,19	0,73	1,13	33+2	38+0	-	-
6	Nefropatía	22,3	1,15	0,61	1,00	1,32	0,80	34+3	37+5	-	-
7	HTA crónica	31,9	0,97	0,74	1,26	1,46	1,08	36+4	37+4	-	-
8	DM tipo 1	28,5	1,17	-	1,32	0,83	0,92	35+1	37+3	-	-
9	Tiroiditis autoinmune	29,0	0,84	-	1,07	0,65	-	36+6	37+2	TA 155-100	PEG (p1)

Tabla 28 (continuación). Descripción individual de los casos de preeclampsia tardía (II)

Caso	Factores de alto riesgo	Características maternas		IPm-AUt (2T/1T)	Marcadores bioquímicos			Edad gestacional		Complicaciones	
		IMC (kg/m ²)	TAM (MoM)		Ácido úrico (MoM)	Triglicéridos (MoM)	Inhibina A (MoM)	Debut PE	Parto	Maternas	Fetales
10	HTA crónica DM tipo 2	39,4	1,08	1,79	1,22	1,03	0,45	25+4	37+0	-	-
11	DM tipo 1	25,8	0,88	-	1,31	0,76	-	36+4	36+4	TA 163-90	-
12	Abortos de repetición	52,8	1,01	1,22	0,84	0,60	0,71	36+2	36+3	-	-
13	PE previa	29,8	1,04	-	1,09	1,04	-	34+6	35+6	HELLP	-
14	PE tardía previa HTA crónica	34,5	1,07	1,02	1,19	0,91	0,51	27+5	35+5	-	-
15	PE tardía previa DM tipo 1	26,7	1,02	1,69	0,66	1,08	0,77	32+0	35+2	-	-
16	HTA crónica Abortos de repetición	28,9	1,32	1,03	0,83	0,59	-	35+1	35+1	-	-
17	HTA crónica Trombofilia Abruptio previo	32,9	1,14	0,96	0,75	1,0	0,59	32+3	35+0	-	-

IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; MoM, múltiplos de la mediana; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PE, preeclampsia; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus; EGB, enfermedad de Graves-Basedow; LES, lupus eritematoso sistémico; SAF, síndrome antifosfolípido; TA, tensión arterial; CIR, crecimiento intrauretino restringido

Tabla 29. Descripción individual de los casos de preeclampsia precoz

Caso	Factores de alto riesgo	Características maternas		IPm-AUt (2T/1T)	Marcadores bioquímicos			Riesgo combinado (%)	Edad gestacional		Complicaciones	
		IMC (kg/m ²)	TAM (MoM)		Ácido úrico (MoM)	Triglicéridos (MoM)	Inhibina A (MoM)		Debut PE	Parto	Maternas	Fetales
1	PE tardía previa	33,9	1,38	1,50	1,40	2,66	1,39	93,6	26+4	34+0	TA 199-133	-
2	LES, nefropatía	21,6	0,95	1,27	0,98	0,74	1,46	2,1	29+6	34+0	TA 166-100	pHa 6,90
3	HTA crónica	38,0	1,11	-	0,92	0,61	-	4,2	33+4	33+6	TA 150-100	PEG (p1)
4	PE precoz previa	25,2	1,19	-	1,35	1,74	-	19,8	33+2	33+2	TA 191-102	Apgar 2-7 PEG (p8)
5	DM tipo 1	23,2	1,09	1,75	1,26	0,77	1,50	7,9	25+5	33+0	TA 175-100	-
6	PE precoz previa	37,7	1,10	1,07	1,57	1,76	-	23,5	32+6	32+6	TA 151-108 HELLP	-
7	HTA crónica, nefropatía	24,6	1,13	1,13	2,08	2,78	1,89	98,9	31+5	32+2	TA 160-100 Proteinuria 2g/24h HELLP Abruptio	-
8	HTA crónica	32,4	1,04	3,09	1,28	-	-	5,2	30+4	30+5	TA 195-110	Apgar 3-6 pHa 6,85
9	PE y CIR precoz previos, SAF	23,9	1,05	1,60	0,72	1,58	2,42	4,8	23+5	24+2	TA 162-96	Muerte fetal

IMC, índice de masa corporal; TAM, tensión arterial media; MoM, múltiplos de la mediana; IPm-AUt (2T-1T), ratio entre los índices de pulsatilidad medios ajustados en MoM de las arterias uterinas en el segundo y primer trimestres; PE, preeclampsia; HTA, hipertensión arterial; SAF, síndrome antifosfolípido; DM, diabetes mellitus; TA, tensión arterial; CIR, crecimiento intrauterino restringido

VI Discusión

VI.1 Funcionamiento de los marcadores precoces de preeclampsia en gestantes de alto riesgo

Los hallazgos de esta tesis han puesto de manifiesto que *es posible cribar de forma temprana a aquellas gestantes con mayor probabilidad de padecer una PE precoz (≤ 34 semanas) entre las que presentan factores de riesgo conocidos para el desarrollo de una PE*. Por el contrario, la PE tardía (> 34 semanas) en gestantes de alto riesgo no resulta predecible con ninguno de los marcadores estudiados.

Al apostar por la precocidad en el cribado de la PE se produce inevitablemente una penalización en la capacidad predictiva, ya que las alteraciones que predicen la aparición de una PE se hacen progresivamente más evidentes a medida que avanza la gestación y se acerca el momento de la aparición de la clínica que define al síndrome. Aun así, al final del primer trimestre pueden ponerse ya de manifiesto algunas alteraciones que se relacionan con las formas más severas de PE a través de algunos marcadores bien seleccionados. Ningún marcador individual ha demostrado suficiente utilidad por sí mismo como para detectar una alta proporción de casos de PE en el primer trimestre. La forma más efectiva de cribar precozmente la PE en gestantes de alto riesgo se ha podido obtener mediante la combinación de una serie de características maternas (IMC y TAM), ecográficas (Doppler AUt 1T y 2T) y bioquímicas, tanto rutinarias (ácido úrico y triglicéridos) como experimentales (Inhibina A y PlGF). Esto se explica por la naturaleza heterogénea de este trastorno y por el desconocimiento de una causa común para todas sus variantes. Algunos tipos de PE se detectan mejor mediante marcadores de disfunción placentaria (primera etapa) y otros con marcadores de disfunción endotelial (segunda etapa). Utilizando combinaciones de diferentes marcadores sí se han podido conseguir excelentes resultados en la predicción de las formas precoces de PE, aunque no tanto de las formas tardías. En este trabajo, la combinación más efectiva tras un análisis de regresión binaria ha resultado ser la formada por la TAM, el ácido

úrico, los triglicéridos y la Inhibina A, que ha demostrado en este estudio alcanzar una sensibilidad de casi el 90% para la detección de la PE precoz en el primer trimestre de gestación. Este resultado es comparable a los obtenidos recientemente en población de bajo riesgo utilizando marcadores similares a los elegidos para el presente estudio^{20;21}. Sin embargo, la especificidad ha resultado menor en la población de alto riesgo (75%) que en la de bajo riesgo (90%). Con la adición del Doppler AUt en la exploración ecográfica del primer y segundo trimestre se ha conseguido elevar la especificidad al 90% manteniendo la sensibilidad en un 86%. Estos resultados suscitan la posibilidad de que existan diferencias en la naturaleza de la PE que afecta a las gestantes sin factores de riesgo respecto a la que ocurre en las de alto riesgo, del mismo modo que sucede entre las PE tardías y precoces.

Hasta la actualidad no ha existido en la práctica clínica habitual método alguno que resultase útil para seleccionar a aquellas mujeres con mayor riesgo de desarrollar una PE. Esto es así a pesar de que en nuestro medio la PE se presenta en el 2-5% de los embarazos y está implicada en aproximadamente el 15% de toda la morbi-mortalidad materna y fetal en los países desarrollados^{2;6;154}. Las recomendaciones vigentes basadas en la presencia de factores de riesgo previos resultan ineficientes. La presencia de algún factor de riesgo en el primer control gestacional, como la nuliparidad, la edad materna avanzada o el sobrepeso, se halla hasta en dos tercios de todas las embarazadas, lo cual resulta una cantidad de gestantes inabarcable para cualquier unidad de seguimiento intensivo a las gestantes de alto riesgo obstétrico⁹⁷. Además, al constituir factores de riesgo tan comunes, apenas aumentan la probabilidad de padecer una PE respecto a la población general. Utilizando criterios más restrictivos, se puede seleccionar a un grupo compuesto por el 10-15% de las gestantes que presentan los factores de mayor riesgo, tales como el antecedente de una PE previa, hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus u obesidad mórbida, que aumentan la probabilidad de desarrollar una PE al 10-20% y la de una PE precoz al 3-5%^{8;228}. Esta

última estrategia de selección es la más habitual para el seguimiento de embarazadas en unidades de alto riesgo obstétrico de centros terciarios como la del Hospital “12 de Octubre”, de la que procede la población de referencia para este trabajo. De este modo, para la presente tesis se ha reunido a una muestra de embarazadas con una incidencia muy elevada de PE (14,1%) y PE precoz (4,9%) que resulta superponible a la referida por los estudios realizados sobre otras poblaciones. Sin embargo, cuatro de cada cinco gestantes con estas características no van a estar destinadas a padecer una PE y 19/20 no van a desarrollar una PE precoz.

La baja sensibilidad y el escaso valor predictivo que aportan los factores maternos de alto riesgo *a priori* genera en la práctica clínica una sensación de gran desorientación entre las mujeres y sus tocólogos a la hora de digerir y aportar información acerca del riesgo que supone la PE en cada embarazo. El manejo de esta situación puede variar en función de la personalidad del tocólogo. Si es de carácter precavido, preferirá comunicar a todas las gestantes de alto riesgo desde el comienzo de su embarazo todos los riesgos a que se exponen como consecuencia de su elevado riesgo de padecer una PE, a sabiendas de que mantendrá alarmadas durante todo su embarazo a un grupo de mujeres que en su mayoría nunca sufrirán problemas hipertensivos. Aparte de la tensión psicológica que esta vía de administrar la información supone para la gestante y su entorno, es conocido que un alarmismo excesivo puede inducir a la gestante a una situación de angustia la cual influya en la toma de decisiones injustificadas. Esto se puede traducir, por ejemplo, en la finalización del embarazo antes de lo indicado, lo que acarrea unos peores resultados neonatales²²⁹. Si por el contrario el tocólogo pretende evitar el excesivo alarmismo retrasando la información hasta el momento en que eventualmente la paciente muestre signos premonitorios de PE en alguno de los controles, puede estar retrasando el diagnóstico, lo cual también se ha demostrado como un condicionante negativo para el pronóstico de la PE². Ante esta

encrucijada que se plantea en la atención a las pacientes con factores de alto riesgo de PE, se impone la necesidad de refinar nuestros métodos de cribado.

La aplicación de un buen cribado precoz para las formas más graves de PE en gestantes de alto riesgo *a priori* podría servir para mejorar nuestra capacidad de discriminación, de manera que se podrían concentrar los esfuerzos en aquellas gestantes en las que el cribado resultara positivo y disminuir la ansiedad en el considerable grupo de embarazadas en el que resultara negativo. Queda por demostrar si la predicción precoz de la PE puede resultar útil para reducir la prevalencia de la PE en los embarazos con cribado positivo, habida cuenta de que aún no disponemos de tratamientos preventivos ni terapéuticos suficientemente efectivos sobre la PE, aunque si en algún momento se dispusiera de estas medidas, el primer trimestre sería el momento idóneo para aplicarlas.

Respecto a la difícil predicción de las formas tardías de PE, se ha sugerido que la PE tardía se asocie de forma menos intensa, o incluso nula, con las alteraciones en la invasión trofoblástica²³⁰. Por una parte, existe evidencia epidemiológica de que la PE precoz y la PE acompañada de CIR comparten alteraciones de origen placentario, mientras que la PE a término se asocia con recién nacidos con pesos incluso superiores a la media^{86;231}. Dicho fenómeno ha resultado muy acusado en las gestantes de alto riesgo que desarrollaron una PE tardía, en las que la mediana de peso de los recién nacidos se situó en el percentil 87. Por otra parte, existe evidencia experimental de que las placentas de las mujeres que sufren una PE tardía con un estudio Doppler AUt normal, muestran cambios ateroscleróticos en las arterias espirales que previamente han llevado a cabo una invasión trofoblástica adecuada^{232;233}. Es posible que mujeres con factores predisponentes a la afectación cardiovascular tengan una mayor tendencia a la aparición de estos fenómenos al final de la gestación. Todo ello daría explicación a la imposibilidad de detectar la PE tardía en gestantes de alto riesgo con los marcadores utilizados.

También se ha especulado con la posibilidad de que los factores reguladores de la angiogénesis como PlGF y sFlt1 interactúen de forma compleja con distintos elementos presentes en las madres más susceptibles al daño endotelial. Esto puede originar que, en ellas, el inicio y la severidad de la PE sean más difícilmente predecibles, y estén menos relacionados con la isquemia placentaria. Es probable que en estas mujeres predispuestas sea necesario un menor insulto placentario para dar lugar al daño endotelial, puesto que desarrollan una respuesta exagerada a las alteraciones en los factores reguladores de la angiogénesis. Algunos estudios han puesto de manifiesto que la interacción entre factores predisponentes -como las alteraciones en el metabolismo de la insulina- y los factores implicados en el equilibrio angiogénico puede magnificar el riesgo de padecer PE²³⁴. En este estudio, la proporción de mujeres con antecedentes de diabetes pregestacional fue significativamente superior en el grupo de PE tardías sin repercusión materna ni fetal (29%), respecto al grupo de mujeres no afectas (7%) y el de PE precoces (11%). Resulta interesante observar que en los cinco casos de PE tardía en mujeres con diabetes pregestacional el debut de la PE se produce antes de que la gestación llegue a término. Incluso en cuatro de los cinco casos los criterios diagnósticos de PE se objetivan antes de la semana 34, pero se mantienen como PE leves hasta superar la semana 34. Estos casos tampoco fueron detectables mediante el cribado combinado a pesar de su debut precoz. Por tanto, es posible que los fenómenos que justifican la aparición de formas tardías y leves de PE en gestantes de bajo riesgo puedan aparecer de forma anticipada en mujeres con factores de riesgo, siendo necesario profundizar en el conocimiento de las interacciones entre los marcadores de PE y los diferentes factores de riesgo de daño vascular para interpretar mejor los resultados obtenidos con los marcadores de cribado de la PE en mujeres de alto riesgo.

Los argumentos previos pueden justificar adecuadamente la imposibilidad para la detección de la mayoría de los casos de PE tardía e incluso de algunos casos de PE precoz en gestantes

de alto riesgo. Sin embargo, no explican tan bien la menor especificidad hallada con los marcadores de insuficiencia placentaria del primer trimestre respecto a las gestantes de bajo riesgo. Los marcadores que más especificidad han perdido en gestantes de alto riesgo han sido el Doppler AUt, la PAPP-A e incluso el PIGF. Además, los tres mantienen relaciones de dependencia entre ellos. Al haberse estudiado antes de la semana 13+6, la alteración en estos marcadores debe indicar una afectación en la primera oleada trofoblástica.

Por otra parte, los marcadores que mejores resultados han obtenido son la inhibina A y el cociente Doppler AUt 2T/1T. La elevación de la inhibina A se cree que refleja un sobreesfuerzo de la placenta para adaptarse a una situación de isquemia, en la que el CTB prolifera en un intento ineficaz de compensar el daño sufrido sobre el STB. La alteración del Doppler AUt 2T/1T es indicativa de una segunda oleada trofoblástica defectuosa.

A partir de la observación de estos resultados se puede interpretar que la alteración de la primera oleada trofoblástica en gestantes con factores predisponentes al daño vascular es un fenómeno inespecífico, mientras que la mala adaptación de la segunda oleada trofoblástica a esta situación es mucho más determinante para la aparición de una PE precoz en estas pacientes. Esta hipótesis también podría explicar el mejor efecto profiláctico de los tratamientos preventivos cuando son iniciados al final del primer trimestre y en gestantes bien seleccionadas por su alto riesgo.

En definitiva, la posibilidad que se abre ante los resultados obtenidos en este estudio de ofrecer un cribado precoz para las PE más severas en gestantes de alto riesgo *a priori* presenta ventajas y limitaciones, y además plantea una serie de nuevas incógnitas. Todo ello será objeto de discusión.

VI.2 Selección de una estrategia para el cribado precoz de la preeclampsia en gestantes de alto riesgo

Para llevar a cabo el cribado precoz de la PE en gestantes con factores de alto riesgo se hace necesario, por una parte, optimizar al máximo la combinación de marcadores así como la elección del momento de su realización, sin caer en una complejidad excesiva que invalide su naturaleza práctica y, por otra parte, conocer de forma realista cuál es el rendimiento que se puede obtener de esta prueba. En este apartado se discutirá la validez de la estrategia propuesta como cribado de la PE, y en especial de sus formas precoces.

VI.2.1 Condiciones previas para establecer el cribado

Los criterios tradicionales para considerar adecuada una prueba de cribado son los definidos por Wilson y Junger para la OMS y han sido adaptados para el ámbito obstétrico por Cuckle y Wald (tabla 30).

Tabla 30. Principios de Cuckle y Wald para la realización de pruebas de cribado en obstetricia²³⁵

<i>Trastorno:</i> bien definido
<i>Prevalencia:</i> conocida
<i>Historia natural:</i> trastorno clínicamente importante con tratamiento efectivo disponible
<i>Economía:</i> costo-efectivo
<i>Equipamiento:</i> disponible o fácilmente instalable
<i>Aceptabilidad:</i> los procedimientos que suceden a un resultado positivo son aceptados por las autoridades y los pacientes
<i>Equidad:</i> acceso igualitario a las pruebas de cribado
<i>Prueba:</i> sencilla y segura
<i>Realización de la prueba:</i> se conoce la distribución de los resultados de la prueba en los individuos afectos y no afectos, con escaso solapamiento y un punto de corte definido que resulte apropiado

Siguiendo este esquema se puede profundizar en la idoneidad del cribado propuesto para la PE en gestantes con factores de alto riesgo *a priori*.

Para establecer una prueba de cribado, un primer paso fundamental es ***definir con precisión qué fenómeno se pretende detectar***. En algunos estudios no se diferencia entre distintos trastornos hipertensivos del embarazo. Esto aumenta el número de casos y facilita el análisis, pero al mezclar entidades con orígenes etiopatogénicos muy diversos, los test de detección utilizados pierden capacidad diagnóstica. Puesto que la mayoría de las complicaciones maternas y fetales se asocian a la PE y no a la hipertensión gestacional, lo esencial es predecir con precisión la PE. Esto constituye una condición *sine qua non* para poder interpretar cualquier estudio para el cribado de la PE y hacerlo comparable con otros.

Los criterios utilizados para establecer el diagnóstico de PE son apropiados en la mayoría de gestantes nulíparas y previamente sanas. Sin embargo, en aquellas gestantes con factores preexistentes relacionados con trastornos en la circulación microvascular, los propios cambios fisiológicos que suceden al final del embarazo las predisponen a un incremento en la tensión arterial y la proteinuria, que pueden llegar a alcanzar el rango suficiente como para cumplir con los criterios diagnósticos de PE. En el caso de que exista previamente hipertensión o proteinuria, los criterios para el diagnóstico de PE injertada son más estrictos, pero esto no sucede en el caso de otras enfermedades claramente predisponentes al daño endotelial, como la diabetes mellitus o la obesidad. Se ha propuesto que en este tipo de mujeres las condiciones para establecer la existencia de PE sean más exigentes, ya que con los criterios actuales es muy probable que se sobrediagnostiquen algunos casos que podrían encontrarse dentro de los límites de lo fisiológico en gestantes con condiciones de riesgo preexistentes para la afectación microvascular². Este es el caso de la mayoría de las embarazadas seleccionadas para esta tesis. Por tanto, es también muy probable que los marcadores utilizados para la predicción de PE sean menos útiles en población de alto riesgo de acuerdo a los criterios actualmente vigentes para el diagnóstico de la misma.

En el caso de la presente tesis, el autor ha revisado individualmente cada caso, determinando cuidadosamente en cuáles se cumplían los criterios adoptados que han sido descritos en el apartado de metodología. En 13 de los 17 casos de PE tardía (76%) hay constatación de la proteinuria en orina de 24 horas, lo cual es indicativo de la excelente calidad en el seguimiento de las participantes en este estudio si se compara con el estudio PIERS, en el que los tocólogos fueron estimulados para obtener el diagnóstico de PE mediante la cuantificación de orina de 24 horas, pero ésta solamente se recolectó en menos del 60% de los casos de PE²³⁶. De estos 13 casos, solamente en tres (casos 9, 12 y 13, tabla 28) la proteinuria superó los 500 mg/24h y en ninguno alcanzó criterios de severidad (> 2000 mg/24h). Ninguno de los 10 casos con una proteinuria menor de 500 mg/24h desarrolló una PE severa y todos evolucionaron hacia la rápida *restitutio ad integrum* tras el parto. Sin embargo, hubo complicaciones significativas en dos de los tres casos con proteinuria mayor de 500 mg/24h, ya que uno desarrolló un síndrome de HELLP incompleto y otro un feto PEG en el percentil 1. Entre las cuatro pacientes en que la proteinuria significativa fue objetivada mediante una tira de orina, solamente una superó el valor de 2+ (caso 11, tabla 28), y también fue la única en cumplir algún criterio de severidad ($TAS \geq 160$).

Por tanto, si en el grupo de estudio se hubiese aplicado la definición de PE propuesta para gestantes de alto riesgo que eleva el nivel de proteinuria exigido a 500 mg/24h o $> 2+$ en tira de orina, la incidencia de PE tardía obtenida descendería desde un 9,2% hasta un 2,2% sin dejar de diagnosticar los casos con alguna complicación asociada. Si bien se trata de una muestra pequeña, pone de manifiesto que el ***conocimiento actual acerca de la prevalencia*** de la PE en gestantes de alto riesgo debería ser revisado a la hora de plantear una prueba de cribado útil para detectar las formas complicadas de este síndrome. Probablemente éstas no incluyan al total de las PE que se detectan en las embarazadas de alto riesgo de acuerdo con las actuales definiciones, sino a un subgrupo mejor seleccionado.

Cabe preguntarse entonces si, desde el punto de vista de la **relación coste-eficiencia**, sigue estando justificado plantear una prueba de cribado para este subgrupo mucho más infrecuente, y la respuesta debe ser afirmativa si se tiene en cuenta la elevada morbi-mortalidad materna y perinatal que todavía acompaña a la PE precoz.

A medida que crecen nuestros conocimientos sobre la **historia natural** del síndrome de la PE y los complejos mecanismos que determinan sus diversas manifestaciones, se sofistican y perfecciona el diseño de los estudios para su detección, que intentan dirigirse hacia el lugar del espectro de la PE que más intensamente se relaciona con un peor pronóstico. Así, en los últimos años, cada vez más estudios incorporan la diferenciación entre PE precoz y tardía, que ha llegado a generalizarse en la actualidad. Se ha preconizado esta subclasificación dado que la PE precoz, aunque menos frecuente, es la que más morbi-mortalidad acumula. La PE precoz se constituye, por tanto, en el objetivo principal en el cribado de la PE, y como tal su análisis debería ser bien diferenciado. Se ha llegado a afirmar que en realidad no es la PE, *per se*, lo que importa detectar, sino el “cluster” o subgrupo que, dentro del síndrome de la PE, se relaciona con un pronóstico adverso¹⁶. A estos argumentos de índole clínica y práctica para separar la PE precoz de la PE tardía se añade una justificación etiopatogénica, cada vez mejor comprobada, según la cual la PE precoz es la más relacionada con las alteraciones en la placentación y por tanto, la que mejor es detectada por la mayoría de marcadores¹¹.

Por todo ello, para la presente tesis también se ha incorporado esta subclasificación entre PE precoz y tardía. Aunque no existe consenso unánime a la hora de establecer el límite entre una y otra, cada vez es más frecuente hacerlo alrededor de la semana 34, por lo que ésta ha sido también la opción aquí elegida.

Respecto a la existencia de un **tratamiento efectivo**, todavía éste no se encuentra disponible, lo que para algunos invalida la búsqueda de un cribado de la PE en la actualidad.

Sin embargo, la correcta selección de las gestantes de riesgo puede ser la clave para identificar a aquellas que realmente se puedan beneficiar de tratamientos preventivos²³⁷. La utilidad práctica del cribado precoz de la PE para gestantes de alto riesgo que se propone será comentada en mayor detalle con posterioridad en el apartado dedicado a valorar la utilidad del cribado para la PE propuesto.

En cuanto a la *seguridad, aceptabilidad y simplicidad del test*, en este estudio se han maximizado al incorporar las pruebas analíticas y ecográficas realizadas a las ya instauradas para el cribado combinado de cromosomopatías. Esto ha permitido no necesitar venopunciones adicionales. Tampoco ha supuesto una prolongación considerable de la ecografía, ya que para los especialistas que han realizado las exploraciones con equipos de alta calidad, el tiempo dedicado a la medición de las resistencias en ambas arterias uterinas durante la ecografía del primer trimestre se ha situado entre los 2-5 minutos en la mayoría de los casos. Para esta investigación se ha elegido la ruta transabdominal para la realización de las exploraciones, evitando así el intrusismo que supone para las mujeres la vía transvaginal. El modo Doppler transabdominal ya había demostrado previamente ser un método efectivo y reproducible para medir los índices de resistencia en las arterias uterinas^{1;238}. En nuestra muestra, con una elevada proporción de mujeres obesas, únicamente fue necesario recurrir a la vía transvaginal en 3/182 casos. La medición de la translucencia nucal necesaria para el cribado de cromosomopatías también se consiguió obtener en la mayoría de los casos por vía transabdominal durante el mismo acto. Por tanto, en la opinión de los especialistas en diagnóstico prenatal involucrados en la realización de las mediciones Doppler AUt para este trabajo, la vía transabdominal en la ecografía del primer trimestre es de elección para realizar simultáneamente el cribado de la PE y las cromosomopatías de modo simple y aceptable.

Si bien se ha cuestionado la seguridad el empleo del modo Doppler durante el primer trimestre de gestación por el teórico efecto térmico y de cavitación que puede provocar su empleo prolongado sobre el embrión en periodo de organogénesis, el Doppler AUt entre las semanas 11+0 y 13+6 se sitúa ya fuera del periodo crítico y además no supone la insonación del feto, por lo que no plantea dilemas éticos²³⁹.

Finalmente, llega la cuestión principal, que es la relativa a la idoneidad de los **resultados de la prueba**. Para otros cribados como el de las cromosomopatías se ha fijado la tasa de falsos positivos en solamente el 5%, ya que un resultado positivo supone la recomendación de realizar una prueba invasiva para el diagnóstico citogenético. Sin embargo, si se pretende alcanzar una buena sensibilidad de aproximadamente el 90% para la predicción de la PE precoz con el cribado combinado propuesto, hay que asumir una elevada tasa de falsos positivos, cercana al 25%. A pesar de ello, si se tiene en cuenta que el punto de partida es una población ya elegida previamente por sus factores de riesgo, se puede considerar un avance destacable poder seleccionar dentro de ella a una cuarta parte de estas mujeres en las que el riesgo de desarrollar una PE precoz es alrededor de 15 veces mayor, frente a otro grupo formado por las tres cuartas partes restantes en el que el riesgo de PE precoz es equiparable al de la población general (tabla 27). De esta manera, se pueden concentrar los recursos dedicados a la prevención y el seguimiento intensivo de forma más racional y mejor dirigida hacia aquellas gestantes que más se pueden beneficiar. Un resultado positivo en el cribado de la PE no supone el sometimiento a una prueba de riesgo, como sucede en el cribado de las cromosomopatías, sino que únicamente puede implicar la realización de controles más estrictos y el posible uso profiláctico de la aspirina en bajas dosis. A falta de estudios de coste-efectividad, en el cribado de la PE la repercusión de un falso resultado positivo es mucho menor que la de un falso negativo, incluso teniendo en cuenta la posible ansiedad generada en las embarazadas que sean advertidas de estar en elevado riesgo de

padecer una PE. Por todo ello, parece adecuado admitir tasas más altas de falsos positivos que en el cribado combinado de cromosomopatías con el fin de maximizar la sensibilidad²⁴⁰.

VI.2.2 Selección de los marcadores y análisis crítico de sus resultados

Siguiendo el exitoso ejemplo del cribado combinado de las cromosomopatías del primer trimestre, en los últimos años se están consiguiendo alcanzar unos buenos resultados en la predicción de la PE mediante la combinación de datos procedentes de la historia materna, el examen ecográfico y marcadores bioquímicos. Los porcentajes de detección publicados son especialmente elevados para la PE precoz, que es la condición que más interesa predecir por ser la principal responsable de las complicaciones derivadas de los trastornos hipertensivos del embarazo. Algunos de los estudios publicados recientemente sobre población de bajo riesgo superan el 90% de sensibilidad para una tasa de falsos positivos del 10% en la detección de la PE precoz en el primer trimestre^{196;226}.

La elección de los marcadores utilizados en esta investigación se ha basado en los resultados obtenidos por los trabajos publicados en población de bajo riesgo, para comprobar si son reproducibles en gestantes con factores predisponentes. Ha de tenerse en cuenta que en la población escogida para este estudio se multiplica por 5-10 veces la frecuencia de PE precoz respecto a la población general (4,8% vs. 0,5-1%). Dadas estas diferencias, es de esperar que los condicionantes que favorecen la aparición de la PE en uno y otro grupo difieran, al menos parcialmente. Por tanto, también es posible que los marcadores funcionen de forma distinta en poblaciones de alto riesgo.

VI.2.2.1 Características maternas

La utilización de los factores de riesgo presentes en la historia materna para la predicción de la PE obtiene una sensibilidad del 40-45% para una tasa de falsos positivos del 10-25%, y

esto siempre que se empleen modelos multivariantes para su ponderación^{10;22;23}. De forma similar, en el presente estudio se alcanza una sensibilidad del 44% con una tasa de falsos positivos del 10% combinando el IMC y la TAM obtenidos en el primer trimestre, pero únicamente para la detección de la PE precoz. En el caso de la PE tardía, solamente el IMC resultó asociado, y la sensibilidad se redujo al 23%.

Si se incluyen factores de riesgo más laxos, tales como la nuliparidad, la sensibilidad puede elevarse al 85-90%, pero teniendo que considerar de riesgo a dos terceras partes de las gestantes⁹⁷. Dada su baja especificidad, estos factores de riesgo menores no han sido considerados como criterios de inclusión para incorporar gestantes de alto riesgo a este trabajo.

En otras palabras, la historia materna no es suficiente para cribar a las gestantes que pueden padecer PE, ya que la mayoría de mujeres con algún factor de riesgo nunca desarrollarán este trastorno²³⁰. En la muestra de 185 gestantes de alto riesgo que componen esta tesis, el 95,2% de ellas no resultaron comprometidas por una PE precoz que requiriese la finalización del embarazo con ≤ 34 semanas.

VI.2.2.2 Estudio Doppler de las arterias uterinas

El empleo del ***Doppler en AUt en el primer trimestre*** tiene un valor más limitado que en el segundo trimestre. Aun así, ha demostrado de forma consistente una sensibilidad en torno al 40-50% para la detección de la PE precoz en poblaciones de bajo riesgo (tabla 10). En virtud de la sencillez en su obtención durante la ecografía del primer trimestre si se posee el entrenamiento y el equipamiento adecuado, la mayoría de las propuestas de cribado de la PE en primer trimestre lo incluyen. Dado lo anterior y la disponibilidad para su realización en nuestro medio hospitalario por obstetras experimentados en el diagnóstico prenatal, se ha incluido el Doppler AUt entre los marcadores elegidos.

Utilizando el Doppler AUt en combinación con la historia materna, el grupo de Nicolaides ha publicado que se puede llegar a obtener una sensibilidad de aproximadamente 80% con una tasa de falsos positivos del 10%. Nosotros no hemos sido capaces de reproducir estos resultados en población de alto riesgo. A pesar de utilizar sus mismas fórmulas basadas en la regresión multivariante, la sensibilidad en nuestra muestra de gestantes se redujo a un 43% para una tasa de falsos positivos del 10%. Sin embargo, mediante este cribado fuimos capaces de seleccionar a un grupo compuesto por el 58% de las mujeres en las que no ocurrió ningún caso de PE precoz y la incidencia de PE tardía fue similar a la de la población general (5,7%). En el otro grupo formado por el 42% restante estaban incluidos el 100% (7/7) de los casos de PE precoz²⁴².

Las discrepancias con el estudio original¹⁵⁶ pueden ser atribuidas en parte al hecho de que, hasta donde llega nuestro conocimiento, la fórmula original no había sido aplicada todavía en un grupo de validación, en los que los resultados suelen ser inferiores a los del grupo a partir del cual se genera el modelo estadístico. También puede aducirse que el estudio de referencia estaba basado en población del norte de Europa, cuyas características pueden no adecuarse a las de nuestra población mediterránea. En cualquier caso, estas explicaciones no satisfacen completamente la respuesta al hecho de las diferencias observadas entre ambos estudios.

Para esta tesis se ha ampliado en más de 30 gestantes la muestra del estudio publicado, con 2 casos más de PE precoz, sin que varíen sustancialmente los resultados. El Doppler AUt de forma aislada solamente ha alcanzado una sensibilidad del 34% con una especificidad del 75% par la detección de la PE.

Los estudios realizados sobre gestantes de alto riesgo en los que se aplica el Doppler AUt en el primer trimestre para la predicción de la PE se limitan a tres trabajos con un tamaño

muestral inferior al conseguido para esta tesis (tabla 31). El estudio de Rampello et al.²⁴³ obtiene mejores resultados que los encontrados en esta tesis. Sin embargo, la baja incidencia de PE hallada (3,6%) pone en duda que realmente se tratase de una muestra de alto riesgo. En el estudio de Fratelli et al.²⁴⁴ sobre 76 gestantes de alto riesgo, obtuvieron un grupo formado por el 61% (46/76) de las gestantes en las que no había casos de PE y otro del 39% (30/76) en el que la incidencia de PE fue del 17%, que es un resultado muy similar al obtenido por nosotros al aplicar la fórmula predictiva en la que se combina el Doppler AUt del primer trimestre con las características maternas. En el de Prefumo et al.²⁴⁵ no encontraron diferencias en los IR entre el grupo no afecto y el de PE pretérmino (0,72 vs. 0,75, $p = 0,6$). Además, para obtener una sensibilidad del 75% en la detección de acontecimientos adversos antes de la semana 37 (PE, CIR, abruptio placentae, muerte intrauterina) la especificidad se veía reducida a un 50%.

Por tanto, de los tres estudios existentes sobre el empleo del Doppler AUt en primer trimestre para la detección de la PE en gestantes de alto riesgo, el primero ofreció unos resultados superiores sobre una muestra con una incidencia de PE sensiblemente inferior. El segundo obtuvo unos resultados ligeramente superiores sobre una muestra con una incidencia de PE ligeramente inferior. Por último, el tercero mostró unos resultados similares, aunque no completamente comparables, sobre una muestra con una incidencia de PE muy parecida.

Las conclusiones que se pueden extraer se ven limitadas por las pequeñas muestras de los escasos estudios y por la posible existencia de un sesgo de publicación a favor de los trabajos en los que se obtienen mejores resultados. Aun así, parece existir una tendencia hacia unos peores resultados cuanto mayor sea la incidencia de PE en la población elegida, y todos los estudios citados coinciden con esta tesis al poner de manifiesto que *el Doppler AUt en primer*

trimestre para poblaciones de alto riesgo tiene una baja especificidad, aunque un elevado valor predictivo negativo cuando los índices de resistencia son normales y el notch está ausente.

Tabla 31. Estudios longitudinales en los que se evalúa la exactitud predictiva del Doppler de las arterias uterinas realizado en la ecografía del primer trimestre para la predicción de la preeclampsia en gestantes con factores de alto riesgo *a priori*.

Estudio	N	Casos de PE : n(%)	Criterio Doppler AUt anormal	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Nivel de significación
Rampello et al ²³⁴	139	5 (3.6)	IR > 0.8 y/o notch bilateral	60	82	0,05
Fratelli et al ²³⁵	76	5 (6.6)	IR > 0.8 y/o notch bilateral	100	61	0,004
Prefumo et al ²³⁶	56	8 (14.3)*	IR > p50 y/o notch uni o bilateral	88	39	0,6
Herraiz (Tesis doctoral)	185	26 (14.1)	IP > p90	34	75	0,87

PE, preeclampsia; Doppler AUt, estudio Doppler de las arterias uterinas; IR, índice de resistencia; IP, índice de pulsatilidad; *, sólo contabilizan PE en las que el parto tuvo lugar < 37 semanas

En el segundo trimestre existen algunos estudios más utilizando el Doppler AUt sobre población de alto riesgo y en un metaanálisis sobre ellos se observa una menor capacidad predictiva en comparación con la población general¹⁴⁸.

En conclusión, la escasa literatura sobre el empleo del Doppler AUt en gestantes con factores de alto riesgo es concordante con nuestro estudio respecto a su menor sensibilidad para la predicción de la PE en comparación con la obtenida en la población general.

En el diseño de esta tesis se ha tenido en cuenta la influencia de la localización placentaria sobre las resistencias al flujo observadas en las AUt. Si la masa placentaria predomina en uno de los cantos uterinos, la vascularización de ese lado sufre una mayor transformación, y por tanto disminuyen más las resistencias en su AUt correspondiente. En general, cuanto mayor es la lateralización placentaria, más grandes son las diferencias entre los índices de resistencia en cada una de las AUt. No se ha aclarado convenientemente si es preferible

evaluar únicamente la OVF de la AUt correspondiente al dominio placentario, la OVF con menor resistencia o la resistencia media entre ambas arterias. Es posible que la AUt ipsilateral a la predominancia placentaria sea la más adecuada para predecir el riesgo de PE, puesto que se convierte en la principal responsable del flujo placentario²⁴⁶. Por ello, se ha tenido en cuenta este factor en un intento de mejorar los resultados. Se ha podido comprobar la influencia de la localización placentaria sobre las resistencias en las AUt, pero los pobres resultados predictivos obtenidos con el Doppler AUt en el primer trimestre no han permitido establecer cuál es el mejor modo de evaluar las resistencias de las AUt teniendo en cuenta la localización placentaria. Del mismo modo, tampoco han permitido conocer si es preferible utilizar el IP o el IR. Se ha optado por calcular el IP medio por razones de índole práctico, ya que es el proceder estandarizado, de momento no existen curvas de referencia específicas de las AUt de predominio placentario, disminuye la subjetividad al no tener que determinar el predominio placentario y apenas consume más tiempo de exploración respecto a la medición de una sola AUt tras evaluar la predominancia placentaria.

Adicionalmente se ha evaluado la ***relación entre el Doppler AUt en primer y segundo trimestre*** con el fin de monitorizar la evolución de las resistencias en las AUt al comienzo y al final de la segunda oleada trofoblástica. Se pudo llevar a cabo esta reevaluación del Doppler AUt entre las 19+0 y 22+0 semanas en 116 de las 185 gestantes (63%), incluyendo 7/9 casos de PE precoz. En el resto de los casos no se obtuvo esta información al no estar advertido el ecografista de la necesidad de este estudio, sin existir ningún criterio de selección preestablecido.

Dos estudios previos realizados en población de bajo riesgo han obtenido resultados prometedores para la predicción de la PE mediante la comparación del Doppler AUt entre el primer y el segundo trimestre. El trabajo de Gómez et al.²⁴⁷ realiza una evaluación semicualitativa de la evolución del Doppler AUt, que ha sido reproducida en los resultados

de esta tesis (figuras 27 y 28). Según esta valoración, las gestantes quedan divididas en cuatro grupos, en función de si existe alteración o no del Doppler AUt en el primer trimestre y de si ésta persiste o no en el segundo trimestre. Tanto en el estudio original como en los resultados observados en esta tesis, el orden de los grupos de mayor a menor riesgo de PE es el mismo. El primero es el constituido por aquellas gestantes que tienen alteración del Doppler AUt tanto en el primer como en el segundo trimestre. El segundo, por las que evolucionan desde un Doppler AUt normal en primer trimestre hacia un Doppler AUt alterado en el segundo trimestre. El tercero, las que tienen alterado el Doppler AUt en el primer trimestre pero se éste se normaliza en el segundo. Por último, el riesgo más bajo de PE ocurre en las que conservan el Doppler AUt normal en ambas exploraciones.

Al construir los grupos mencionados en función del IPm-AUt con el punto de corte en el percentil 90, se clasificó a 20 gestantes dentro de los dos primeros grupos, con una incidencia de PE precoz del 25% (5/20). Cuando los grupos se formaron en función de la presencia o no de notch bilateral, solamente seis gestantes quedaron encuadradas en los dos primeros grupos, de las cuales tres sufrieron una PE precoz (50%).

A la vista de estos resultados se podría inferir que solamente tiene valor el Doppler AUt del segundo trimestre. Sin embargo, existe un método cuantitativo para evaluar la evolución entre el Doppler AUt en el primer y en el segundo trimestre más efectivo. Fue descrito por Plasencia et al.²²⁷ y consiste en la aplicación del cociente entre el IPm-AUt 1T y el IPm-AUt 2T (IPm-AUt 2T/1T). En el estudio original realizado sobre 3330 gestaciones de bajo riesgo se tiene en cuenta este cociente junto con las características maternas para lograr un 100% de detección de la PE precoz para una tasa de falsos positivos del 10%. Al aplicar el IPm-AUt 2T/1T sobre la muestra del estudio se llegó a detectar a 6/7 casos (85%) con una especificidad del 75%. Estos resultados indican que la relación entre el Doppler AUt del primer y segundo trimestre predice mejor que cada uno de ellos por separado.

VI.2.2.3 Marcadores bioquímicos

La elección de los marcadores bioquímicos para esta tesis se ha realizado en función de la sencillez para su obtención y de los resultados mostrados por otros estudios. Se pueden dividir en dos grupos. El primero está formado por marcadores “rutinarios”, llamados así porque se obtienen de forma habitual con la analítica del primer trimestre (PAPP-A, ácido úrico y TG) o se encuentran fácilmente disponibles en cualquier laboratorio hospitalario (PCR). El segundo grupo lo forman los marcadores “experimentales” (PIGF e inhibina A), así denominados porque su empleo se limita actualmente al ámbito de la investigación y no se encuentran fácilmente disponibles.

Entre los marcadores rutinarios elegidos, la *PAPP-A* ha sido la más estudiada en el primer trimestre. Múltiples publicaciones han puesto en relación sus niveles bajos con eventos obstétricos adversos¹⁸⁷ tales como la muerte fetal²⁴⁸, el bajo peso al nacimiento²⁴⁹, el parto pretérmino²⁵⁰ y la PE (tabla 12). Su bajo valor para la predicción de estos eventos está bien establecido. En el caso de la PE, su sensibilidad es inferior a la del Doppler AUt del primer trimestre y se sitúa alrededor del 15-20% para una tasa de falsos positivos del 5-10%, pero cuando su valor se sitúa por debajo del percentil 5 (aproximadamente $< 0,40$ MoM), aumenta unas 3 ó 4 veces el riesgo de padecer una PE²⁵¹. Dada su fácil disponibilidad al ser empleada para el cribado combinado de las cromosopatías, se ha preconizado su inclusión en un posible cribado de la PE en el primer trimestre²²⁶.

La asociación observada por este y otros estudios entre los valores bajos de PAPP-A y los valores alterados de otros marcadores de insuficiencia placentaria como el Doppler AUt²⁵² y el PIGF¹⁹⁶ en el primer trimestre, subrayan la probable implicación de la PAPP-A en el proceso de placentación. Sin embargo, esta relación con otros marcadores implica que la

aportación de la PAPP-A al cribado combinado sea menor de la esperada si se tratase de un marcador independiente.

En gestantes de alto riesgo apenas existen referencias. Un pequeño estudio con 61 gestantes y 7 casos (11%) de PE severas no encontró diferencias significativas en los niveles de PAPP-A en el primer trimestre entre las gestantes con y sin PE severa²⁵³. Los resultados de esta tesis tampoco alcanzan la significación, si bien en 2/9 casos de PE precoz se hallaron valores extremadamente bajos de PAPP-A: el caso 4 (0,20 MoM) y el caso 7 (0,11 MoM). Estos casos, además de la prematuridad, asociaron complicaciones fetales (PEG en el caso 4) y maternas (síndrome de HELLP y *abruptio placentae* en el caso 7) Por tanto, aunque no se haya incluido a la PAPP-A en el modelo predictivo, resulta aconsejable permanecer atentos ante la presencia de valores de PAPP-A < percentil 5 en las gestantes de alto riesgo.

El resto de marcadores “rutinarios” elegidos, es decir, **la PCR, el ácido úrico y los triglicéridos**, se relacionan con la predisposición a la inflamación y el daño vascular, aunque de forma inespecífica. No existen datos concluyentes previos a esta tesis acerca de la utilidad de ninguno de ellos para la predicción de la PE en el primer trimestre. Con los datos obtenidos, la PCR se puede descartar como candidato para el cribado de la PE en el primer trimestre. Más prometedores son los resultados que ofrecen los triglicéridos y el ácido úrico para la predicción de la PE precoz. Especialmente llamativos resultan los elevados niveles de estos dos marcadores en los dos casos de PE precoz complicados con un síndrome de HELLP. Esta asociación podría reflejar una especial predisposición al daño sobre los endotelios fenestrados. En el caso de la hiperuricemia, está comprobada su relación directa con la afectación del endotelio glomerular en la PE establecida y también con los casos de mayor severidad. Los buenos resultados obtenidos con estos marcadores de sencilla obtención a partir de la analítica del primer trimestre, han permitido su inclusión en el

modelo predictivo combinado. En el futuro será necesario validar la eficacia que el ácido úrico y los triglicéridos han mostrado en este trabajo.

Dado que desde comienzos del año 2007 las muestras sanguíneas extraídas en el primer trimestre se han conservado congeladas a -80°C , las mediciones de los marcadores en las muestras obtenidas desde entonces se han podido realizar de forma diferida a finales del año 2009. Esto ha permitido elegir los marcadores experimentales en función de los resultados aportados por estudios recientes, los cuales han sido reflejados en la introducción. En virtud de esta información, los marcadores elegidos han sido la PIGF y la inhibina A.

El *PIGF* ha demostrado ser el factor angiogénico que mejores resultados predictivos ofrece en el primer trimestre¹⁹⁵. Según los resultados publicados por el grupo de Nicolaides, se trata del marcador que mejor sensibilidad aporta individualmente para la detección de la PE precoz, con una tasa de detección del 50% para una especificidad del 90%. Para alcanzar la misma sensibilidad en la muestra de alto riesgo de este estudio, su especificidad se ve reducida al 75%. De forma similar a lo observado aquí, en el estudio de Sibai et al. sobre 704 gestantes con antecedentes de PE previa y/o hipertensión crónica, tras escoger una especificidad del 75%, la sensibilidad del PIGF para la detección de PE precoz (<37 semanas) fue del 38% y para la detección de PE muy precoz (<27 semanas) fue del 67%. En este último estudio las muestras sanguíneas se recogieron entre las semanas 12 y 20 de gestación²⁵⁴.

Se ha comprobado la asociación parcial de los valores del PIGF con los de otros marcadores precoces de alteración en la placentación, como el Doppler AUt y la PAPP-A, que también han mostrado una menor especificidad para la predicción de la PE al ser aplicados sobre las gestantes de alto riesgo recogidas.

Las concentraciones de PIGF no son comparables entre los diversos estudios, debido a que no existe una estandarización universal de calibración. El reactivo empleado para este estudio ha sido recientemente aprobado para su uso comercial tras demostrar su eficacia y fiabilidad, además de presentar la ventaja de que su procesamiento está automatizado⁹⁰. Sin embargo, los valores absolutos encontrados no son comparables con los obtenidos con el kit utilizado mayoritariamente hasta el momento. Esto implica que no se hayan podido utilizar las fórmulas descritas para su transformación en MoM¹⁹⁶ y se hayan tenido que elaborar otras propias basadas en la muestra de gestantes no afectas del estudio. Debido a su elevada fiabilidad, es poco probable que la elección del método aplicado para esta investigación haya tenido alguna influencia negativa en los resultados predictivos.

Por último, la *inhibina A* ha sido el marcador que mejores resultados ha obtenido. En los cinco casos de PE precoz en los que se midió la inhibina A en el primer trimestre, los valores de este marcador resultaron muy superiores a los valores medios obtenidos en la población no afecta, de modo que en este limitado número de casos la inhibina A alcanzó una sensibilidad del 100% para la detección de la PE precoz con una especificidad del 75%. Estos resultados son mejores que los publicados en el estudio de Sibai et al. en los que la sensibilidad de la inhibina A es del 33% para la detección de PE precoz y del 78% para PE muy precoz²⁵⁴. Aunque es probable que con un mayor número de casos disminuyese la sensibilidad obtenida en esta tesis, también es posible que la medición de la inhibina A antes de la semana 12 tenga un mejor rendimiento predictivo que entre las semanas 12 y 20.

VI.2.3 Estrategias contingentes y secuenciales

La aplicación del cribado combinado propuesto para el primer trimestre permite seleccionar a una de cada cuatro gestantes con factores de alto riesgo *a priori* alcanzando una detección del 90%. Incluso si no se dispone de los marcadores experimentales, la aplicación del cribado

con las características maternas y los marcadores rutinarios permitiría seleccionar a casi el 80% de los casos de PE precoz. Mediante una estrategia secuencial, se puede añadir la realización de un estudio Doppler en el segundo trimestre para mejorar la especificidad del cribado realizado en el primer trimestre. Mediante una estrategia contingente, se podría reservar la valoración del estudio Doppler AUt en primer y segundo trimestre al grupo de embarazadas con un cribado combinado positivo en el primer trimestre. La aplicación del cociente Doppler AUt 2T/1T consigue reducir el grupo de gestantes con cribado positivo al 5% respecto a la muestra original, sin afectar a la detección.

Esta estrategia contingente y secuencial en dos etapas se puede realizar también sin introducir nuevas pruebas a las ya establecidas para el seguimiento habitual del embarazo, puesto que los estudios Doppler ecográficos se podrían realizar junto con las ecografías rutinarias del primer y segundo trimestre. Aplicando el cribado antes de los controles ecográficos se lograría reducir considerablemente la sobrecarga asistencial que puede suponer la medición del Doppler AUt. Además, se soslayaría la dificultad derivada de la falta de ecografistas con experiencia en la realización del estudio Doppler AUt, ya que al reducir el número de exploraciones, éstas serían asumibles por un menor número de especialistas.

Por tanto, el estudio Doppler AUt en el primer y segundo trimestre cobra especial sentido sobre las gestantes con un cribado positivo. Su implementación permite aumentar la especificidad en la predicción de la PE al inicio de la segunda mitad del embarazo. Este momento es el indicado para comenzar un seguimiento intensivo en aquellas gestaciones que lo requieran para evitar las complicaciones derivadas de la PE precoz.

VI.3 Utilidad del cribado precoz de la preeclampsia en gestantes de alto riesgo

Para esta tesis se ha optado por el final del primer trimestre para establecer un cribado de la PE en gestantes de alto riesgo. El principal argumento para esta elección es que permite la instauración de medidas preventivas al inicio de la segunda oleada trofoblástica, y por tanto a tiempo de modificar los mecanismos fisiopatológicos del proceso. Por otro lado, la selección temprana de las gestantes permite racionalizar y optimizar la dedicación de los recursos para su seguimiento. Otra ventaja práctica reside en la posibilidad de hacer coincidir la realización de las pruebas analíticas y ecográficas con las del cribado de cromosomopatías del primer trimestre. La posibilidad de lograr estas aplicaciones de acuerdo a los resultados obtenidos con el cribado propuesto se discute a continuación.

VI.3.1 Valor del cribado precoz de la preeclampsia para la aplicación de medidas preventivas

La mejor organización de los cuidados prenatales desde mediados del siglo pasado redujo considerablemente la mortalidad y morbilidad materna derivada de la PE al permitir su detección precoz basándose en los factores de riesgo de la historia materna y la aparición durante la segunda mitad del embarazo de síntomas y signos iniciales, tales como edemas, elevación del ácido úrico, hipertensión y proteinuria. El diagnóstico del trastorno en sus fases iniciales permite aplicar medidas para su *prevención terciaria*, destinada a evitar las complicaciones derivadas de su evolución natural. En el caso de la PE, las únicas medidas que han demostrado ser útiles en este sentido son la derivación de la paciente a un centro con los medios adecuados para su atención y la terminación del embarazo en el momento oportuno²⁵⁵. El seguimiento cercano y la aplicación estricta de los estándares promulgados por las principales guías de consenso para la atención de las gestantes en las que se sospecha una PE, ha demostrado que permite disminuir considerablemente la frecuencia de eventos adversos maternos. En el estudio PIERS, tras la introducción en la práctica clínica de un

protocolo de atención para estas mujeres en tres hospitales terciarios se disminuyó la incidencia de sucesos maternos adversos desde un 5,1% antes de su aplicación hasta un 0,7% tras sus dos primeros años de aplicación ($P < 0,001$; OR 0,14 IC95% 0,04-0,49)²³⁶.

Se puede buscar un mayor avance en la prevención tratando de corregir los cambios fisiopatológicos implicados en la PE antes de que aparezcan sus manifestaciones clínicas, lo que se conoce como *prevención secundaria*. Hace ya más de 20 años, se propuso el estudio no invasivo de la vascularización útero-placentaria mediante la ecografía Doppler como un modo de conocer indirectamente el estado de la invasión trofoblástica tras su finalización, alrededor de la semana 20-24 de gestación²⁵⁶. Teóricamente, la constatación de una elevación de las resistencias en las AUt tras el periodo de invasión trofoblástica nos alerta de aquellas gestantes en las que se han establecido los mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir al desarrollo de una PE y de este modo centrar sobre ellas los esfuerzos por corregir los cambios fisiopatológicos establecidos. Aunque la alteración del Doppler AUt aumenta unas seis veces la probabilidad de padecer una PE, no se ha consolidado aún como una prueba de rutina en los cuidados prenatales. Lo mismo ha sucedido con otros muchos marcadores del segundo trimestre propuestos¹³⁹. La razón es que ninguno de los ensayos clínicos de intervención farmacológica iniciados en el segundo trimestre ha tenido éxito. Tampoco los realizados sobre grupos de mujeres seleccionadas por la existencia de una alteración del Doppler AUt en el segundo trimestre ha conseguido demostrar una disminución de los casos de PE en el grupo tratado respecto al grupo placebo²⁵⁷ (tabla 32).

Entre estos estudios resulta interesante destacar el de Harrington et al²⁵⁹. En él se aleatoriza a 216 mujeres con elevadas resistencias en el Doppler AUt a las 20 semanas en un grupo al que se administra AAS en baja dosis y se realiza sobre él un seguimiento intensivo y otro grupo que sigue los cuidados rutinarios. Si bien, del mismo modo que en los otros estudios, el tratamiento con AAS no parece prevenir la aparición de PE ya que no se observan

diferencias estadísticamente significativas en su incidencia, sí se observa una reducción de las complicaciones en el grupo sobre el que se interviene. Muy probablemente la mejora en el pronóstico del grupo sobre el que se realiza la intervención no sea achacable al AAS, sino que sea consecuencia del seguimiento más intensivo al que son sometidas con controles ecográficos seriados cada cuatro semanas. De nuevo, tal como ocurría con la prevención terciaria, la mayor dedicación a la atención médica sobre un grupo seleccionado (en este caso antes de la aparición de los síntomas) ayuda a mejorar el pronóstico.

Tabla 32. Ensayos clínicos aleatorizados que han sido realizados sobre gestantes con flujos alterados en el estudio Doppler las arterias uterinas durante el segundo trimestre. Se han excluido los pequeños estudios con $N \leq 100$ individuos.

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Intervención</i>	<i>Edad gestacional en semanas</i>	<i>PE en el grupo placebo vs grupo de intervención</i>
Chapell et al ²⁵⁸	283	Vitaminas C y E	18-22	25% vs. 24%
Harrington et al ²⁵⁹	216	AAS baja dosis	17-23	8,4% vs. 6,5%
Yu et al ²⁶⁰	560	AAS baja dosis	22-24	18% vs. 19%

PE, preeclampsia; AAS, aspirina.

En definitiva, el seguimiento intensivo de los grupos de riesgo seleccionados es un factor que mejora el pronóstico y que debe ser incorporado independientemente del nivel al que se dirija la predicción. Así debería suceder también con las mujeres cribadas en el primer trimestre según la estrategia propuesta, ya que el reducido grupo de mayor riesgo en el que se incluye a la mayor parte de los casos de PE precoz se podría beneficiar de un seguimiento estrecho durante la segunda mitad de su embarazo.

En vista de lo anterior, a pesar de los ímprobos esfuerzos realizados, hasta el día de hoy no conocemos cómo cambiar la evolución natural de la PE una vez que se han establecido sus mecanismos patogénicos. Por ello, en los últimos años se ha propuesto un acercamiento a la

prevención primaria, con el objetivo de influir sobre las causas que subyacen en la patogenia de la PE -tales como la invasión trofoblástica superficial, la respuesta inflamatoria exagerada y el desequilibrio angiogénico- para evitar su desarrollo.

La evidencia actual indica que los únicos tratamientos preventivos que actualmente tienen alguna aplicación para disminuir la incidencia de la PE son el AAS y los suplementos de calcio, y este último solamente en circunstancias que impliquen estados carenciales^{261:262}. Los estudios realizados con suplementos de vitaminas antioxidantes C y E no consiguieron demostrar su eficacia para la prevención de la PE, e incluso han revelado un aumento en el número de recién nacidos de bajo peso en el grupo tratado, por lo que se desaconseja su uso²⁶³.

La eficacia de las medidas preventivas conocidas es mucho más discreta de lo deseado. En el caso del AAS en baja dosis, los recientes metaanálisis cifran la reducción de casos de PE en aproximadamente un 10%, siempre que se emplee de forma continua y desde el final del primer trimestre^{261:264}. Esto supone que en una población de bajo riesgo en la que la prevalencia de PE es del 3%, el número necesario de embarazadas a tratar (NNT) con AAS de baja dosis para evitar un solo caso de PE es de 333, y para evitar uno solo de PE precoz, de 2000. En una población de alto riesgo como la de este estudio, con una prevalencia de PE próxima al 15%, estos datos serían de 71 y 490, respectivamente. Sin embargo, utilizando el cribado combinado propuesto sobre población de alto riesgo, el NNT teóricamente necesario para evitar un caso de PE precoz se reduciría a 50.

Si no se aplica el cribado precoz de la PE, el NNT resulta demasiado elevado como para sentar con claridad la indicación de una medicación clasificada por la FDA como de categoría D en el tercer trimestre embarazo por el riesgo de hemorragia fetal y materna y de la cual no se ha establecido su seguridad a largo plazo. También es cierto que en el

metaanálisis de Askie et al. sobre los ensayos clínicos realizados con AAS en baja dosis durante el embarazo para la prevención de la PE, que incluyó los datos individuales de 32217 mujeres y sus 32819 recién nacidos, no se observaron efectos adversos para la madre o el recién nacido a corto plazo²⁶¹.

Desde la perspectiva de la salud pública, en la actualidad la indicación de iniciar un tratamiento preventivo con AAS en baja dosis debería ser individualizada en consenso con la madre adecuadamente informada, según afirmaron grandes expertos en un reciente editorial publicado en la revista *Lancet* a raíz del metaanálisis de Askie et al.²⁶⁵. A pesar de ello, en el protocolo de la SEGO sobre trastornos hipertensivos del embarazo (disponible en: www.prosego.com) se establece con grado de recomendación “A” la indicación del uso de AAS en baja dosis de forma casi indiscriminada, incluso en gestantes con factores de riesgo tan laxos como la nuliparidad, sin ninguna evidencia científica que lo respalde y sin que existan precedentes en otros protocolos internacionales de referencia. La implantación de un cribado combinado precoz de la PE eficaz podría paliar en gran medida esta arbitrariedad, así como la confusión generalizada existente al respecto del uso de AAS en baja dosis para la prevención de la PE.

Puesto que el efecto del AAS en baja dosis para prevenir la PE es mayor si se administra desde etapas precoces del embarazo y si se seleccionan adecuadamente los grupos de riesgo, en la actualidad la búsqueda de un cribado para la PE se centra en las etapas del embarazo que resulten lo suficientemente precoces como para actuar sobre los mecanismos patogénicos antes que estos se establezcan definitivamente. El final del primer trimestre resulta un momento especialmente atractivo, ya que se encuentra en la antesala de la segunda oleada trofoblástica, a tiempo de adoptar medidas para modificarla. Existen al menos tres pequeños ensayos clínicos que apuntan en esta dirección, ya que reportan muy buenos resultados en la prevención de la PE tras instaurar un tratamiento con AAS desde el primer trimestre en

gestantes de alto riesgo cribadas mediante el Doppler AUt o factores de riesgo maternos²⁶⁶⁻²⁶⁸ (tabla 33). Existe un metaanálisis sobre los escasos ensayos clínicos realizados sobre la prevención de la PE con AAS en mujeres con alteraciones en el Doppler AUt que incluye los estudios aquí referidos más los realizados entre las semanas 17-19. En él se llega a la conclusión de que el empleo de AAS es más útil cuanto más precozmente se inicia su administración tras la comprobación de una alteración en el Doppler AUt. Así, el RR de PE en el grupo cribado antes de la semana 16 es de 0,48 (IC 95% 0,33-0,68, $p < 0,01$), en el grupo cribado entre las semanas 17-19 es de 0,55 (0,17-1,76, $p=0,31$) y en el grupo cribado más allá de las 20 semanas de 0,82 (0,62-1,09, $p=0,18$)²⁶⁹.

Tabla 33. Ensayos clínicos aleatorizados con aspirina (AAS) en baja dosis que han sido realizados sobre gestantes de alto riesgo durante el primer trimestre.

<i>Autor</i>	<i>N</i>	<i>Edad gestacional en semanas</i>	<i>Método de cribado</i>	<i>PE en el grupo placebo vs grupo de intervención</i>
Vainio et al. ²⁶⁸	90	12-14	Doppler AUt (Notch bilateral)	23% vs 5%
Ebrashy et al. ²⁶⁷	139	14-16	Doppler AUt (Cualquier notch o ↑resistencias)	62% vs 35%
Chiaffarino et al. ²⁶⁶	35	<14	Factores de riesgo*	37% vs 31%

Doppler AUt, estudio Doppler de las arterias uterinas; *Incluyen: hipertensión crónica, antecedente de preeclampsia, crecimiento intrauterino restringido o muerte fetal anteparto

El diseño de esta tesis no permite demostrar si el uso de AAS ha sido de utilidad para disminuir la incidencia de casos de PE entre su muestra de gestantes de alto riesgo, ya que el empleo de AAS no ha sido randomizado, sino que se ha dejado al criterio de los tocólogos encargados del seguimiento de estas pacientes. La incidencia de PE fue del 18% vs. 12% en el grupo tratado con AAS y el grupo sin tratamiento, respectivamente. Este resultado aparentemente inesperado puede explicarse por el hecho de que las gestantes que recibieron AAS acumulaban más factores y de mayor riesgo que las no tratadas. A pesar de estas

limitaciones, nos propusimos evaluar la influencia de la toma de AAS sobre los cambios en las resistencias de las AUt ocurridas entre el primer y el segundo trimestre. Encontramos que el consumo de AAS se asociaba de forma significativa con una mayor reducción de las resistencias en el Doppler de AUt entre el primer y el segundo trimestre, y que esta reducción era aún mayor en las mujeres con un IMC > 30 kg/m².

Estos hallazgos son congruentes con los datos que sugieren que el beneficio del AAS se obtiene durante la segunda oleada trofoblástica y que los mayores efectos se observan sobre las gestantes que presentan factores de riesgo más acusados. Sin embargo, hacen falta todavía grandes ensayos clínicos que apliquen algún método efectivo, como el propuesto en este estudio, para cribar de forma precoz a las gestantes de riesgo sobre las que randomizar la administración de AAS en baja dosis desde el final del primer trimestre.

VI.3.2 Estratificación del riesgo

El cribado combinado propuesto consigue un elevado valor predictivo negativo del 99,3%. Esto implica que, además de seleccionar un grupo de riesgo, se puede incluir a tres cuartas partes de las gestantes con factores de riesgo *a priori* dentro de otro grupo con un riesgo de PE precoz equiparable al de la población general, ya que solo hubo un caso en las 138 embarazadas con cribado negativo (0,7%). Por tanto, la aplicación del cribado posibilitaría mejorar considerablemente la racionalización de la atención prenatal en estas mujeres. Por una parte, permitiría transmitir una información tranquilizadora desde el inicio del embarazo al 75% de las gestantes hasta ahora consideradas como de alto riesgo y, por otra, intensificar los cuidados y dirigir más recursos hacia el 25% de las embarazadas en las que se obtiene un cribado positivo y en las que la incidencia de PE precoz alcanza el 17%, lo que supone un riesgo más de 15 veces superior al existente en el grupo con cribado negativo y en la población general.

VI.3.3 Complementariedad de los cribados para la preeclampsia y las cromosomopatías en el primer trimestre

Una ventaja adicional de la realización del cribado combinado de la PE en el primer trimestre es la posibilidad de compaginarlo con el cribado de cromosomopatías, ya que tanto la recogida de datos acerca de la historia materna como el estudio ecográfico y el estudio analítico se pueden realizar simultáneamente, sin pruebas ni visitas adicionales. Además de esta circunstancia que, como ya se ha subrayado, redundando en la simplicidad de la prueba, la realización conjunta de ambos cribados nos ha permitido encontrar puntos de complementariedad entre ambos.

En concreto, el nexo común más evidente entre ambos cribados es la utilidad de los niveles bajos de PAPP-A tanto para la detección del síndrome de Down como de la PE. Observando las relaciones de la PAPP-A con otros marcadores de alteración placentaria (figura 33), se puede comprobar que sus niveles bajos se relacionan de forma significativa con niveles bajos de PIGF e Inhibina A y, de forma especialmente intensa, con resistencias elevadas en las arterias uterinas. El hallazgo de estas interrelaciones de la PAPP-A, PIGF, inhibina A y Doppler AUt entre sí es compatible con el papel que se les ha atribuido como marcadores de alteración en el desarrollo trofoblástico y también ha sido recientemente puesto de manifiesto por varios grandes estudios publicados por el grupo de Nicolaides para la predicción de la PE en gestantes de bajo riesgo^{190;196;226}.

Tanto la disminución en los niveles de PIGF²⁷⁰ como el aumento en los de inhibina A²⁷¹ se han relacionado con un incremento en el riesgo de trisomía 21 y de PE. No sucede así con el Doppler AUt, que no resulta predictor de esta cromosomopatía. El síndrome de Down tampoco se asocia con un aumento en el riesgo de PE. En otras cromosomopatías como la

trisomía 13, sí se ha demostrado un riesgo elevado de padecer PE, así como un aumento en las resistencias del Doppler AUt en el primer trimestre respecto a las gestaciones normales²⁵².

Como consecuencia de lo anterior se puede deducir que, en el momento de realizar el cribado combinado del primer trimestre, existe un marcador (PAPP-A) que resulta útil para la predicción de dos condiciones distintas (PE y trisomía 21) y otro marcador (Doppler AUt) que solamente se asocia con el riesgo de PE. Bajo esta premisa y utilizando los resultados de esta investigación, hemos publicado recientemente que la relación existente entre los valores de la PAPP-A y el Doppler AUt en el primer trimestre puede ser útil para ponderar el riesgo de síndrome de Down cuando existen valores bajos de PAPP-A en gestantes con factores de alto riesgo de PE¹⁸².

En conclusión, la realización simultánea del cribado combinado de cromosopatías y el de la PE al final del primer trimestre aporta ventajas prácticas al evitar la duplicación de pruebas y ventajas clínicas al poder mejorar la detección reevaluando los casos con PAPP-A baja. Una posible desventaja de la interrelación parcial demostrada entre distintos marcadores de alteración placentaria es que ésta puede debilitar la capacidad de su combinación para la detección de la PE al estar marcando alteraciones parecidas.

VI.4 Limitaciones

- 1) La principal limitación que presenta el estudio es su reducido tamaño muestral en comparación con los estudios publicados en población de bajo riesgo, lo que impide alcanzar su potencia estadística. Resulta muy difícil reclutar una cohorte amplia de gestantes con factores de alto riesgo en un solo centro. Prueba de ello es que todos los estudios realizados sobre gestantes de alto riesgo para la predicción de la PE en el primer trimestre comparten esta limitación. La escasez de datos publicados sobre el subgrupo de gestantes de alto riesgo añade valor a la muestra de 185 mujeres con estas características que se ha conseguido reclutar y seguir de forma completa. Solamente dos estudios superan el tamaño muestral alcanzado en esta tesis. El realizado por Khalil et al.²¹³ incluye 42 casos de PE, pero su diseño es de caso-control, con 5 controles apareados por cada caso. El estudio de Sibai et al.²⁵⁴ incluye 704 gestantes de alto riesgo con 104 casos de PE, en un estudio multicéntrico diseñado inicialmente como un ensayo clínico para la prevención de la PE, del que se rescatan los sueros para su análisis retrospectivo. Los trabajos con diseños prospectivos sobre cohortes de gestantes de alto riesgo para la predicción precoz de la PE publicados hasta la actualidad presentan tamaños muestrales inferiores al de esta tesis.

Se ha logrado llegar al objetivo inicial fijado en al menos 180 gestantes de alto riesgo. La incidencia de PE también ha sido la esperada, por lo que se han podido superar los 20 casos de PE estimados como mínimo para poder aplicar modelos multivariantes. Sin embargo, la imposibilidad de predecir la PE tardía ha reducido el número de casos válidos para este análisis a los nueve con PE precoz. Esta cantidad resulta insuficiente para estimar modelos estables basados en la combinación de marcadores. Para validar el modelo creado basado en cuatro variables predictoras

sería necesario cuadruplicar la muestra conseguida. A pesar de ello, se ha considerado interesante explorar qué marcadores pueden funcionar mejor en combinación, así como las posibilidades que el modelo creado puede alcanzar. De este modo se ha tratado de facilitar y orientar la dirección de futuros trabajos, tanto en la elección de marcadores como en la estimación de los recursos que se requieren para su consecución.

- 2) Otra importante limitación a tener en cuenta es que el diseño observacional de este estudio imposibilita la extrapolación de conclusiones firmes acerca de las ventajas clínicas derivadas del cribado propuesto. Así, al no haber realizado ninguna intervención sobre la administración de AAS o sobre el tipo de seguimiento realizado a las embarazadas, no se pueden establecer grupos equiparables que permitan deducir cuál ha sido su influencia sobre las gestantes cribadas.

Los tocólogos encargados del seguimiento de estas pacientes no han recibido información acerca de los resultados de las pruebas de cribado no rutinarias que se han realizado para el estudio, de modo que sus decisiones no se han visto condicionadas por ellos. De este modo se ha pretendido conocer los resultados del cribado en las condiciones clínicas habituales. No ha sido posible, sin embargo, que la participación de las mujeres en el estudio fuese cegada a sus cuidadores, puesto que eran ellos los principales encargados de reclutarlas. Por tanto, no se puede excluir que los resultados evolutivos de la muestra de gestantes de alto riesgo escogida para este estudio puedan diferir de los encontrados en la población de gestantes de alto riesgo como consecuencia del efecto Hawthorne, debido al mayor celo en los cuidados procurados a las gestantes por el hecho de conocer que están siendo evaluadas.

- 3) Desde el punto de vista metodológico, el almacenamiento y la congelación de las muestras se ha esgrimido como una posible causa de alteración de los resultados bioquímicos. Se han expresado reservas acerca de los resultados obtenidos por estudios en los que la congelación de las muestras se ha realizado a temperaturas superiores a -30°C o en los que el tiempo de permanencia a temperatura ambiente fuese de varias horas o incluso días²³⁷. En esta investigación se han seguido las recomendaciones acerca de la manipulación y conservación de las muestras. Además, se han realizado las mediciones por duplicado, comprobando la reproducibilidad de los datos obtenidos. Mediante estas medidas se ha tratado de minimizar la introducción de errores sistemáticos en el estudio. Una buena prueba para objetivar la fiabilidad de los datos consiste en comparar la distribución de los valores obtenidos con los dos marcadores que mejores resultados predictivos han demostrado (Doppler AUt 2T/1T e inhibina A) con los de otros estudios publicados por el grupo de Nicolaides, que aplican la misma metodología para su valoración^{190;227}. Se puede comprobar la gran similitud de las distribuciones de estos marcadores, tanto en valores absolutos como en dispersión, entre los resultados de esta tesis y los previamente publicados. En el caso del PIGF se ha utilizado un “kit” diferente al empleado en la mayoría de los estudios previos. Se trata de un nuevo método automatizado que ya ha demostrado su fiabilidad⁹⁰, pero los valores absolutos obtenidos no han resultado comparables a los de otros estudios¹⁹⁶, lo cual constituye una limitación para su comparación e interpretación.
- 4) La medición del Doppler AUt en primer y segundo trimestre es una exploración que no se encontraba incorporada al estudio ecográfico rutinario realizado en el Hospital “12 de Octubre” durante el periodo de estudio. Si bien se aseguró su realización para el presente estudio durante la ecografía del primer trimestre en la práctica totalidad

de los casos, durante la ecografía del segundo trimestre no se realizó su medición en un tercio de las mujeres incluidas. Esto obedeció a la dificultad para coordinar la realización de una prueba adicional con fines investigacionales dentro de la práctica clínica habitual. En el primer trimestre fue más sencillo asegurar su realización puesto que el Doppler AUt 1T se solicitaba simultáneamente a la incorporación de la embarazada al estudio. En la mayoría de los casos en que no se realizó el estudio en el segundo trimestre la causa fue la no advertencia al ecografista de la necesidad de su realización. Este error fue más frecuente durante el primer año de estudio (56%) que en los años posteriores, rebajándose en el último a un 13%. No existen diferencias significativas entre las principales características (edad, paridad, IMC, factores de riesgo previos) obtenidas en el grupo en el que se realizó el Doppler AUt 2T vs. en el grupo en que no se realizó, ni tampoco en el número de casos de PE. Por tanto, aunque la muestra de mujeres con Doppler AUt 2T/1T es sensiblemente menor que la muestra total, no es probable que se hayan introducido sesgos de selección sobre las mujeres en las que sí se ha realizado la prueba completa.

En definitiva, en el presente estudio se ha empleado una metodología apropiada con la que se ha conseguido aportar importantes conclusiones a tener en cuenta para la puesta en práctica de un cribado precoz de la PE en gestantes de alto riesgo. Sin embargo, tanto los resultados predictivos alcanzados por el cribado propuesto como sus posibles aplicaciones clínicas deben valorarse por el momento con precaución hasta que puedan ser ratificados y precisados por nuevos estudios.

VI.5 Perspectivas futuras

La posibilidad de disponer de un sistema de cribado de la PE precoz en el primer trimestre tanto en gestantes de bajo como de alto riesgo es ya una realidad. En la etapa actual, todavía es necesario estandarizar los marcadores que se van a emplear, ya que existen varias combinaciones que ofrecen un buen rendimiento.

Dadas las observaciones realizadas en las gestantes de alto riesgo, es posible que en este subgrupo haya que añadir/eliminar alguno de los marcadores empleados en la población general, o bien ponderarlos de forma específica, o bien completar el cribado con una estrategia secuencial que reevalúe los marcadores en el segundo trimestre con el fin de mejorar su especificidad.

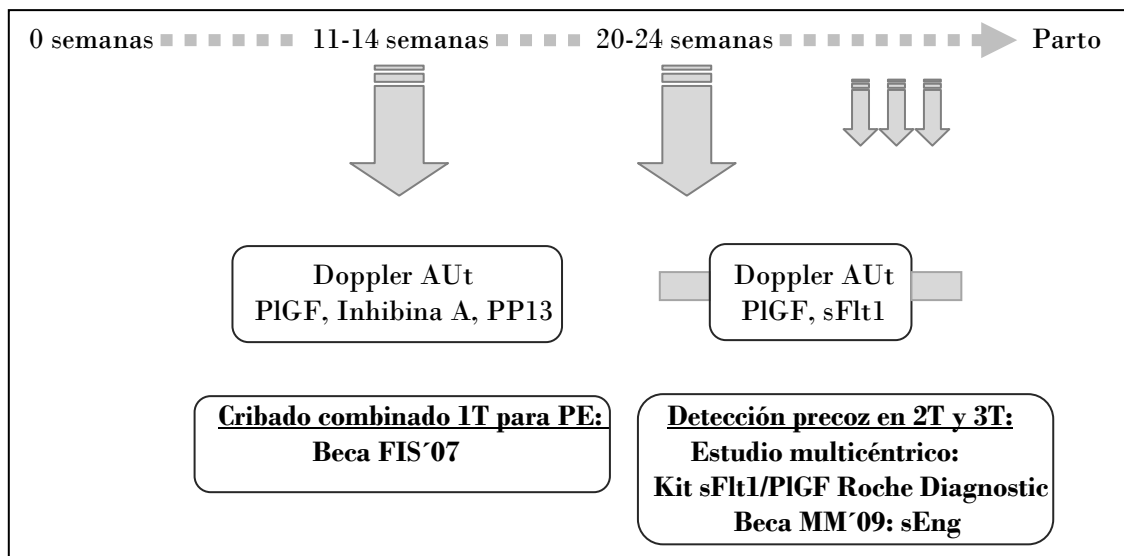
Teniendo en cuenta el proceso sufrido por el cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre, probablemente nos encontremos cerca del inicio de una etapa de lenta introducción del cribado en la práctica clínica. Se prevé que algunas empresas especializadas comiencen a distribuir a lo largo del año 2010 nuevos kits comerciales con marcadores de PE que puedan medirse de forma automatizada junto con la PAPP-A y la β -hCG. Sin embargo, todavía hay pocos ecografistas familiarizados con la medición del Doppler AUt en el primer trimestre, y es necesario un periodo de formación del mismo modo que ocurrió con la medición de la translucencia nucal. Siguiendo con la secuencia seguida por el cribado de las cromosomopatías, en una segunda etapa en la que se comience a disponer de grandes estudios prospectivos, se producirá la estandarización de los marcadores empleados y el refinamiento de aspectos como la edad gestacional ideal para su realización y de la técnica de medición de las arterias uterinas. Por último, se alcanzará la universalización del cribado, proceso que todavía no ha concluido en el caso del cribado combinado de cromosomopatías del primer trimestre, casi dos décadas después de su descripción.

El cribado de la PE presenta algunas particularidades respecto al de cromosomopatías. En este último no existen dudas acerca del manejo de los casos en los que se obtiene un cribado positivo, ya que resulta obvio que se debe ofrecer la realización de un estudio citogenético. En el caso de la PE, la consecución de un cribado precoz deja abierto un gran interrogante acerca del manejo de aquellas pacientes en las que se obtenga un cribado positivo.

En primer lugar, hace falta realizar ensayos clínicos para demostrar qué medidas preventivas son útiles y hasta qué niveles de riesgo se obtienen beneficios con su aplicación. En este sentido, se ha iniciado un gran ensayo multicéntrico europeo con AAS en gestantes seleccionadas por un cribado del primer trimestre, del que aún no se han comunicado datos.

En segundo lugar, es necesario determinar cuál es el manejo apropiado durante la segunda mitad de la gestación de las gestantes con cribados positivos. Una de las opciones más atractivas es su seguimiento mediante la determinación de factores angiogénicos. En concreto, la elevación en el ratio sFlt1/PlGF puede anticipar la aparición de una PE hasta con 4 -5 semanas de adelanto respecto al debut de los síntomas clínicos, con una elevada capacidad diagnóstica⁶⁴. La adición de la sEng permite, en algunos casos, anticipar todavía más el diagnóstico hasta incluso 10 semanas⁷³. Teniendo en cuenta lo anterior, desde finales del año 2008 se ha puesto en marcha un estudio multicéntrico longitudinal en el que participa el Hospital “12 de Octubre” para valorar el ratio sFlt1/PlGF en intervalos de 4-5 semanas en gestantes de alto riesgo durante toda la segunda mitad de su embarazo. Además, a la Unidad de Medicina Fetal del Hospital “12 de Octubre” le ha sido concedida en el año 2009 una beca de la Mutua Madrileña para añadir la medición de la sEng en estas mujeres entre las semanas 20-24 y 29-32 (Anexo 3) (figura 38).

Figura 38. Estrategia integral para la detección y seguimiento de las gestantes de alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia.



Doppler AUt, estudio Doppler de las arterias uterinas; PIGF, placental growth factor; PP13, proteína placentaria 13; sFlt1, soluble fms-like tyrosine kinase 1; sEng, endoglina soluble; 1T, primer trimestre; PE, preeclampsia; FIS, fondos de investigación sanitaria; MM, mutua madrileña

Los primeros resultados de estas investigaciones han demostrado la exactitud del ratio sFlt1/PIGF para el diagnóstico certero de la PE precoz. Esto puede servir de utilidad en gestantes de alto riesgo para realizar el difícil diagnóstico de la PE injertada o para permitir el diagnóstico diferencial con otras entidades como las nefropatías agudas²⁷².

Es también posible que la valoración de los marcadores precoces pueda tener utilidad para prever la evolución y las posibles complicaciones en los casos de PE precoz establecida. Su aplicación podría permitir seleccionar mejor los casos más propicios para llevar a cabo una conducta expectante.

Hasta que dispongamos en la práctica clínica de estas herramientas, debemos tener en cuenta que todavía no se dispone de evidencia científica suficiente para establecer un protocolo de manejo de las mujeres con un cribado precoz de PE positivo.

VII Conclusiones

Se ha desarrollado una estrategia de cribado precoz de la PE sobre gestantes de alto riesgo *a priori* mediante la selección de una combinación de características maternas (TAM) y marcadores bioquímicos (ácido úrico, triglicéridos, inhibina A) que, aplicados en combinación al final del primer trimestre, consiguieron **detectar a cerca del 90% de los casos de PE precoz (≤ 34 semanas)** con una especificidad del 75%. Añadiendo la medición del Doppler AUt en primer y segundo trimestre la especificidad se logró aumentar al 95%. Sin embargo, no se halló ninguna combinación de marcadores que resultase de utilidad para la predicción de la PE tardía (> 34 semanas) en el primer trimestre.

Los marcadores dirigidos a valorar la alteración placentaria al final de la primera oleada trofoblástica (Doppler AUt 1T, PAPP-A, PIGF) en gestantes de alto riesgo han obtenido resultados predictivos inferiores a los descritos sobre gestantes de bajo riesgo. Los mejores resultados han sido obtenidos por marcadores de respuesta a una primera invasión trofoblástica deficiente (Doppler AUt 2T/1T, inhibina A). Los marcadores de predisposición materna al daño vascular (TAM, IMC, ácido úrico, triglicéridos) también han mostrado un moderado valor predictor.

La gran mayoría de los eventos adversos maternos y perinatales sucedieron en el grupo de PE precoces, por lo que la mayor eficacia del cribado se logra sobre el subgrupo de casos con mayor interés preventivo y pronóstico. Por tanto, la aplicación del cribado propuesto podría resultar de utilidad clínica para la racionalización de los cuidados prenatales y para seleccionar a aquellas gestantes que mayores beneficios pueden obtener mediante la aplicación de medidas preventivas.

VIII Bibliografía

1. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-86.
2. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
3. Sibai BM, Caritis S, Hauth J. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol* 2003;27:239-46.
4. World Health Organization International Collaborative Study of Hypertensive Disorders of Pregnancy. Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:80-83.
5. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gümezoglu AM, Van Look PFA. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006;367:1066-74.
6. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
7. Irgens H, Reisaeter L, Irgens I, Lie R. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort. *Brit Med J* 2001;323:1213-17.
8. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol* 2007;36:412-19.
9. Audibert F. Screening for pre-eclampsia: the quest for the Holy Grail? *Lancet* 2005;365:1367-68.
10. Papageorghiou AT, Yu CK, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG* 2005;112:703-09.
11. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia. Challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008;51:970-75.
12. Report of the National High Blood Pressure Education Program. Working group report on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1-S22.
13. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000;24-28.
14. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, Macpherson C, Hauth J, Lindheimer MD et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:66-71.

15. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of HELLP syndrome. *Obstet Gynecol* 2004;103:981-91.
16. von Dadelszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:110-15.
17. Magee L, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;30:S1-S49.
18. Harlow FH, Brown MA. The diversity of diagnoses of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2001;20:57-67.
19. Brown MA, Lindheimer MD, de SM, Van AA, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:IX-XIV.
20. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40:139-55.
21. WHO Study Group on the Hypertensive Disorders of Pregnancy. The Hypertensive disorders of pregnancy report of a WHO Study Group. Geneva: World Health Organization, 1987.
22. Brown MA, de SM. Classification of hypertension in pregnancy. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999;13:27-39.
23. Quinn M. Automated blood pressure measurement devices: a potential source of morbidity in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1303-07.
24. Reinders A, Cuckson AC, Lee JT, Shennan AH. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *BJOG* 2005;112:915-20.
25. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-89.
26. How HY, Sibai B, Lindheimer M, Caritis S, Hauth J, Klebanoff M et al. Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus? *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:775-78.
27. Cote AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von DP, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:625-26.

28. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103:769-77.
29. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2008;112:135-44.
30. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:67-75.
31. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:109-27.
32. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:447-62.
33. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
34. Roura L, Cabrillo Rodríguez E. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003.
35. Ong S, Lash G, Baker PN. Angiogenesis and placental growth in normal and compromised pregnancies. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:969-80.
36. Levine RJ, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:372-86.
37. Pötgens AJG, Schmitz U, Bose P, Versmold A, Kaufmann P, Frank HG. Mechanisms of syncytial fusion: a review. *Placenta* 2002;123(Supl.A):S107-13.
38. Jones CJP, Fox H. Ultrastructure of the normal human placenta. *Electron Microscopic Reviews* 1991;4:129-78.
39. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27:939-58.
40. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997;99:2139-51.
41. Pijnenborg R. The human decidua as a passage-way for trophoblast invasion. *Trophoblast Res* 1998;11:229-41.

-
42. Matijevic R, Meekins JW, Walkinshaw SA, Neilson JP, McFadyen IR. Spiral artery blood flow in the central and peripheral areas of the placental bed in the second trimester. *Obstet Gynecol* 1995;86:289-92.
43. Hustin J, Schaaps JP. Echocardiographic and anatomic studies of the maternotrophoblastic border during the first trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;162-68.
44. Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science* 1997;277:1669-72.
45. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. *Am J Pathol* 2000;157:2111-22.
46. Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi-Perri AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2009 (en prensa).
47. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Trophoblast Res* 2000;14:S25-S30.
48. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. Role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177-92.
49. De WF, De Wolf-Peeters C, Brosens I, Robertson WB. The human placental bed: electron microscopic study of trophoblastic invasion of spiral arteries. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:58-70.
50. Jackson MR, Mayhew TM, Boyd PA. Quantitative description of the elaboration and maturation of villi from 10 weeks of gestation to term. *Placenta* 1992;13:1357-70.
51. Bowen JM, Chamley L, Mitchell MD, Keelan JA. Cytokines of the placenta and extra-placental membranes: Biosynthesis, secretion and roles in establishment of pregnancy in women. *Placenta* 2002;23:1239-56.
52. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol* 2000;47:87-103.
53. Kharfi A, Giguere Y, Sapin V, Masse J, Dastugue B, Forest JC. Trophoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies: Implication of cytokines. *Clin Biochem* 2003;36:1323-31.

-
54. Li H, Dakour J, Guilbert LJ, Winkler-Lowen B, Lyall F, Morrish DW. PL74, a novel member of the transforming growth factor-beta superfamily, is overexpressed in preeclampsia and causes apoptosis in trophoblast cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3045-53.
55. Reister F, Frank HG, Heyl W, Kosanke G, Huppertz B, Schroder W et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. *Placenta* 1999;20:229-33.
56. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997;99:2192-64.
57. Goldman-Wohl D, Yagel S. Preeclampsia--a placenta developmental biology perspective. *J Reprod Immunol* 2009;82:96-99.
58. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:6.
59. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 2002;9:147-60.
60. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005;57:1R-7R.
61. Fisher SJ. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:53.
62. Noris M, Perico N, Remuzzi G. Mechanisms of disease: pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2005;1:98-114.
63. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
64. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004;350:672-83.
65. Steinberg G, Khankin EV, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Thrombosis Res* 2009;123 (Supl 2):S93-S99.
66. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced

oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology* 2004;145:4838-45.

67. Qazi U, Lam C, Karumanchi SA, Petri M. Soluble Fms-like tyrosine kinase associated with preeclampsia in pregnancy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35:631-34.

68. Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, Masumoto A, Tateishi Y, Hiramatsu Y. Circulating angiogenic factors in preeclampsia, gestational proteinuria, and preeclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:551-56.

69. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2009;190:1541-47.

70. Herraiz I, López-Jiménez EA, Puente JM, Camaño I, Arbués J, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt1 / PlGF ratio as useful tools to predict severe complications after the diagnosis of preeclampsia is confirmed. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:105.

71. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:e421-e426.

72. Bdolah Y, Palomaki GE, Yaron Y, Bdolah-Abram T, Goldman M, Levine RJ et al. Circulating angiogenic proteins in trisomy 13. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:239-45.

73. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP et al. Soluble endoglin and other circulating angiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.

74. Chavarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A, Garcia-Paleta Y, Vital-Reyes VS, Reyes A. Prostacyclin/thromboxane early changes in pregnancies that are complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:986-92.

75. Bilodeau J, Hubel C. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:742-50.

76. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:222-35.

77. Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Different levels of platelet activation in preeclamptic, normotensive pregnant, and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1128-34.

-
78. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:40-49.
79. Ayuk PT, Matijevic R. Placental ischaemia is a consequence rather than a cause of pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 2006;67:792-95.
80. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009;82:106-11.
81. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46:728-36.
82. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SM, Aarnoudse JG, Bekedam DJ et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979-88.
83. von DP, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:143-48.
84. Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:487-89.
85. Yu CK, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:310-13.
86. Eskild A, Romundstad PR, Vatten LJ. Placental weight and birthweight: does the association differ between pregnancies with and without preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:595.
87. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:148-55.
88. Barden A. Pre-eclampsia: contribution of maternal constitutional factors and the consequences for cardiovascular health. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:826-30.
89. Roberts JM, Catov JM. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension* 2008;51:989-90.
90. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161.e1-161.e11.

91. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta* 2003;24 Supl A:S21-S27.
92. Rasmussen S, Irgens LM. History of fetal growth restriction is more strongly associated with severe rather than milder pregnancy-induced hypertension. *Hypertension* 2008;51:1231-38.
93. Protocolo 2: asistencia prenatal al embarazo normal. SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). 2002. Disponible en www.sego.es
94. National Institute for Clinical Excellence. NICE Guideline CG6: antenatal care-routine care for the healthy pregnant woman. 2003. Londres. Disponible en www.nice.org.uk
95. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-37.
96. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330:576-80.
97. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens* 2010;24:104-10.
98. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460-65.
99. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996;87:917-22.
100. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
101. Wolf M, Shah A, Jimenez-Kimble R, Sauk J, Ecker JL, Thadhani R. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1330-38.
102. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1026-35.
103. Hernandez-Diaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b2255.

-
104. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2433-40.
105. Mirza FG, Cleary KL. Pre-eclampsia and the kidney. *Semin Perinatol* 2009;33:173-78.
106. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan MA, Propert K, Macones GA. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:589-94.
107. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006;132:171-96.
108. Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
109. Bianco AT, Smilen SW, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91:97-102.
110. Bhattacharya S, Townend J, Shetty A, Campbell D, Bhattacharya S. Does miscarriage in an initial pregnancy lead to adverse obstetric and perinatal outcomes in the next continuing pregnancy? *BJOG* 2008;115:1623-29.
111. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2002;346:33-38.
112. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:1-12.
113. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM. Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:324-25.
114. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;106:156-61.
115. England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1035-40.
116. Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces the incidence but increases

the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:156-61.

117. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG* 2000;107:75-83.

118. Zhang J, Klebanoff MA, Levine RJ, Puri M, Moyer P. The puzzling association between smoking and hypertension during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1407-13.

119. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1408-12.

120. Skupski DW, Nelson S, Kowalik A, Polaneczky M, Smith-Levitin M, Hutson JM et al. Multiple gestations from in vitro fertilization: successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1029-32.

121. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339: 667-71.

122. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension* 2008;51:1002-09.

123. Cnossen JS, Vollebregt KC, de VN, Ter RG, Mol BW, Franx A et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1117-20.

124. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and perinatal outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A large, population-based study. *Diabetes Care* 2009;32:2005-09.

125. Abrahams VM. Mechanisms of antiphospholipid antibody-associated pregnancy complications. *Thromb Res* 2009;124:521-25.

126. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, Caritis S, Sibai B, Hogg B et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:825-32.

127. Le Thi TD, Tieulie N, Costedoat N, Andreu MR, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D et al. The HELLP syndrome in the antiphospholipid syndrome: retrospective study of 16 cases in 15 women. *Ann Rheum Dis* 2005;64:273-78.

-
128. Facchinetti F, Marozio L, Frusca T, Grandone E, Venturini P, Tiscia GL et al. Maternal thrombophilia and the risk of recurrence of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:46-5.
129. Funai EF. Inherited thrombophilia and preeclampsia: is the evidence beginning to congeal? *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:121-22.
130. Lindqvist PG, Svensson P, Dahlback B. Activated protein C resistance -- in the absence of factor V Leiden -- and pregnancy. *J Thromb Haemost* 2006;4:361-66.
131. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, Ter RG, Duley L et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12:1-270.
132. Ray JG, Diamond P, Singh G, Bell CM. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for pre-eclampsia. *BJOG* 2006;113:379-86.
133. Dempsey JC, Sorensen TK, Qiu CF, Luthy DA, Williams MA. History of abortion and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Med* 2003;48:509-14.
134. Basso O, Christensen K, Olsen J. Higher risk of pre-eclampsia after change of partner. An effect of longer interpregnancy intervals? *Epidemiology* 2001;12:624-29.
135. Zhang J. Partner change, birth interval and risk of pre-eclampsia: a paradoxical triangle. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21 Suppl 1:31-35.
136. Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JC. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009;114:818-24.
137. Schutte JM, Schuitemaker NW, Steegers EA, van RJ. Maternal death after oocyte donation at high maternal age: case report. *Reprod Health* 2008;5:12.
138. Salha O, Sharma V, Dada T, Nugent D, Rutherford AJ, Tomlinson AJ et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999;14:2268-73.
139. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104:1367-91.
140. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
141. Lockhart DJ, Winzeler EA. Genomics, gene expression and DNA arrays. *Nature* 2000;405:827-36.

142. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:618-24.
143. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van R, I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta* 2001;22:405-11.
144. Schaaps JP, Tsatsaris V, Goffin F, Brichant JF, Delbecq K, Tebache M et al. Shunting the intervillous space: new concepts in human uteroplacental vascularization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:323-32.
145. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JC. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta* 2009;30:473-82.
146. Campbell S, Pearce JM, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high-risk pregnancies. *Obstet Gynecol* 1986;68:649-53.
147. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bennasar M, Martinez JM, Puerto B et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-32.
148. Cnossen JS, Morris RK, Ter RG, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178:701-11.
149. Irion O, Masse J, Forest JC, Moutquin JM. Peak systolic over protodiastolic ratio as an objective substitute for the uterine artery notch. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:993-98.
150. Aardema MW, De Wolf BT, Saro MC, Oosterhof H, Fidler V, Aarnoudse JG. Quantification of the diastolic notch in Doppler ultrasound screening of uterine arteries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:630-34.
151. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:383-96.
152. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.

-
153. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernandez V, Munoz H et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1486-91.
154. Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del RM, Borobio V, Puerto B et al. Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;26:490-94.
155. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:135-40.
156. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:742-49.
157. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:133-37.
158. Conde-Agudelo A, Lindheimer M. Use of Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia. *CMAJ* 2008;179:53-54.
159. Slemmons JM, Bogert LJ. The uric acid content of maternal and fetal blood. *J Biol Chem* 1917;32:63-69.
160. Lim KH, Friedman SA, Ecker JL, Kao L, Kilpatrick SJ. The clinical utility of serum uric acid measurements in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1067-71.
161. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976;1:1370-73.
162. Connors N, Merrill D. Antioxidants for prevention of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:822-32.
163. Powers RW, Bodnar LM, Ness RB, Cooper KM, Gallaher MJ, Frank MP. Uric acid concentrations in early pregnancy among preeclamptic women with gestational hyperuricemia at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;161-68.
164. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183-90.

165. Shi Y, Evans JE, Rock KL. Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003;425:516-21.
166. Bainbridge SA, Roberts JM, von Versen-Hoynck F, Koch J, Edmunds L, Hubel CA. Uric acid attenuates trophoblast invasion and integration into endothelial cell monolayers. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;297:C440-C450.
167. Barden AE, Beilin LJ, Ritchie J, Walters BN, Michael C. Does a predisposition to the metabolic syndrome sensitize women to develop pre-eclampsia? *J Hypertens* 1999;17:1307-15.
168. Thangaratnam S, Ismail KM, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006;113:369-78.
169. Du Clos TW. The interaction of C-reactive protein and serum amyloid P component with nuclear antigens. *Mol Biol Rep* 1996;23:253-60.
170. Gershov D, Kim S, Brot N, Elkon KB. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *J Exp Med* 2000;192:1353-64.
171. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:243-49.
172. De Buyzere ML, Rietzschel ER. C-reactive protein's place on the cardiovascular stage: prima ballerina or chorus girl? *J Hypertens* 2006;24:627-32.
173. Wolf M, Kettyle E, Sandler L, Ecker JL, Roberts J, Thadhani R. Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98:757-62.
174. Tjoa MJ, van Vugt JMG, Go ATjJ, Blanckstein MA, Oudejans CBM, van Wijk IJ. Elevated C-reactive protein levels during first trimester of pregnancy are indicative of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Reprod Immunol* 2003;59:29-37.
175. Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA. A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004;17:154-60.
176. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:155-59.
177. Fornoni A, Raij L. Metabolic syndrome and endothelial dysfunction. *Curr Hypertens Rep* 2005;7:88-95.

178. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:482-88.
179. Baker AM, Klein RL, Moss KL, Haeri S, Boggess K. Maternal serum dyslipidemia occurs early in pregnancy in women with mild but not severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:293-94.
180. Giudice LC, Conover CA, Bale L, Faessen GH, Ilg K, Sun I et al. Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2359-66.
181. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:23-33.
182. Herraiz I, Lopez-Jimenez EA, Garcia-Burguillo A, Nieto O, Villar OP, Escribano D et al. Role of uterine artery Doppler in interpreting low PAPP-A values in first-trimester screening for Down syndrome in pregnancies at high risk of impaired placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:518-23.
183. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:336-39.
184. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22:778-82.
185. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-67.
186. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
187. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005;25:949-53.

-
188. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:128-34.
189. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008;18:186-94.
190. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 2009;29:753-60.
191. Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL. Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997;349:1285-88.
192. Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with pre-eclampsia. *BJOG* 2000;107:795-97.
193. Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. First trimester markers for pre-eclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest* 2007;63:15-21.
194. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:622-26.
195. Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;109:168-80.
196. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:732-39.
197. Bohn NG, Krause W, Winckler W. Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP13 and PP17). *Oncodev Biol Med* 1983;4:343-50.
198. Than NG, Sumegi B, Than GN, Berente Z, Bohn H. Isolation and sequence analysis of a cDNA encoding human placental tissue protein 13 (PP-13), a new lysophospholipase, homologue of human eosinophil Charcot-Leyden crystal protein. *Placenta* 1999;20:703-10.
199. Visegrady B, Than NG, Kiler F, Sumegi B, Than GN, Bohn H. Homology modeling and molecular dynamics studies of human placental tissue protein 13 (galectin-13). *Protein Eng* 2001;14:875-80.

-
200. Burger O, Pick, Zwickel, Klayman, Meiri, Slotky et al. Placental Protein 13(PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta* 2004;25:608-22.
201. Huppertz B, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Hebisch G, Sammar M, Meiri H. Longitudinal detection of PP13 levels in maternal serum distinguish pre-eclampsia and preterm delivery from cervix insufficiency prior to onset of clinical symptoms. *Am J Obstet Gynecol* 2006;193:S75.
202. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Kuhnreich I, Meiri H. Second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index and maternal serum PP13 as markers of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2007;27:258-63.
203. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:13-17.
204. Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:35-37.
205. Romero R, Kusanovic JP, Than NG, Erez O, Gotsch F, Espinoza J et al. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:122.
206. Huppertz B, Sammar M, Chefetz I, Neumaier-Wagner P, Bartz C, Meiri H. Longitudinal determination of serum placental protein 13 during development of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:230-36.
207. Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H et al. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG* 2008;115:1465-72.
208. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn* 2009;29:781-89.
209. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29:1103-08.
210. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008;52:805-06.

211. De PC, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal cardiac output between 11 and 13 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2008;111:292-300.
212. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension* 2008;52:873-80.
213. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 (en prensa).
214. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Mittal P, Vaisbuch E et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1021-38.
215. Rana S, Karumanchi SA, Levine RJ, Venkatesha S, Rauh-Hain JA, Tamez H et al. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:137-42.
216. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, Tercanli S, Holzgreve W, Hahn S et al. Potential markers of preeclampsia--a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:70.
217. Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L et al. Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1347-53.
218. Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Cin ED et al. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;108:148-55.
219. Akolekar R, Casagrandi D, Livanos P, Tetteh A, Nicolaides KH. Maternal plasma pentraxin 3 at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn* 2009;29:934-38.
220. Sifakis S, Zaravinos A, Maiz N, Spandidos DA, Nicolaides KH. First-trimester maternal plasma cell-free fetal DNA and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:472-77.
221. Verburg BO, Steegers EA, De RM, Snijders RJ, Smith E, Hofman A et al. New charts for ultrasound dating of pregnancy and assessment of fetal growth: longitudinal data from a population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:388-96.

222. Sibai BM, Taslimi MM, el-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:501-09.
223. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:20-24.
224. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:287-96.
225. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1373-79.
226. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-18.
227. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:138-46.
228. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;338:701-05.
229. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics* 2009;124:234-40.
230. Papageorghiou AT. Predicting and preventing pre-eclampsia-where to next? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:367-70.
231. Vatten LJ, Skjaerven R. Is pre-eclampsia more than one disease? *BJOG* 2004;111:298-302.
232. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG* 2006;113:580-89.

233. Gilio DB, Miranda Correa RR, Souza de Oliveira GC, Peres LC, Marques Salge AK, Cavellani CL et al. Analysis of placenta vascularization in patients with uterine altered artery Doppler flow velocity exams. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:648-53.
234. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, Sukhatme VP et al. Insulin resistance and alterations in angiogenesis: additive insults that may lead to preeclampsia. *Hypertension* 2004;43:988-92.
235. Wald NJ, Leck I. Antenatal and neonatal screening. Oxford: Oxford University Press, 2000.
236. Menzies J, Magee LA, Li J, Macnab YC, Yin R, Stuart H et al. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2007;110:121-27.
237. Roberts JM. Preeclampsia: is there value in assessing before clinically evident disease? *Obstet Gynecol* 2001;98:596-99.
238. Hollis B, Mavrides E, Campbell S, Tekay A, Thilaganathan B. Reproducibility and repeatability of transabdominal uterine artery Doppler velocimetry between 10 and 14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:593-97.
239. Salvesen KA, Lees C. Ultrasound is not unsound, but safety is an issue. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:502-05.
240. Cnossen JS, Ter RG, Mol BW, van der Post JA, Leeflang MM, Meads CA et al. Are tests for predicting pre-eclampsia good enough to make screening viable? A review of reviews and critical appraisal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:758-65.
241. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of pre-eclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:330.
242. Herraiz I, Arbues J, Camano I, Gomez-Montes E, Graneras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2009;29:1123-29.
243. Rampello S, Frigerio L, Ricci E, Rota E, Lucianetti M, Parazzini F. Transabdominal uterine arteries Doppler at 12-14th and 20-24th week of gestation and pregnancy outcome: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;147:135-38.
244. Fratelli N, Rampello S, Guala M, Platto C, Frusca T. Transabdominal uterine artery Doppler between 11 and 14 weeks of gestation for the prediction of outcome in high-risk pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008;21:403-06.

-
245. Prefumo F, Fratelli N, Ganapathy R, Bhide A, Frusca T, Thilaganathan B. First trimester uterine artery Doppler in women with previous pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1271-75.
246. Kofinas AD, Penry M, Greiss FC, Jr., Meis PJ, Nelson LH. The effect of placental location on uterine artery flow velocity waveforms. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1504-08.
247. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, Del RM, Palacio M, Eixarch E et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:802-08.
248. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of impending fetal death. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:637-43.
249. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:15-19.
250. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:147-52.
251. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.
252. Staboulidou I, Galindo A, Maiz N, Karagiannis G, Nicolaides KH. First-trimester uterine artery Doppler and serum pregnancy-associated plasma protein-a in preeclampsia and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:336-39.
253. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson JA et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta* 2008;29:1034-40.
254. Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:268-69.
255. Dekker G, Sibai B. Primary, secondary, and tertiary prevention of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357:209-15.

256. Campbell S, Díaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K et al. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-77.
257. Sciscione AC, Hayes EJ. Uterine artery Doppler flow studies in obstetric practice. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:121-26.
258. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-16.
259. Harrington K, Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:13-18.
260. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma DR, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:233-39.
261. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-98.
262. Spinnato JA. New therapies in the prevention of preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18:601-04.
263. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;367:1145-54.
264. Berkane N, Hertig A, Rondeau E, Uzan S. Hypertensive disorders of pregnancy: future perspectives. A French point of view. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:107-09.
265. Roberts JM, Catov JM. Aspirin for pre-eclampsia: compelling data on benefit and risk. *Lancet* 2007;369:1765-66.
266. Chiaffarino F, Parazzini F, Paladini D, Acaia B, Ossola W, Marozio L et al. A small randomised trial of low-dose aspirin in women at high risk of pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;112:142-44.
267. Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14-16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. *Croat Med J* 2005;46:826-31.

268. Vainio M, Kujansuu E, Iso-Mustajarvi M, Maenpaa J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. *BJOG* 2002;109:161-67.

269. Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguere Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:818-26.

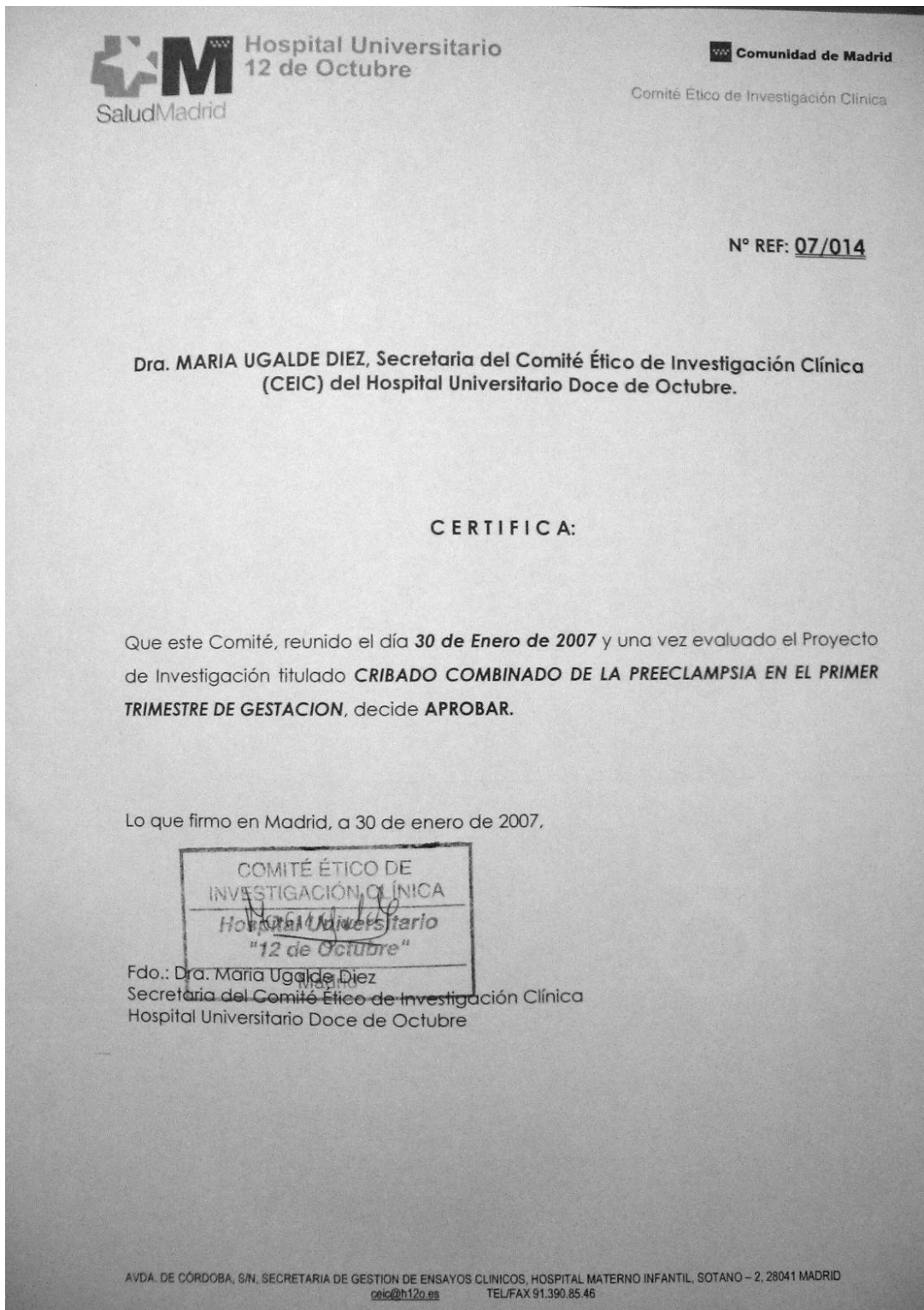
270. Zaragoza E, Akolekar R, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11-13 weeks in chromosomally abnormal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:382-86.

271. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, van PY, van MM et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med* 1996;334:1231-36.

272. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:1-2.

IX Anexos

IX.1 Anexo 1



IX.2 Anexo 2**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO
INFORMADO**

Título del estudio:	Cribado combinado de la preeclampsia en el primer trimestre de gestación
Investigadores principales:	Dr. Alberto Galindo Izquierdo / Dr. Ignacio Herraiz García Hospital Universitario 12 de Octubre. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Avda de Córdoba s/n. 28041. Madrid. Teléfono de contacto: 649093722

Introducción

Por la presente la invitamos a participar en un estudio de investigación. Usted tiene derecho a saber cuál es el objetivo de este estudio, cómo se selecciona a los pacientes, qué procedimientos se emplearán, cuáles son los posibles beneficios y qué es lo que se espera de usted. A esto lo llamamos "*consentimiento informado*". El presente formulario de consentimiento le proporcionará información sobre esta investigación. Se le solicitará que lea atentamente este consentimiento y que le pregunte al médico o personal del estudio todo aquello que no comprenda. Cuando haya comprendido la información y haya decidido participar, se le solicitará que firme este consentimiento y se le entregará una copia del mismo.

Duración y condiciones del estudio

La duración del estudio abarca desde la primera visita a la consulta hasta el alta después del parto. Durante este tiempo, el médico recogerá información respecto de sus antecedentes médicos personales, los resultados de sus pruebas analíticas y ecográficas, el parto y del estado del recién nacido.

Las pruebas que se incorporan a las habitualmente realizadas durante el embarazo son:

- Estudio Doppler de ambas arterias umbilicales en la ecografía del primer y segundo trimestre
- En los análisis del primer trimestre: medición en sangre de los niveles de PCR (proteína C reactiva), Inhibina A y factores relacionados con la angiogénesis (PIGF, sFlt1)

Ninguna de estas pruebas supone más extracciones de sangre de las habituales. Los sueros de las 3 analíticas rutinarias del embarazo se almacenarán para posibles comprobaciones posteriores y estudios futuros de nuevos marcadores durante un periodo de 5 años.

Su participación en este estudio no afectará en modo alguno a su embarazo ni a la atención médica que reciba.

Los participantes en el presente estudio garantizarán la confidencialidad de los datos obtenidos. En ningún caso se revelará la identidad de las pacientes o se divulgará información a partir de la cual puedan ser identificadas.

Incorporación

Alrededor de 180 gestantes participarán en este estudio. Para ser elegida como participante en el estudio, debe confirmarse la siguiente información:

- Deberá acudir a las citas indicadas por su tocólogo, independientemente de que realice simultáneamente un control de su embarazo por un centro privado o de otro tipo.
- Deberá informar a su tocólogo sobre la utilización de cualquier medicación o tratamiento durante su embarazo.

Visitas del estudio

Las mismas que debe realizar para el control de su embarazo.

Nueva información

Toda nueva información importante que surja durante el estudio le será informada.

Posibles beneficios

Tal vez usted no obtenga ningún beneficio directo de este estudio debido a que la información recabada no será utilizada para cambiar la actitud terapéutica. La información obtenida de esta investigación podrá beneficiar a otros para adquirir un mejor conocimiento del desarrollo y la detección de la hipertensión provocada por el embarazo y también podrá proporcionar información para proporcionar un mejor tratamiento a aquellas gestantes con mayor riesgo de desarrollar hipertensión durante el embarazo.

Posibles riesgos derivados del estudio

No existen.

Remuneración por su participación en el estudio

Usted no recibirá pago alguno por participar en este estudio. Este hospital se hará cargo del costo de las pruebas adicionales a que será sometida.

Participación voluntaria / Retiro del estudio

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a seguir en este estudio en cualquier momento. Su decisión no afectará en modo alguno a la calidad de su

actual o futuro tratamiento médico ni a su participación en estudios de investigación a realizarse en el futuro en este centro.

El médico podrá dar por terminada su participación en el estudio en caso de considerarlo necesario para su bienestar.

Objetivo de la investigación

El principal objetivo de este estudio es conocer si es posible predecir la aparición de hipertensión provocada por el embarazo, mediante el estudio de una serie de análisis bioquímicos y ecográficos realizados durante el primer trimestre del embarazo.

Consentimiento del paciente

He leído las declaraciones y demás información detallada en este formulario de consentimiento. Todas mis preguntas concernientes al presente estudio me fueron contestadas. Entiendo que puedo rehusar a participar en este estudio de investigación.

Entiendo que recibiré una copia de este formulario de consentimiento firmado y fechado.

Con la firma de este formulario no renuncio a ninguno de mis derechos legales como participante de un estudio de investigación.

Acepto participar en el estudio titulado: "Estudio Prospectivo de Observación para evaluar la eficacia de un programa de cribado de la preeclampsia en el primer trimestre"

Firma del paciente	Nombre del paciente (En letra de imprenta)	Fecha
Firma de la madre/padre/tutor	Nombre de la madre/padre/tutor (Si correspondiese)	Fecha