



**UTOPIA: Eficacia del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre y control exhaustivo de la gestación para la prevención de malos resultados perinatales. Estudio randomizado.**

**Belén García García  
2015**



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y  
MEDICINA PREVENTIVA

**UTOPIA: Eficacia del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre y control exhaustivo de la gestación para la prevención de malos resultados perinatales. Estudio randomizado.**

TESIS DOCTORAL

Directora

Dra. Elisa Llurba Olivé

Profesora Asociada, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona

Tutor

Prof. Lluís Cabero Roura

Catedrático de Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de  
Barcelona

Presentada por la licenciada Belén García García para optar al grado de Doctora en Medicina y Cirugía

Proyecto de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (07/1095), y la Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (SAMID), (RD 08/0072 y RD12/0026) financiadas por el Instituto de Salud Carlos III.



Elisa Llurba Olivé, Profesora asociada de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona y Lluís Cabero Roura, Catedrático de Obstetricia y Ginecología en la Universidad Autónoma de Barcelona.

HACEN CONSTAR

Que Belén García García ha llevado a cabo el trabajo “UTOPIA: Eficacia del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre y control exhaustivo de la gestación para la prevención de malos resultados perinatales Estudio randomizado” bajo su dirección , para la obtención del grado de Doctor en Medicina, según la normativa vigente. El estudio mencionado está en condiciones de ser defendido por la aspirante.

Elisa Llurba Olivé

Lluís Cabero Roura

Septiembre 2015



*A mi madre por quiarme  
A mi padre por estar a mi lado*



Agradecimientos:

Han sido muchas las personas implicadas, bien a nivel profesional o personal, en que haya podido finalizar este trabajo, que se ha ido desarrollando de modo paralelo a una de las épocas que más me marcará tanto a nivel personal como profesional, por lo que son también muchas las personas a las que debo agradecer su dedicación, trabajo y apoyo.

La primera persona que debo mencionar es aquella sin la cual este trabajo no se habría llevado a cabo: Elisa Llurba. No sólo ha sido la directora de esta tesis, es la persona que probablemente más me ha influido desde el punto de vista profesional. Confió en mí desde el principio, me apoyó, me enseñó y me contagió su entusiasmo por la Obstetricia.

Al Profesor Lluís Cabero, tutor de esta tesis, por su apoyo.

Este proyecto ha requerido la colaboración, en sus distintas etapas de prácticamente todo el servicio de Obstetricia del Hospital Vall d'Hebron. No puedo de dejar de destacar a la Dra. Elena Carreras, Dra. Silvia Arévalo, Dra. Teresa Higuera, Dra. Inés Calero, Dra. Gemma Soro, Dra. Maite Fernández, Dra. Laia Pratcorona, Dra. Anna Suy, Dra. María Goya, Dra. Miriam Bella, Olga Sánchez, Luisa, Eugenia, Paz, Mónica, y todas mis compañeros de residencia. Gracias por vuestro trabajo y ánimos.

Al Hospital Son Llatzer de Mallorca, Hospital Sant Joan de Déu y Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria por su participación.

A nivel personal debo agradecer el apoyo y cariño incondicional de mi familia en mi "aventura catalana", las palabras de aliento y de ánimo desde la otra punta de la península. Gracias por enseñarme el camino de vuelta a casa. Mi padre y el resto de mi familia se habían quedado en Galicia pero no por ello me sentí sola, aquí descubrí mi particular familia en el "exilio". Andrés gracias por convertirte en parte de mi familia. Ali, Rut, Antonio, Itz, María, Toñi, Gemma, Ro, Judit, Gloria, Cris, Chus ... gracias por vuestro cariño y por compartir tan buenos momentos.

A las pacientes incluídas en este estudio por su paciencia y colaboración. Este estudio es por y para ellas.



# ÍNDICE

Capítulo I. Justificación del estudio .....	15
Capítulo II. Introducción .....	19
1. Preeclampsia	
1.1. Definición de preeclampsia	
1.2. Clasificación de preeclampsia: leve-severa vs precoz-tardía	
2. Retraso de crecimiento intraútero	
3. Fisiopatología de la insuficiencia placentaria	
3.1. Invasión trofoblástica deficiente	
3.2. Desequilibrio angiogénico	
3.3. Disfunción endotelial	
4. Cambios clínicos sistémicos asociados a la preeclampsia	
4.1. Sistema cardiovascular	
4.2. Sistema hematológico	
4.3. Sistema renal	
4.4. Sistema hepático	
4.5. Sistema neurológico	
5. Morbilidad asociada a largo plazo	
6. Predicción de preeclampsia	
6.1. Historia clínica	
6.2. Marcadores biofísicos	
6.3. Marcadores bioquímicos	
7. Prevención de preeclampsia	
7.1. Prevención primaria	
7.2. Prevención secundaria	
7.3. Prevención terciaria	
7.3.1. Marcadores de severidad	

### 7.3.2. Manejo expectante vs finalización

Capítulo III. Hipótesis y objetivos ..... 67

Capítulo IV. Material y métodos ..... 72

1. Población estudiada
2. Metodología para evaluación Doppler de las arterias uterinas
3. Metodología para el análisis de las muestras sanguíneas
4. Definiciones
5. Análisis estadístico

Capítulo V. Resultados ..... 83

1. Análisis de los resultados perinatales de la gestación en mujeres con Doppler de arterias uterinas anormal en el segundo trimestre y seguimiento exhaustivo comparada con pacientes sin cribado.
2. Análisis de la capacidad del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre para detección de preeclampsia y/o retraso de crecimiento. Diferencias entre casos de instauración precoz (<34s) y tardía (>34s)
3. Análisis de la capacidad del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre para detección de preeclampsia y/o retraso de crecimiento en combinación con la historia materna. Diferencias entre casos de instauración precoz (<34s) y tardía (>34s)
4. Análisis de las diferencias en los resultados maternos o perinatales en el subgrupo de pacientes que desarrollan complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según el grupo de estudio (con cribado del Doppler de las arterias uterinas o sin cribado)

5. Análisis de la utilidad de la combinación de Doppler de arterias uterinas de primer trimestre y marcadores angiogénicos, de lesión endotelial y placentaria en la predicción del desarrollo de preeclampsia y/o RCIU

Capítulo VI. Discusión ..... 107

1. Principales aportaciones del estudio
2. Comparativa entre este estudio y lo publicado en la literatura
3. Aplicación de la valoración de la circulación utero-placentaria en población no seleccionada
4. Limitaciones del estudio
5. Principales aportaciones del estudio
6. Perspectivas futuras
  - 6.1 Detección de insuficiencia placentaria en primer trimestre
  - 6.2 Detección de insuficiencia placentaria de debut tardío
  - 6.3 Estudios actuales en marcha

Capítulo VII. Conclusiones ..... 133

Capítulo VIII. Bibliografía.....137



## CAPÍTULO I: Justificación del estudio



La preeclampsia (PE) y la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) afectan a un 4-10% de todos los embarazos. A pesar de ser las principales causas de los partos prematuros iatrogénicas y morbilidad materna en los países desarrollados, el conocimiento de su base fisiopatológica continúa siendo difícil y la única medida terapéutica definitiva es el parto. Por lo tanto, la predicción y la prevención de PE y RCIU siguen siendo los principales objetivos de la medicina materno-fetal. El término preeclampsia describe un conjunto de signos y síntomas, y a nivel fisiopatológico es probable que la preeclampsia sea más de una enfermedad, que clínicamente se muestran de la misma forma. La heterogeneidad de la preeclampsia como entidad clínica, dificulta enormemente el conocimiento de su fisiopatología, básicamente por la imposibilidad de distinguir los factores que contribuyen a su desarrollo y por tanto, elaborar hipótesis que permitan obtener terapéuticas diseñadas según la posible etiología.

Tanto la PE como el RCIU están asociados a hipoperfusión placentaria e isquemia. En estos casos, se ha descrito un fracaso en la invasión trofoblástica endovascular y perivascular de las arterias espirales maternas, convirtiéndolas en vasos de alta resistencia.

El flujo sanguíneo útero-placentario puede ser estudiado de forma no invasiva mediante ecografía Doppler. La resistencia al flujo en las arterias uterinas disminuye progresivamente durante el primer y segundo trimestre de la gestación normal. Sin embargo, en los embarazos con preeclampsia o RCIU, la resistencia al flujo en las arterias uterinas se incrementa antes de la aparición de los signos clínicos de la enfermedad.

En los últimos 25 años estudios publicados sobre Doppler útero-placentario han confirmado que el aumento de la resistencia al flujo sanguíneo a nivel de las arterias uterinas se asocia con un mayor riesgo de desarrollo posterior de PE y / o RCIU. Aunque los datos existentes no proporcionan pruebas concluyentes sobre los beneficios perinatales en población no seleccionada y de bajo riesgo del estudio Doppler en segundo trimestre, la experiencia clínica sugiere que la detección temprana del riesgo específico de estas paciente podría mejorar

potencialmente el resultado perinatal al ser derivadas a centros especializados para una estrecha vigilancia e intervención específica.

En la actualidad, el estudio Doppler útero-placentario no se recomienda en las guías clínicas en población de bajo riesgo y por tanto, su evaluación está reservada a pacientes de alto riesgo, aunque, en la práctica asistencial, se ha incorporado como cribado universal de PE en muchos centros nacionales e internacionales.

El objetivo de nuestro estudio es determinar si la detección de riesgo PE y RCIU mediante el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre y la vigilancia exhaustiva mejoran los resultados maternos y perinatales en población no seleccionada.

**CAPÍTULO II: Introducción**



La preeclampsia (PE) es una enfermedad microangiopática generalizada, específica del embarazo, que se manifiesta clínicamente más allá de las 20 semanas de gestación con la presencia de hipertensión y proteinuria.

El retraso de crecimiento intrauterino define el fallo en alcanzar el potencial de crecimiento fetal y, de un modo más concreto, aquel con peso fetal estimado por debajo del percentil 10 para la edad gestacional según curvas poblacionales y alteración Doppler o un peso fetal estimado por debajo del percentil 3, independientemente del estudio Doppler.

Ambas entidades parecen ser distintas manifestaciones (materna y fetal) de una misma patología: la insuficiencia placentaria. El origen de la insuficiencia placentaria es aún desconocido, pero se cree que es debida a una interacción de factores ambientales y genéticos. Otras manifestaciones clínicas de la insuficiencia placentaria son el desprendimiento placentario y el óbito fetal anteparto. A pesar de los continuos avances en medicina materno-fetal, la preeclampsia y el retraso de crecimiento intrauterino, continúan siendo una importante causa de morbi-mortalidad tanto materna como fetal <sup>1</sup>.

La preeclampsia afecta al 2-7% de los embarazos en los países desarrollados y a un 10% en países en vías de desarrollo <sup>2</sup>. En nuestro medio la incidencia se sitúa en torno a un 1,2% de los embarazos <sup>3</sup>, aunque varía entre el 0,4% y el 2,8% según las poblaciones. Según los datos procedentes de una encuesta confidencial de muertes maternas en el Reino Unido 2006-2008 los trastornos hipertensivos del embarazo suponen la segunda causa de mortalidad materna en los países desarrollados <sup>4</sup> y son responsables del 18% de la mortalidad perinatal. Además son una causa importante de morbilidad neonatal ya que el 46% de los recién nacidos presentan bajo peso al nacimiento y suponen el 15% de los partos pretérmino. En los países en vías de desarrollo la probabilidad de muerte relacionada se sitúa en torno al 10-25% <sup>5</sup>. En números absolutos en todo el mundo unas 76.000 mujeres embarazadas mueren anualmente de preeclampsia y trastornos hipertensivos relacionados y 500.000 recién nacidos mueren anualmente debido a trastornos hipertensivos del embarazo y sus complicaciones

<sup>6</sup>.

La preeclampsia supone, junto con la hemorragia postparto, la primera causa de ingreso en unidad de cuidados intensivos por causa materna <sup>7</sup> y, de modo secundario, supone también una importante causa de ingreso en UCI neonatal puesto que las gestantes con preeclampsia tienen un elevado riesgo (4 veces superior al resto) de desarrollar RCIU <sup>8</sup>.

Se estima que la incidencia del retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) es de aproximadamente el 3-5% de los embarazos y se asocia al 30% del total de la mortalidad perinatal y de morbilidad severa debido en gran medida a la prematuridad iatrogénica <sup>3,9</sup>. Aproximadamente un 15-20% de los recién nacidos ingresados en la Unidad Neonatal de Cuidados Intensivos del Hospital Vall d'Hebrón de Barcelona son RCIU.

Los avances científicos en medicina materno-fetal y neonatal producidos en las tres últimas décadas han supuesto una mejoría en la supervivencia de recién nacidos de menor edad gestacional al parto y menor peso, con un importante descenso de la morbilidad y mortalidad perinatal a corto plazo, pero persistiendo una elevada morbilidad a medio largo plazo.

Diversas complicaciones se asocian al RCIU, entre las cuales se incluyen: muerte intraútero, prematuridad, morbi-mortalidad neonatal, alteraciones endocrinológico-metabólicas, aumento del riesgo cardiovascular y secuelas neurológicas a medio y largo plazo <sup>10,11</sup>.

## **1. Preeclampsia**

### **1.1. Definición de preeclampsia**

La enfermedad hipertensiva gestacional afecta aproximadamente a un 15 % de todas las gestaciones, aunque sólo una tercera parte de éstas acabará desarrollando preeclampsia.

Clásicamente la preeclampsia se define como la hipertensión de nueva aparición después de las 20 semanas de gestación con presencia de proteinuria <sup>12</sup>.

Si bien según la definición clásica es necesaria la presencia de hipertensión y proteinuria para establecer el diagnóstico de preeclampsia, dichos signos clínicos son sólo una parte de las manifestaciones clínicas consecuencia de un cuadro sistémico caracterizado por la enfermedad microangiopática diseminada. La Sociedad Americana de Obstetricia y Ginecología en su última guía publicada sobre el manejo de la preeclampsia ha dejado de considerar la presencia de proteinuria como condición sine qua non para el diagnóstico <sup>13</sup>.

Desde hace tiempo diversos grupos de trabajo internacionales aconsejaban la realización del diagnóstico clínico de preeclampsia cuando junto a la hipertensión aparecía cualquier otro criterio de PE severa, aunque todavía no se hubiese demostrado la proteinuria, de modo que realizásemos un diagnóstico precoz e instaurásemos el tratamiento oportuno sin dilación. El diagnóstico de preeclampsia se objetiva en ocasiones de forma retrospectiva ya que las complicaciones de la preeclampsia en la práctica clínica diaria se producen antes de llegar al diagnóstico de hipertensión o proteinuria.

En ausencia de proteinuria, la preeclampsia se define como un cuadro hipertensivo gestacional con sintomatología neurológica (cefalea, tinnitus, fotopsias), digestiva (nauseas, vómitos, epigastralgia, dolor en hipocondrio derecho) o alteraciones analíticas (elevación de enzimas hepáticas, plaquetopenia) <sup>14,15</sup>.

La hipertensión o proteinuria pueden estar ausentes en un 10-15 % de las mujeres que desarrollan síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas

elevadas o bajo recuento plaquetario), de las cuales un 38% desarrollará eclampsia <sup>16</sup>.

La modificación de estos criterios diagnósticos se deben a la consideración de la preeclampsia como una entidad sindrómica y progresiva, y a la necesidad de control estricto en los casos con una proteinuria leve o sin proteinuria pero con alteraciones analíticas, ya que por el carácter progresivo de la enfermedad, la posibilidad de complicaciones maternas o fetales es alta.

## 1.2- Clasificación de preeclampsia: Leve-Severa vs Precoz-Tardía

La preeclampsia se distingue en leve o grave dependiendo del cumplimiento de criterios clínicos, analíticos y ecográficos de gravedad.

### Criterios diagnósticos de Preeclampsia (ACOG 2013) <sup>13</sup>

<b>Tensión arterial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA sistólica &gt; 140 mmHg o PA diastólica &gt; 90 mmHg después de las 20s en dos ocasiones separadas al menos 4 h, en una mujer previamente normotensa</li> <li>• PA sistólica &gt; 160 mmHg o PA diastólica &gt; 110 mmHg, se puede confirmar en pocos minutos para facilitar el tratamiento</li> </ul>
<b>Y</b>	
<b>Proteinuria</b>	Presencia de al menos uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinuria en orina de 24 h &gt; 300 mg, o</li> <li>• Ratio proteína/creatinina &gt; 0.3 mg/dL o</li> <li>• en su defecto proteinuria cualitativa en labstics &gt; 1+</li> </ul>
Y en la ausencia de proteinuria, la aparición de hipertensión con la presencia de una de las siguientes alteraciones analíticas	
<b>Trombocitopenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento de plaquetas inferior a 100.000/mL</li> </ul>
<b>Insuficiencia renal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concentraciones de creatinina &gt; 1.1 mg/dL o</li> <li>• el aumento del doble de las concentraciones de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal</li> </ul>
<b>Alteración de la función hepática</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación de las transaminasas hepáticas al doble de las concentraciones normales</li> </ul>
<b>Edema pulmonar</b>	
<b>Síntomas cerebrales o visuales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Fotopsias</li> <li>• Visión borrosa</li> </ul>

### **Criterios de gravedad de Preeclampsia (ACOG 2013)<sup>13</sup>**

- Presión arterial sistólica de 160 mm Hg o presión arterial diastólica de 110 mm Hg o superior en dos ocasiones separadas al menos 4 h mientras la paciente se encuentre en reposo (a menos que antes de este tiempo se haya iniciado tratamiento antihipertensivo)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100, 000/mL)
- Función hepática deteriorada según lo indicado por concentraciones séricas anormalmente elevadas de las enzimas hepáticas (x2), dolor en hipocondrio derecho persistente o epigastralgia severa refractaria a tratamiento no justificados por diagnósticos alternativos, o ambos
- Insuficiencia renal progresiva (concentración sérica de creatinina >1,1 mg/dL o una duplicación de la concentración de la misma en ausencia de otra enfermedad renal)
- Edema pulmonar
- Trastornos cerebrales o visuales de nueva aparición

La preeclampsia severa se asocia con una mayor morbimortalidad materna (fallo renal, fallo hepático, coagulación intravascular diseminada, convulsiones, infarto cerebral, edema agudo de pulmón..) y morbimortalidad fetal (retraso de crecimiento con alteraciones hemodinámicas fetales, deprendimiento placentario y muerte perinatal) si la comparamos con la forma leve.

De hecho la mayor parte de las preeclampsias leves (en torno a un 95%) debutan tardíamente a diferencia de lo observado en las formas graves (un 50% antes del término), lo que conlleva un aumento de las complicaciones neonatales asociadas a esta forma severa por la prematuridad <sup>14</sup>.

Los cambios bioquímicos observados en la preeclampsia precoz y RCIU señalan un origen común en una alteración placentaria y una disfunción endotelial, que puede requerir de la interacción con otros factores facilitadores, probablemente maternos, para explicar la enfermedad materna en la preeclampsia.

La preeclampsia de instauración tardía supone un grupo más heterogéneo con marcadores bioquímicos y clínicos distintos que sugieren que la alteración endotelial sistémica responsable de la sintomatología típica no siempre tiene que tener un origen placentario <sup>17</sup>.

No sólo parecen existir diferencias en cuanto a su fisiopatología, estudios prospectivos han establecido diferencias en el riesgo de enfermedad cardiovascular dependiendo de las semanas de debut de la patología, puesto que, al comparar madres que habían padecido preeclampsia precoz, éstas presentaban un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en el futuro que las de debut tardío <sup>18,19</sup>.

En la preeclampsia tardía la presencia de IMC aumentado y otros factores de riesgo cardiovascular como HTA, diabetes o dislipemia suponen indicadores de riesgo más importantes que la presencia de notch bilateral a nivel de las arterias uterinas, más típico de aquellos casos de instauración precoz <sup>20</sup>.

Una de las hipótesis que ha cobrado más fuerza en los últimos años considera como una de las bases fisiopatológicas de la preeclampsia tardía, observada en estas mujeres que ya presentan alguna de las características del síndrome metabólico, un fallo en los mecanismos de respuesta al estrés oxidativo en mujeres ya predispuestas.

## 2.-Retraso de crecimiento intrauterino

Clásicamente definimos retraso de crecimiento intraútero (RCIU) como aquellos fetos que no han alcanzado su potencial de crecimiento, cuantificándolos, por regla general, como aquellos fetos con un peso estimado por ecografía por debajo del percentil 10 <sup>21</sup>. Otras definiciones establecen el punto de corte en el percentil 3 ó 5, e incluyen la valoración Doppler <sup>22,23</sup>.

La definición mayormente utilizada en la práctica clínica es la de aquel feto con un peso estimado por ecografía por debajo del percentil 10 asociado a un Índice de pulsatilidad (IP) del Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para la edad gestacional y aquellos con peso por debajo del percentil 3 independientemente de las características Doppler.

Distinguiremos en un grupo aparte a los fetos pequeños para edad gestacional (PEG), entendiendo como tal aquellos fetos que se encuentran entre el percentil 3 y 10 con Doppler normal

Las causas de RCIU son muy diversas e incluyen desde causas maternas, fetales como placentarias:

### -Causas fetales:

- Infecciones congénitas: grupo TORCH (toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus, herpes virus, virus varicela zoster y otros ), malaria <sup>24</sup>.
- Anomalías genéticas.
- Síndromes malformativos no genéticos.
- Gestación múltiple.
- Otras alteraciones o enfermedades fetales como metabopatías o déficits hormonales.

### -Causas maternas:

- Tóxicos: tabaco, alcohol, warfarina, anticonvulsivantes...
- Patología materna de base: diabetes tipo I, hipertensión crónica, enfermedad renal vascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad autoinmune.

- Malnutrición materna
- Malformaciones uterinas
- Edad materna

-Causa placentaria:

La insuficiencia placentaria supone la causa más frecuente en nuestro medio.

-Causa idiopática:

Fetos constitucionalmente pequeños y/o causa desconocida.

Por lo tanto, la causa más frecuente, en nuestro medio, de retraso de crecimiento intrauterino es la insuficiencia placentaria que provoca un inadecuado aporte de oxígeno y nutrientes.

Al referirnos a las causas de feto pequeño para edad gestacional observamos una predominancia de factores constitucionales, siendo menos frecuente la causa placentaria. Un pequeño porcentaje corresponderá a causas fetales (anomalías cromosómicas, síndromes malformativos, infecciones...).

Los defectos en el crecimiento fetal intraútero se sospechan clínicamente y se realiza el seguimiento mediante ecografía prenatal.

Aquellos RCIU por causa infecciosa, genética, malformativa o multifactorial apenas ofrecen margen a la intervención y el retraso de crecimiento es tan solo una manifestación más de la patología.

Una vez establecido el diagnóstico de RCIU es necesario establecer un adecuado manejo fetal y materno con una estrecha monitorización del bienestar fetal.

La falta de tratamientos eficaces intraútero condiciona que el mejor manejo de estas gestaciones se basa en un buen asesoramiento del estado de bienestar fetal y una finalización de la gestación oportuna<sup>25,26,27</sup>.

La decisión del momento oportuno para finalizar la gestación en los fetos RCIU es complicado y depende de la difícil balanza entre el riesgo de la prematuridad versus el riesgo añadido del propio RCIU.

Para cuantificar este riesgo del RCIU es de gran utilidad la combinación del Doppler fetal, del registro cardiotocográfico fetal y del perfil biofísico fetal <sup>25,28,29</sup> . El seguimiento mediante Doppler prenatal es posible puesto que se ha descrito una correlación entre las fases de hipoxia fetal y la progresión de las alteraciones Doppler relativamente constante. Las alteraciones del Doppler arterial (primero la arteria umbilical y después la arteria cerebral media) preceden en varios días a los del Doppler venoso (alteración del ductus venoso, pulsatilidad de la vena umbilical) <sup>26,29</sup> . Alteraciones en el territorio venoso como el aumento de la resistencia en el ductus venoso, la pulsatilidad de la vena umbilical, el flujo reverso en la vena cava, así como la pérdida de la vasodilatación de en la arteria cerebral media, se asocian a descompensación cardíaca fetal y son signos de compromiso fetal importante y muerte inminente. Los cambios en el Doppler venoso ocurren después de los cambios en el territorio arterial, aunque ocurren antes de las alteraciones del registro cardiotocográfico o del perfil biofísico (entre 24 horas o 2 semanas antes).

El incremento en la morbimortalidad perinatal de esos fetos puede reducirse mediante un adecuado diagnóstico y manejo perinatal-postnatal <sup>30</sup> .

### **3.- Fisiopatología de la insuficiencia placentaria**

La preeclampsia es una enfermedad microangiopática generalizada, que se precede por una enfermedad placentaria provocada por una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales y una no reducción de la resistencia vascular fisiológica de la circulación utero-placentaria que provoca una disminución de la perfusión placentaria <sup>31,32</sup>.

El retraso de crecimiento intrauterino de causa placentaria supone la repercusión a nivel fetal del mismo proceso.

El diagnóstico clínico de preeclampsia es la etapa final de la enfermedad, la causa subyacente del mecanismo fisiopatológico se inicia mucho antes.

El proceso de placentación normal requiere que el citotrofoblasto invada las arteriolas espirales maternas y se produzca el remodelado de las arterias espirales mediante la sustitución de las células endoteliales por células del trofoblasto, que ya no dependen del sistema vasomotor materno y se convierten en vasos de alta capacitancia y baja resistencia que aseguran un incremento en el aporte sanguíneo al espacio intervelloso. Este remodelado se inicia al final del primer trimestre y termina entre la semana 20-24 <sup>33</sup>.

Estudios anatomopatológicos han confirmado que en las placentas de las pacientes con preeclampsia este proceso no se produce de forma correcta. En estos casos, en el 50-70% de las arterias espirales la invasión trofoblástica está confinada a la parte decidual de los vasos y no se extiende a los segmentos miometriales. Todo ello conlleva la ausencia de la vasodilatación fisiológica de la gestación en las arteriolas espirales maternas, permaneciendo como vasos de poco calibre y alta resistencia, provocando hipoperfusión uteroplacentaria e isquemia placentaria.

Una combinación de incompatibilidad inmunológica feto-materna y alteración de los procesos de angiogénesis que tienen lugar en las primeras fases del desarrollo del tejido trofoblástico, además de una alteración y activación del endotelio materno juegan un papel importante.

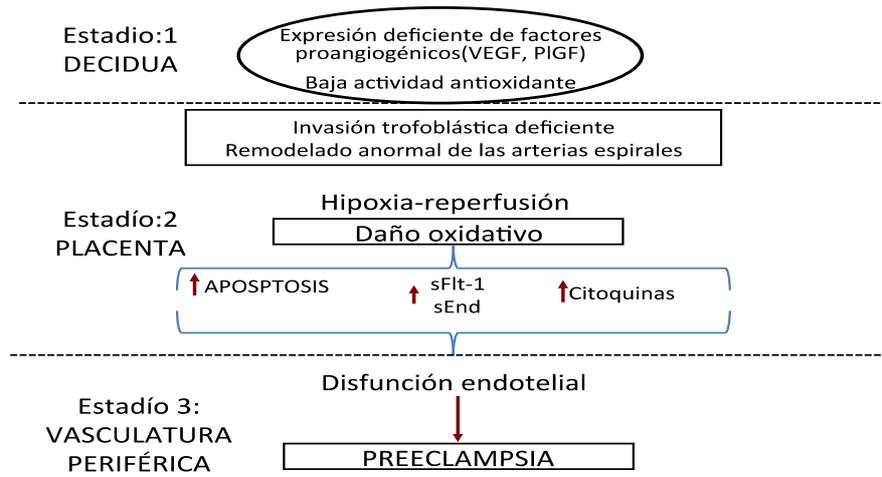
Una vez se produce la isquemia placentaria, se desencadenan una serie de

procesos patológicos (producción de radicales libres, disminución de la producción de factores pro-angiogénicos (PIGF), y procesos inflamatorios, de isquemia-reperfusión con la formación de trombos) que empeoran la situación en la placenta.

El fenómeno de insuficiencia placentaria no sólo afecta a la placenta y al feto en crecimiento, sino que se liberan a la circulación materna una serie de factores como son citoquinas inflamatorias, productos de la oxidación de lípidos (MDA), factores antiangiogénicos (sFlt1, endoglina) y partículas del trofoblasto (RNA fetal) que, en aquellas pacientes con una predisposición al daño endotelial, produce una microangiopatía generalizada, que desemboca en los signos y síntomas clínicos de la preeclampsia <sup>34</sup>.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que demuestran que la evaluación de la circulación utero-placentaria y la identificación de determinados marcadores en sangre materna podrían ayudarnos a identificar a aquellas pacientes en las que este proceso de placentación se produce de modo anómalo en estadios muy iniciales antes de que estas patologías se hayan expresado clínicamente <sup>35,36</sup>.

Por lo tanto la teoría fisiopatológica más aceptada en la actualidad es la que considera la preeclampsia como una enfermedad en la que hay tres etapas: la primera es la invasión trofoblastica deficitaria como resultado de una mala adaptación inmune que provocará hipoperfusión e isquemia placentaria (fase placentaria). La tercera fase se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica secundaria que provocará la disfunción endotelial <sup>37,38</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema de estadios de insuficiencia placentaria (Adaptado de E Llurba et al, FDT; 2015)

### **3.1. Invasión trofoblástica deficiente**

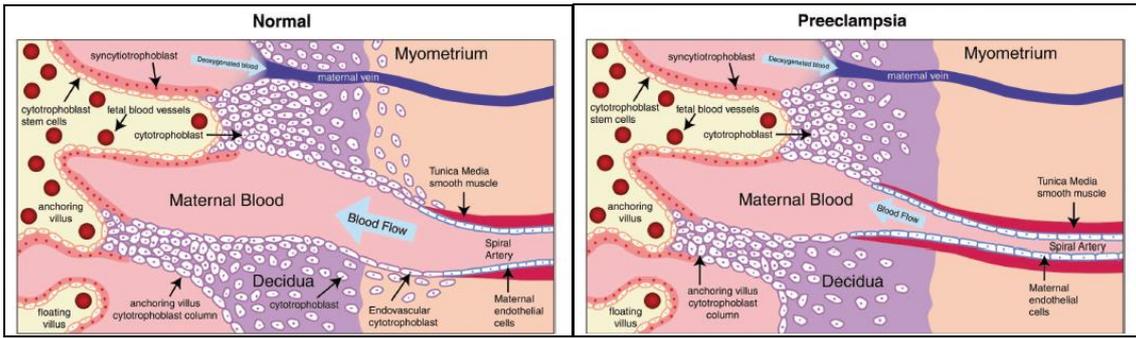
El estudio anatomopatológico de placentas pertenecientes a gestaciones complicadas con preeclampsia confirman la presencia de una invasión trofoblástica deficiente de las arterias espirales maternas.

Las primeras observaciones a este respecto se hicieron en los años 50, y postularon que defectos a nivel placentario podrían estar vinculados con la aparición de preeclampsia <sup>39,40</sup>.

La primera fase de la invasión trofoblástica, alrededor de las 6-12 semanas de gestación, afecta a los segmentos intradeciduales de las arterias espirales maternas. Posteriormente las células trofoblasto, en una segunda fase, alrededor de las 16-22 semanas reemplazan el endotelio original materno y quedan integrados en la pared vascular, donde los tejidos musculares y elásticos de las arterias espirales son reemplazados por material fibrinoide <sup>41</sup>.

Esta invasión que en un primer lugar se inicia en los segmentos intradeciduales se extiende mediante una migración retrógrada a lo largo de las arterias espirales transformando estas conductos vasculares de gran diámetro y baja resistencia. De esta forma se crea una nueva vascularización híbrida compuesta de células maternas y fetales caracterizado por ser un sistema de baja resistencia que no depende del control vasomotor materno, lo que permite el incremento del aporte sanguíneo a lo largo de la gestación <sup>42,43</sup>.

En la preeclampsia, la invasión del trofoblasto alcanza entre un tercio a dos tercios de la capa de la decidua y la conversión de la capa muscular de estos vasos no se consigue<sup>44</sup>. Por tanto la primera invasión del trofoblasto ya es anormal, y la segunda ola de invasión trofoblástica no se produce o es mínima (Figura 2). Esto da lugar a una restricción de la perfusión placentaria, que genera una situación más comprometida a medida que avanza la gestación y la demanda del feto aumenta. Además, como los vasos mantienen la capa muscular son sensibles a los estímulos vasomotores generales. Estas alteraciones no son específicas de la PE y también se han descrito en las placentas de pacientes que desarrollan retraso de crecimiento fetal sin PE.



**Figura 2.** Placentación normal y placentación anómala (Adaptación de Powe CE et al, Circulation 2011).

### 3.2. Desequilibrio angiogénico

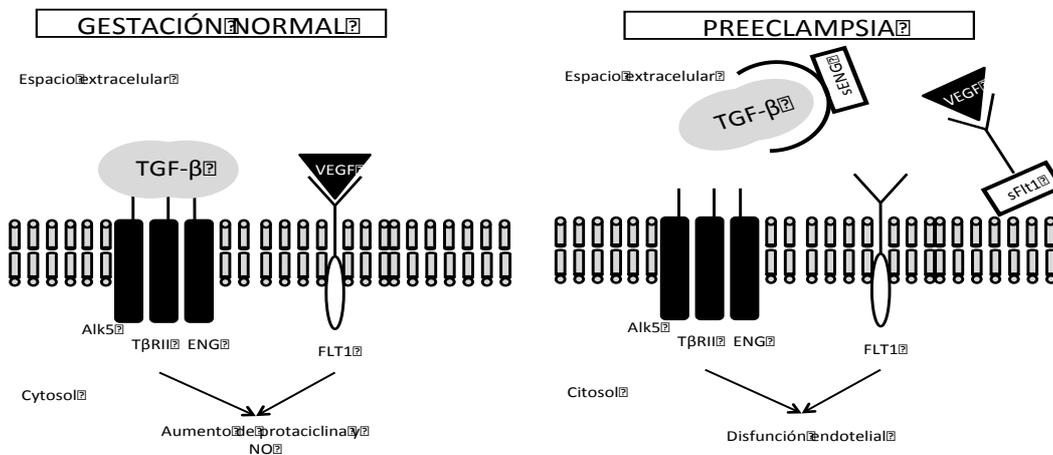
El proceso de placentación normal requiere un proceso de neovascularización fisiológico.

En la preeclampsia se ha comprobado la presencia de un desequilibrio de factores angiogénicos endógenos que dará lugar a una alteración en este proceso de placentación <sup>45</sup>.

El desequilibrio de factores angiogénicos/anti-angiogénicos esta implicado en otras alteraciones derivadas de la insuficiencia placentaria observándose también en los casos de restricción del crecimiento fetal <sup>17</sup>, muerte fetal no explicada <sup>46</sup>, transfusión feto-fetal <sup>47</sup>, hidrops fetal de causa vírica <sup>48</sup> y Síndrome Ballantynes <sup>49</sup>.

A pesar de que se han descrito una gran cantidad de factores angiogénicos se cree que los principales factores involucrados en este proceso a nivel placentario son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento plaquetario (PlGF).

En las pacientes con PE existe una alteración tanto a nivel de la expresión de VEGF y PlGF como de sus receptores <sup>50</sup>. El VEGF y el PlGF se unen al receptor VEGF-R1 que, mediante un splicing alternativo de su mRNA pre-mensajero, puede dar lugar a una proteína soluble sin dominio citoplasmático (sFlt1). El sFlt1 circulante, secretado por células del sincitiotrofoblasto y por los monocitos, es un potente antagonista del VEGF y del PlGF, ya que se une a estas proteínas y de esta forma evita la interacción de dichas proteínas con sus receptores. En la preeclampsia, el exceso de secreción placentaria de sFlt1 y endoglina (sEng, otra proteína antiangiogénica circulante que inhibe la unión del VEGF y TGF-β1 a sus receptores) provocará la disfunción de las células endoteliales, incluyendo la disminución de prostaciclina, la producción de óxido nítrico y la liberación de sustancias procoagulantes (Figura 3).



Adapted from Karumanchi A, Epstein F H. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 71:959-961, 2007

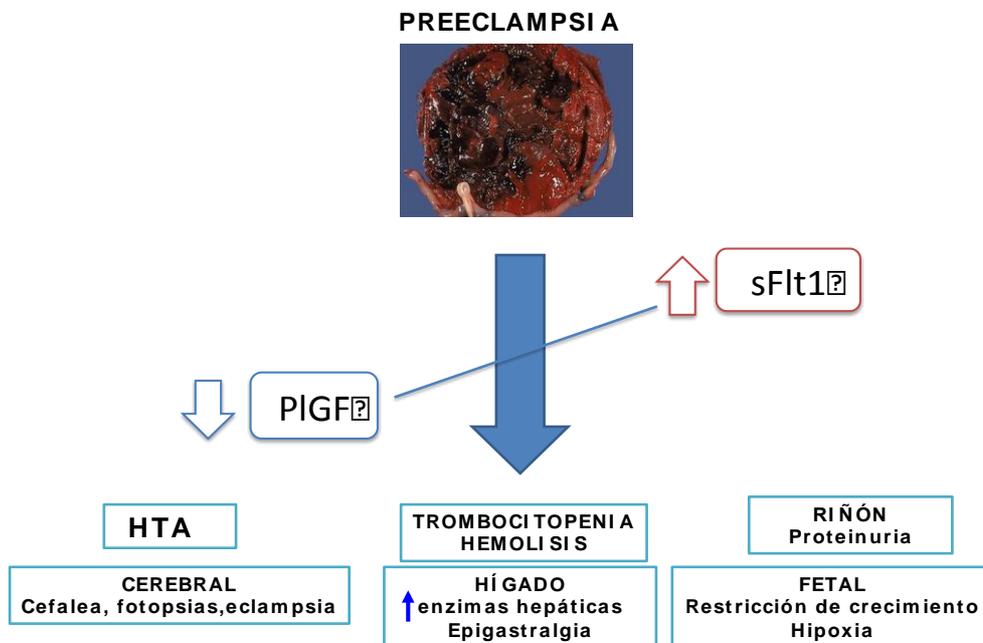
**Figura 3.** Diferencias en la interacción factor-receptor a nivel endotelial en la gestación normal versus preeclampsia (adapatada de Karumanchi et al, *Kidney Int* 2007).

El principal estímulo para el aumento de sFlt1 y sEng en la preeclampsia parece ser la hipoxia placentaria, aunque se desconoce si el aumento de sFlt1 y sEng son la causa o bien la consecuencia de la alteración de la invasión del citotrofoblasto en las arterias espirales maternas <sup>51</sup>.

En la gestación normotensiva, los niveles de sFlt-1 son estables durante el primer y segundo trimestre observándose un aumento constante desde la semana 33 a la 36. Este incremento corresponde a la disminución paralela observada en el nivel de PIGF libre. Por tanto durante el primer y el segundo trimestre nos encontramos ante un estado “proangiogénico”, mientras que en el tercer trimestre, por contrario, nos encontraríamos ante un estado “antiangiogénico”. De modo análogo las concentraciones de sEng disminuyen entre el primer y segundo trimestre y aumentan en los dos últimos meses, pero en las mujeres que desarrollan preeclampsia, no se observa esta modificación. Si comparamos las gestaciones normales con las gestaciones complicadas con preeclampsia observaremos que la aparición, en estas últimas, de niveles aumentados de sFlt-1 y niveles disminuidos de PIGF se da de un modo más precoz. Por consiguiente, en las mujeres que desarrollan preeclampsia, los niveles de sEng y sFlt-1 están

elevados, incluso varias semanas antes del desarrollo de los síntomas clínicos y sus niveles se correlacionan con la severidad del cuadro <sup>52</sup>.

Estudios en animales han confirmado esta hipótesis fisiopatológica. La administración o sobreexpresión de sEng y sFlt1 a ratas gestantes se ha asociado con un incremento de la permeabilidad vascular, hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (fenómenos característicos, aunque no específicos de la preeclampsia) <sup>53</sup>, induciendo casi todas las complicaciones que caracterizan la preeclampsia humana, incluyendo el edema cerebral, anomalías hematológicas y la restricción del crecimiento fetal intrauterino <sup>54,55</sup> (Figura 4).



**Figura 4.** Impacto clínico del desequilibrio de factores angiogénicos/anti-angiogénicos.

La aparición de niveles elevados de sFlt1 y endoglina antes de la aparición de los síntomas de preeclampsia ha motivado la evaluación del análisis secuencial como predictor de la aparición y severidad de preeclampsia <sup>56</sup>.

### 3.3.-Disfunción endotelial

La disfunción endotelial generalizada podría explicar gran parte de los aspectos clínicos de la preeclampsia <sup>57</sup> (Figura 5):

- la hipertensión arterial por alteración del control endotelial del tono vascular

- la proteinuria por un aumento de la permeabilidad glomerular

- la coagulopatía como resultado de la expresión anormal de los factores procoagulantes

- la disfunción hepática secundaria a la isquemia.

En una gestación de curso normal las células endoteliales sanas mantienen la integridad vascular evitando la adhesión plaquetaria y manteniendo el tono vascular.

En la preeclampsia el endotelio materno pierde estas funciones produciendo procoagulantes y vasoconstrictores que provocarán un aumento de la permeabilidad capilar, trombosis plaquetaria y aumento del tono vascular <sup>58</sup>.

Numerosos factores locales parecen estar implicados y autoperpetúan esta disfunción endotelial.

Un papel principal parece jugar el desequilibrio del cociente TXA2 (vasoconstrictor y proagregante plaquetario)/ PGI2 (vasodilatador y antiagregante) favoreciendo la destrucción selectiva de las plaquetas y contribuyendo a la típica reducción del flujo uteroplacentario con trombosis de las arterias espirales e infarto placentario.

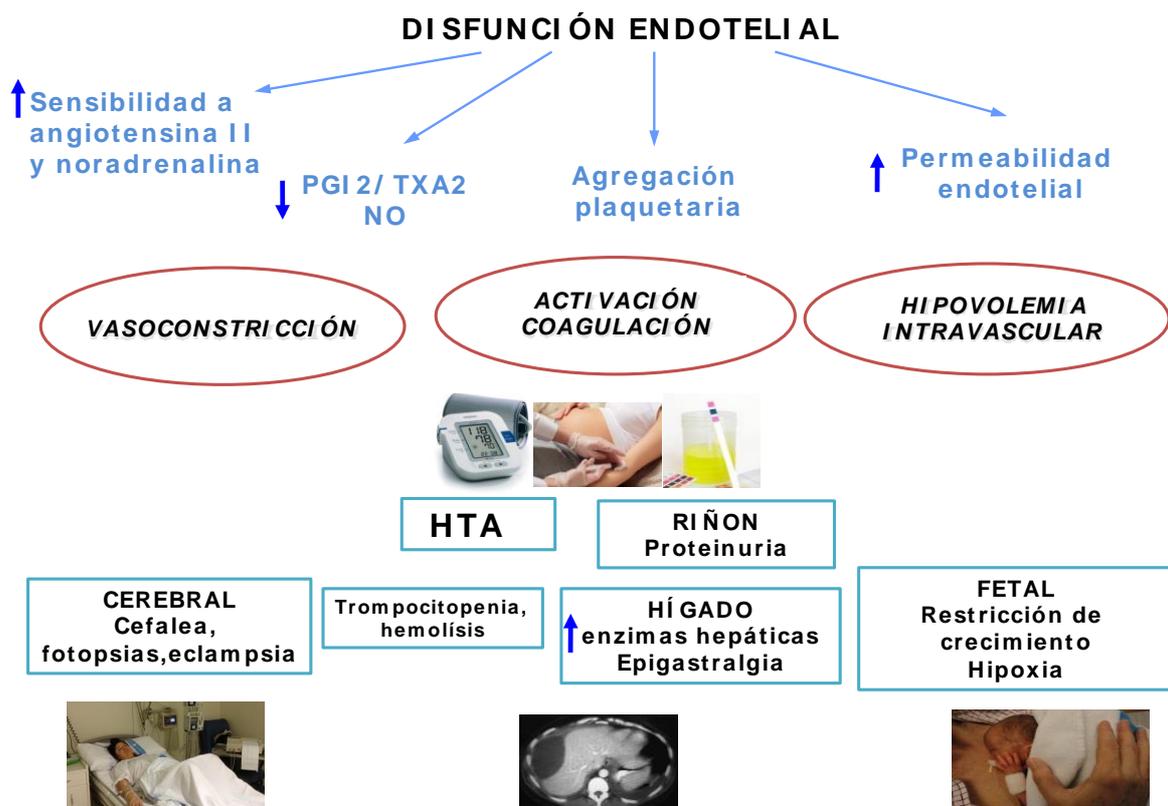
Por otra parte, el óxido nítrico es un factor importante en la vasodilatación fisiológica y en la inhibición de la adhesión y agregación plaquetaria, de hecho está aumentado en la gestación normal, sin embargo la hipótesis de que sus concentraciones se ven reducidas en la preeclampsia ha obtenido resultados contradictorios <sup>59</sup>.

En la gestación normal se observa un aumento de actividad del sistema de coagulación y una reducción de la fibrinólisis. Este proceso normal parece

exagerarse en la preeclampsia por la reacción inflamatoria intravascular, observándose un descenso de la actividad antitrombina III, aumento del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (IAP-1), del cociente IAP-1/IAP-2, y elevación de las concentraciones plasmáticas de factor VIII, factor von Willebrand, fibronectina total y celular, endotelina y trombomodulina <sup>60,61</sup>.

La determinación en plasma materno de alguna de estas sustancias se ha investigado y valorado para la predicción de aparición de preeclampsia.

Un porcentaje no despreciable de pacientes afectas por PE grave presentan coagulación vascular diseminada como exageración de este proceso. Esta complicación suele presentarse con más frecuencia en aquellas pacientes con afectación hepática o DPPNI <sup>62</sup>.



**Figura 5.** Impacto clínico de la disfunción endotelial en la preeclampsia.

#### **4. Cambios clínicos sistémicos asociados a la preeclampsia**

La preeclampsia es un síndrome multiorgánico en el que la aparición de la clínica supone el estadio final de la patología.

##### **4.1.-Sistema Cardiovascular**

Los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con una mayor poscarga cardíaca causada por hipertensión, causada por un aumento de la resistencia vascular periférica que provocará una disminución de la capacidad del sistema vascular (en contraposición con el embarazo normal).

El aumento de permeabilidad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia dará lugar al edema extracelular.

##### **4.2.-Sistema hematológico**

Las anomalías más típicas a nivel hematológico en la preeclampsia son: la plaquetopenia, la hemoconcentración, la disminución de algunos factores de la coagulación en plasma y hemólisis eritrocitaria por dismorfogénesis.

Esta hemólisis eritrocitaria intravascular se pondrá de manifiesto con la observación de esquizocitosis, esferocitosis, reticulocitosis, hemoglobinuria y, a veces, hemoglobinemia.

Por otro lado, la hipercoagulabilidad típica del embarazo se acentúa en la preeclampsia. La antitrombina III se encuentra disminuida en mujeres con preeclampsia, mientras la fibronectina se encuentra elevada. La hipercoagulabilidad a nivel de la pared endotelial será la responsable de la plaquetopenia típica.

El alargamiento del tiempo de la trombina y el aumento de los productos de degradación del fibrinógeno pueden desembocar en un síndrome de coagulación intravascular diseminada.

### **4.3.-Sistema Renal**

Durante el embarazo normal, el flujo sanguíneo normal y la tasa de filtración glomerular están aumentados. En la preeclampsia, por el contrario, ambos se ven reducidos por el aumento de las resistencias vasculares periféricas, lo que explica la aparición de la proteinuria y la endoteliosis glomerular (lesión renal típica de la preeclampsia).

### **4.4.-Sistema Hepático**

La lesión microvascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en epigastrio o vómitos.

La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producirá la elevación de las enzimas hepáticas, si bien, el abanico de lesiones posibles es muy amplio incluyendo hemorragia periportal, isquemia hepática, hemorragias subcapsulares o incluso rotura hepática.

### **4.5.-Sistema Neurológico**

El sistema vascular cerebral también se ve afecto en la preeclampsia. Sin embargo, la encefalopatía en la preeclampsia no puede considerarse como una encefalopatía hipertensiva, pues no existe evidencia de que la hipertensión grave en otras entidades conduzca a convulsiones.

Además del riesgo de convulsiones y hemorragia cerebral, la sintomatología neurológica típica estará conformada por la aparición de fotopsias, escotomas e incluso ceguera cortical transitoria y no tiene una correlación clara con las cifras tensionales.

## 5.-Morbilidad asociada a largo plazo

Además de ser responsables de un importante incremento de la morbimortalidad materna y fetal, varios estudios en los últimos años han demostrado la repercusión a largo plazo tanto en la salud materna como en la salud del recién nacido (independientemente de la morbilidad relacionada con la edad gestacional al parto).

Se ha demostrado que la Preeclampsia e hipertensión gestacional materna se relacionaban con un incremento de la tensión arterial ya durante la infancia y adolescencia <sup>63</sup>.

Otros estudios epidemiológicos sugieren que los recién nacidos con bajo peso al nacimiento son más susceptibles a enfermedades cardiovasculares como resultado de la hipoxia crónica, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, cardiopatía isquémica, obesidad y un largo etcétera <sup>64,65,66</sup>.

Según la hipótesis de Barker y Hales, la exposición a condiciones ambientales desfavorables en un periodo crítico para el desarrollo puede ocasionar una reprogramación o "programming" endocrino-metabólico por parte del feto que le permite compensar el ambiente hostil en el útero.

Este "programming" frecuentemente le permite sobrevivir al periodo fetal pero puede conllevar consecuencias negativas postnatales, tanto neonatales como en la infancia, que incluyen talla baja permanente y/o estado proinflamatorio, así como en la edad adulta <sup>67,68,69</sup>. La hipótesis de Barker propone que esta reprogramación endocrino-metabólica podría dar lugar a un síndrome metabólico más tardío con el desarrollo de la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la intolerancia a la glucosa, y la enfermedad isquémica del corazón.

Los mecanismos responsables de este "programming" fetal de algunas enfermedades en la edad adulta aún se conocen poco. Existen un gran número de teorías que intentan explicar este hecho: cambios epigenéticos, fenotipo ahorrador, estrés oxidativo, número reducido de células madre, crecimiento postnatal acelerado. Estos procesos corresponden a algunas de las teorías que

se postulan como causa, aunque lo más probable es que éste fenómeno no se explique por un solo mecanismo fisiopatológico sino por su interrelación.

El conocimiento de estos mecanismos posibilitaría la puesta en marcha de estrategias preventivas para disminuir la prevalencia en la edad adulta de la que empieza a ser considerada como la nueva epidemia mundial: el síndrome metabólico <sup>68</sup>.

Pero no sólo el recién nacido presenta secuelas a medio-largo plazo tras desarrollarse en este “ambiente hostil”. Varios estudios han demostrado que las pacientes que durante la gestación presentaron PE padecerán con mayor probabilidad enfermedades cardiovasculares si las comparamos con la población de mujeres que tienen un embarazo de curso normal.

Las mujeres con antecedentes de PE, parecen mostrar un significativo aumento del riesgo de hipertensión, enfermedad coronaria isquémica o tromboembolismo, respecto a mujeres sin PE <sup>70</sup>. El riesgo de enfermedad isquémica cardíaca tras 15-19 años de seguimiento se multiplica por 1.65 <sup>71</sup> y es mayor si la preeclampsia debuta de modo precoz <sup>18</sup>.

A la vista de estos resultados se ha sugerido que las mujeres que presentan preeclampsia durante la gestación y mayor riesgo cardiovascular en el futuro presentan una predisposición previa para el desarrollo de ambos trastornos, pero también es posible que la preeclampsia provoque un daño endotelial permanente que predisponga a desarrollar con posterioridad una enfermedad cardiovascular.

## **6.- Predicción de preeclampsia**

### **6.1. Historia clínica**

La principal tarea a realizar en una primera visita gestacional es la correcta estratificación de riesgo según sus características antropométricas, étnicas, antecedentes personales y familiares, con el fin de concentrar recursos específicos para mujeres con alto riesgo de desarrollo de complicaciones y evitar la excesiva medicalización en aquellas gestaciones de bajo riesgo.

Esta estratificación de riesgo no debe ser una labor puntual ya que la estratificación de riesgo debe ser revalorada en cada visita con el fin de identificar precozmente a las pacientes de alto riesgo.

Los factores de riesgo relacionados con la preeclampsia se exponen en la siguiente tabla (Figura 6), estratificándolos en:

- Relacionados con la pareja
- Materno específicos
- Trastornos maternos preexistentes
- Factores exógenos
- Factores de riesgo relacionados con el embarazo

La presencia de uno u otro factor de riesgo aumenta el riesgo de preeclampsia entre 2 y 4 veces, por lo general, respecto a la población general.

<b><u>Factores de riesgo relacionados con la pareja</u></b>		
Nuliparidad/Primipaternidad		RR 2,91 (1,28-6,61)
<b><u>Factores de riesgo materno-específicos</u></b>		
Historia personal		RR 7,19 ( 5,85-8-83)
Historia familiar de preeclampsia		RR 2,90 ( 1,70-4,93)
Edad materna alta	Nulíparas	RR 1,68 (1,23-2,29)
	Múltiparas	RR 1,68 (1,34-2,87)
Intervalo intergenésico corto		OR 1,12 (1,11-1,13)
Técnicas de reproducción asistida		OR 1,78 (1,05-3,06)
<b><u>Trastornos preexistentes</u></b>		
Hipertensión crónica	Nulípara	RR 3,4 (2,8-4,1)
	Múltipara	RR 2,0 (1,5-2,8)
Enfermedad renal		variable
Obesidad		RR 2,6 (2,3-2,9)
Diabetes pregestacional	Nulípara	RR 2,1 (1,4-3,0)
	Múltipara	RR 1,4 (0,7-2,8)
Trombofilia:		
Resistencia prot C activada		OR: 1,6 (1,2-2,1)
Déficit proteína S		OR 12,7 (4-39,7)
Síndrome antifosfolípido		RR 9,72 (4,04- 21,75)
Mutación gen protrombina		OR 1,7 (1,2-2,3)
Enfermedad autoinmune		RR 7 (1,1-42,3)
<b><u>Factores exógenos</u></b>		
Tabaco		RR 0,68 (0,67-0,69)
Estrés		variable
<b><u>Factores de riesgo asociados al embarazo</u></b>		
Embarazo múltiple		RR 2,93 (2,04-4,21)
Infección del tracto urinario		RR 1,57 (1,45-1,70)
Anomalías congénitas estructurales		
Hidrops fetal		
Anomalías cromosómicas		
Mola hidatidiforme		

Figura 6: Odds ratio de los factores de riesgo de la historia clínica para el desarrollo de PE.

La preeclampsia es 10 veces más frecuente en el primer embarazo. Este hecho puede explicarse mediante una de las teorías más ampliamente aceptadas sobre la preeclampsia que postula una mala adaptación inmunológica materna a la exposición a antígenos paternos <sup>34</sup>. El riesgo si la gestación se ha obtenido por inseminación artificial con semen de donante o tras donación de ovocitos. La intervención a este nivel sería difícil puesto que supondría recomendar contracepción, o bien, si ya se ha tenido una gestación anterior normal no cambiar de pareja para futuras gestaciones.

La edad materna por encima de los 40 años duplica el riesgo relativo de padecer PE, si bien al analizar de modo estratificado observamos que el riesgo relativo es mayor en las mujeres añosas multíparas que en aquellas que encuentran en su primera gestación (nulíparas RR 1,68 IC 95% 1,23-2,29, multíparas RR 1,68 IC 95% 1,34-2,87) <sup>72</sup>.

La presencia de preeclampsia en una gestación anterior supone el factor de riesgo con mayor peso específico, RR 7,19 (IC 95%: 5,87- 8,83), al compararlo con la presencia de antecedentes familiares, RR 2,90 (IC 95%1,70-4,93) <sup>73</sup>.

La obesidad es un importante factor de riesgo de desarrollo de importantes complicaciones materno-fetales. Parece que el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de aparición de PE esta relacionado con el estrés vascular por la circulación hiperdinámica, dislipemia, estrés oxidativo e hiperinsulinemia asociada a la obesidad. El aumento de la obesidad en los países desarrollados probablemente aumentará la prevalencia de preeclampsia. Un IMC >35 supone cuatriplicar el riesgo de preeclampsia en caso de embarazo (RR 4,39 IC 95% 3,52-5,49).

El hábito tabáquico disminuye entre un 30 y un 40 % el riesgo de aparición de PE presumiblemente por la inhibición de la Interleucina II y el factor de necrosis tumoral mediado por la nicotina <sup>74</sup> y por el aumento demostrado del PIGF sérico en mujeres fumadoras. Sin embargo este efecto beneficioso se ve contrarrestado por el efecto negativo sobre el crecimiento fetal, el riesgo de deprendimiento placentario y el efecto negativo general sobre la salud materna si el hábito

persiste durante la gestación<sup>75</sup>. Según esto se debe recomendar a todas las gestantes el cese del hábito tabáquico<sup>76</sup>.

La presencia de hipertensión crónica triplica el riesgo de PE; cuando el debut se da durante la gestación las posibilidades de que sobre ella se superimponga una preeclampsia se multiplican por doce, por lo que en estos casos el control llevado a cabo tanto por el profesional como por la propia paciente debe ser muy exhaustivo.

La diabetes pregestacional supone un incremento del riesgo de padecer preeclampsia (la diabetes gestacional también conlleva este aumento de riesgo, pero en menor medida), que dependerá del grado y los niveles glucémicos pregestacionales. El control glucémico óptimo supone una estrategia válida de prevención de preeclampsia<sup>77</sup>.

A pesar de que el cribado de trombofilia (congénita o adquirida) no entra dentro del protocolo de gestación de bajo riesgo sí es necesario su realización a aquellas pacientes con un antecedente personal de preeclampsia y/o retraso de crecimiento de inicio precoz ya que se ha observado que las pacientes que padecen algún tipo de trombofilia presentan mayor riesgo de PE<sup>78</sup>. En las pacientes en las que sea identificada la presencia de un trastorno trombofílico debe ser valorada la necesidad de tratamiento antitrombótico.

En los casos de síndrome antifosfolípido el riesgo de presentar preeclampsia se multiplica por diez (RR 9,72 IC 95% 4,04- 21,75).

En el caso de trastornos autoinmunes el riesgo relativo varía de unas patologías a otras pero se sitúa en torno a un RR 7 (IC 95% 1,1-42,3).

La gestación múltiple incrementa el riesgo de presentar diversos cuadros clínicos que incrementan la morbimortalidad materno-fetal: diabetes gestacional, parto pretérmino, mortalidad perinatal entre otros, se presentan con frecuencia durante el control gestacional. Si bien el parto prematuro es la complicación más frecuente llegando a presentarse en un 30 % de los casos, la preeclampsia se desarrolla con tres veces más frecuencia que en una gestación única, RR 2,93 (IC 95%

2,04-4,21) <sup>79</sup>.

La presencia de infecciones maternas no tratadas y de elevada prevalencia como son la infección urinaria y periodontal también se ha relacionado con un incremento de el riesgo de preeclampsia de RR 1,57 (IC 95% 1,45-1,70) y RR 1,76 (IC 95% 1,43-2,18) respectivamente <sup>80</sup>.

La presencia de un mayor riesgo de preeclampsia en gestaciones con dotaciones cromosómicas anormales, hidrops de causa no inmune o placentas con degeneración molar parcial o completa se ha reportado en numerosas publicaciones si bien no se dispone de largas series de casos. Estas observaciones sirven de respaldo para aquellos que defienden un desorden genético como base fisiopatológica de la preeclampsia.

## **6.2. Marcadores biofísicos**

Puesto que la preeclampsia y el retraso de crecimiento suponen el estadio final de la insuficiencia placentaria, que se instaura en estadios muy iniciales, muchas investigaciones se han centrado en la valoración de diversos marcadores de riesgo que identificarían a estas gestantes antes de que desarrollasen la enfermedad.

### **-Toma de tensión arterial**

La consideración de las cifras tensionales en primer y segundo trimestre en gestaciones normotensas no han demostrado de modo aislado una buena predicción de preeclampsia, aunque sí de hipertensión gestacional <sup>81</sup>. Sin embargo su integración en algoritmos combinados con otros marcadores bioquímicos y biofísicos sí se ha demostrado como eficaz.

### **-Doppler de arterias uterinas**

La introducción de la velocimetría Doppler en obstetricia fue realizada en 1977 por Fitzgerald y Drum, en Europa y Mc Callum et al en Estados Unidos. Campbell en 1983 relacionó la alteración del Doppler de arterias uterinas con mayor incidencia de estados hipertensivos de embarazo y crecimiento fetal restringido <sup>82</sup>.

En las tres últimas décadas el estudio Doppler fetal y placentario ha supuesto una verdadera revolución en el campo de la medicina fetal debido a los continuos avances tecnológicos que han posibilitado una mayor comprensión de la fisiopatología de aquellas patologías relacionadas con la insuficiencia placentaria.

La ecografía Doppler supone una técnica no invasiva, económica y rápida para la valoración de la circulación uteroplacentaria.

La irrigación de sangre al útero la proporcionan principalmente las arterias uterinas, así como las arterias ováricas. Una vez que los vasos arteriales alcanzan el miometrio, se dividen en las arterias arqueadas y luego en las arterias radiales que se ramifican finalmente en las arterias espirales. Durante el primer y segundo trimestres del embarazo el trofoblasto invade las arterias espirales, un proceso que es fundamental para la placentación normal.

La invasión de las arterias espirales por parte de las células trofoblásticas posibilita la transformación de vasos de pequeño calibre y alta resistencia en vasos de mayor calibre y baja resistencia que conducen la sangre materna al espacio intervilloso a baja presión, lugar donde tendrá lugar el intercambio de nutrientes, oxígeno y desechos.

Por tanto, la perfusión a través de la circulación utero-placentaria aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. El patrón de este aumento progresivo en el flujo sanguíneo en las arterias uterinas durante el primero, así como en el segundo, trimestre ha sido descrito como bifásico (lineal en el comienzo y, a continuación, exponencial) o monofásico (lineal o exponencial desde el comienzo) por diferentes investigadores. Pese a sus diferencias, ambos modelos describen el aumento de aporte sanguíneo al útero gestante conforme avanza el embarazo.

Uno de los primeros en interesarse en el estudio de la circulación uteroplacentaria fue Schulman, quien determinó que en el estado no gestante hay un rápido aumento y disminución de la velocidad del flujo uterino durante la sístole y una "muesca" en la forma de la onda descendente en diástole, que sugiere una alta resistencia vascular. Durante el embarazo, observó un aumento significativo de la

distensibilidad de la arteria uterina entre las 8 y 16 semanas, que continuó en menor medida hasta 26 semanas de gestación. Se ha demostrado que cuanto más precozmente se produzca este aumento de distensibilidad, mejor será el proceso de placentación y esto estará directamente relacionado con el peso al nacimiento <sup>83</sup>. Durante las primeras etapas del embarazo, la mayor parte de los estudios describen una muesca diastólica temprana (notch) en la forma de onda Doppler de la arteria uterina, lo que sugiere una alta resistencia vascular que va a desaparecer progresivamente durante el segundo trimestre como consecuencia de la disminución de la resistencia. La mayoría de la investigaciones posteriores se han centrado en el estudio de la elevación en el RI (índice de resistencia) o PI (índice de pulsatilidad), o la persistencia del notch diastólico para detectar la presencia de aumento de la resistencia vascular uteroplacentaria.

La persistencia del notch uni o bilateral y/o un IP persistentemente alto por encima de las 24 semanas de embarazo se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones en el embarazo más adelante como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) <sup>84</sup>. Diversos estudios también describen esta asociación en diabetes mellitus, lupus eritematoso, síndrome de anticuerpo de antifosfolípido y otros. Sin embargo, a pesar de su utilidad se ha observado que esta medida presenta ciertas diferencias inter e intraobservador <sup>85</sup>.

Un estudio realizado en el segundo trimestre de la gestación ha demostrado que la normalización tardía del Doppler de la arteria uterina en segundo trimestre supone un signo de mal pronóstico y se asocia a una mayor tasa de complicaciones. Según este trabajo, el grupo de mujeres con Doppler anormal a las 20 semanas, que posteriormente se normalizó a las 24 semanas, tuvo una mayor probabilidad de dar a un recién nacido pequeño para la edad gestacional o de sufrir un desprendimiento de placenta, es decir, a pesar de la presencia de una mejoría en el Doppler de las arterias uterinas, estas pacientes presentan mayor riesgo que la población general a presentar complicaciones perinatales <sup>86</sup>.

Un estudio de nuestro grupo publicado en 2009 demostró que el aumento de resistencia a nivel de las arterias uterinas, entendido como IP>p90 y/o notch bilateral, entre las semanas 19 y 22 ofrecía una sensibilidad para PE de

instauración tardía (>32s) de 38.9%, y que dicha sensibilidad aumentaba (S 70.6%) si la variable resultado era casos PE de instauración más precoz (<32s) <sup>3</sup>. Similares resultados se obtuvieron al estudiar la tasa de detección para RCIU. La sensibilidad en los casos más precoces se situaba en torno al 73% , mientras que en los casos más tardíos disminuía hasta situarse sobre un 42%. Por lo tanto el rendimiento del Doppler de la arteria uterina como prueba de detección es mayor cuando la preeclampsia se divide en grave o de aparición temprana y preeclampsia leve o de aparición tardía. La especificidad informada en este estudio se situaba alrededor del 90%, lo que informa de que la mayoría de las mujeres con Doppler normal no presentaron preeclampsia o RCIU.

La incorporación, para la predicción de preeclampsia y retraso de crecimiento, de la medición Doppler de las arterias uterinas tanto en primer como en segundo trimestre fue objeto de un metaanálisis publicado en el año 2008 <sup>87</sup> (Figura 7). Para el metanálisis identificaron un total de 74 estudios en los que la variable resultado era el desarrollo de preeclampsia (n=79547) y 61 en los que lo era el desarrollo de RCIU (n=41131).

			S %	E %	LR	LR-
<b>Preeclampsia</b>	Bajo riesgo	<b>IP</b>	42	91	4,5 (1,7 -7,5)	0,64(0,47-0,82)
		<b>IP+notch</b>	23	99	7,5 (5,4-10,2)	0,59 (0,47-0,71)
	Alto riesgo	<b>IP</b>	39	78	1,8 (0,2-3,4)	0,78 (0,52-1,04)
		<b>IP+notch</b>	19	99	21 (5,5-80,5)	0,82 (0,72-0,93)
<b>RCIU</b>	Bajo riesgo	<b>IP</b>	18	95	3,4 (1,7-5,1)	0,87 (0,84-0,90)
		<b>IP+notch</b>	12	99	9,1 (5-16,7)	0,89 (0,05-0,93)
	Alto riesgo	<b>IP</b>	58	75	2,3 (1-3,6)	0,56 (0,12-1)
		<b>IR</b>	74	90	4,3 (0,6-8,1)	0,62 (0,52-0,71)
		<b>IP+notch</b>	45	68	2,4 (1,7-3,1)	0,37 (0,,14-0,61)

**Figura 7.** Características del test para la predicción de PE y RCIU de las arterias uterinas de segundo trimestre (Cnossen et al, CMAJ 2008).

El mejor test para la identificación de desarrollo de preeclampsia y RCIU en las mujeres con bajo riesgo resultó ser la elevación en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina acompañado de notch en el segundo trimestre (> 16 semanas).

En las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia la presencia de un

índice de pulsatilidad aumentado acompañado de notch en segundo trimestre también demostró ser el mejor indicador en contraposición con lo observado en este mismo grupo de pacientes para RCIU, donde el índice de resistencia elevado suponía el mejor marcador (>0,58 o > del p90). Esta revisión demuestra la utilidad de la incorporación del índice de pulsatilidad y notch en la práctica clínica por ser un test sencillo e inocuo aunque también destacan la alta la tasa de falsos positivos, dando lugar a un exceso de ansiedad de las pacientes y los costos de atención de salud, en una patología poco prevalente y sin tratamiento eficaz.

Ante el gran número de estudios sobre la utilidad de la incorporación del Doppler de arterias uterinas en segundo trimestre, la Cochrane en el año 2010 publicó una revisión (Stampalija et al, 2010) sobre su eficacia como “intervención”, con el fin de dilucidar si su empleo conlleva una reducción en la morbilidad materna fetal o, por el contrario, su introducción puede provocar intervenciones innecesarias y efectos adversos subsecuentes. Pese a todo lo publicado sólo se identificaron dos estudios aleatorios que evaluaran esta intervención en el segundo trimestre del embarazo, no encontrándose ninguno referido al primer trimestre <sup>88,89</sup>. Se consideraron un total de 4993 mujeres con bajo riesgo de trastornos hipertensivos y no se encontraron diferencias en ninguna variable resultado perinatal o materna. La elección de una población con bajo riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos puede explicar la falta de beneficio en la aplicación de Doppler de arteria uterina puesto que la incidencia de posibles efectos adversos relacionados es baja (cualquier muerte perinatal potencialmente prevenible 0,4%, los trastornos hipertensivos del 7% , RCIU 11%). En ambos estudios, el hallazgo del Doppler de arteria uterina patológico fue seguido de la administración de dosis bajas de aspirina. En la interpretación de estos datos, es importante destacar la presencia de heterogeneidad y pequeño número de participantes que hacen de esta revisión de poca potencia eventos raros como la mortalidad perinatal y los resultados maternos graves. Sorprendentemente, se observó una mortalidad perinatal inferior en el grupo control en uno de los estudios. Esto podría ser explicado por un mayor porcentaje de mujeres con la interrupción del embarazo o la muerte perinatal que se produjo en el grupo Doppler por azar antes de que se llevará a cabo la ecografía Doppler.

Por lo tanto no hay estudios que respalden la utilización del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre como test de cribado de complicaciones derivadas de insuficiencia placentaria, a pesar de que en muchos centros se realiza este estudio de forma sistemática.

- Doppler de las arterias uterinas en primer trimestre:

Tras la confirmación del Doppler de arteria uterina como predictor de complicaciones derivadas de insuficiencia placentaria, muchos grupos centraron sus esperanzas en el empleo de la misma técnica pero en estadíos más precoces, con la perspectiva de instaurar en aquellas mujeres identificadas algún tratamiento capaz de incidir sobre el proceso de invasión trofoblástica antes de que este finalice. Sin embargo, se ha encontrado que el Doppler de las arterias uterinas en primer trimestre ofrece una menor sensibilidad que el examen del segundo trimestre, alrededor del 25% (20-31%) con una especificidad del 95% (95-96%) y una LR+ de 5,4 (4,1-6,7), para predecir cualquier tipo de PE en población de bajo riesgo<sup>87</sup>, siendo más sensible cuanto más precoz sea el debut. El punto de corte concreto para el cribado de la PE en primer trimestre es muy variable de unos estudios a otros, ya que los valores difieren mucho entre la semana 11 y la 13+6, por lo que hoy en día se aconseja elegir el punto de corte en función de la edad gestacional<sup>90</sup>.

### **6.3. Marcadores bioquímicos**

Muchos han sido los marcadores bioquímicos testados para la predicción de PE y/o RCIU: niveles de ácido úrico<sup>91</sup>, proteinuria, alfafetoproteína, bHCG, P-Selectina<sup>92</sup>, proteína placentaria 13 (PP-13)<sup>93</sup>, proteína plasmática asociada a la placenta (PAPP-A), pentatraxina 3<sup>94</sup>, inhibina A<sup>95</sup>, activina A<sup>96</sup>, y un largo etcétera. Los factores angiogénicos parecen haber mostrado los mejores resultados, por el momento.

-Factores angiogénicos: La alteración de los niveles de sFlt-1, PlGF y endoglinina en sangre materna preceden en semanas a la aparición de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia. Los niveles de sFlt-1 parecen aumentar, entre 4 y 5 semanas antes de la aparición de preeclampsia y la

alteración es directamente proporcional a la severidad del cuadro. La disminución de PIGF, sin embargo, se produce de un modo más precoz entre 9 y 11 semanas antes, aunque la variación más drástica también se produce unas 5 semanas antes de la aparición de los síntomas <sup>97</sup>. Por lo tanto estos factores se han propuesto para la predicción, diagnóstico y monitorización de la PE y/o el RCIU.

Una revisión sistemática que incluía 34 estudios valoró su efectividad para la detección de PE mostrando resultados bastante pobres, la mayor sensibilidad (FP 5%) se obtenía con la determinación de PIGF 32%, y ésta disminuía al 26 y 18% al considerar el sFIT-1 y sEng respectivamente <sup>98</sup>.

#### - Modelos combinados

En un intento por mejorar el rendimiento y dados los pobres resultados obtenidos con marcadores individuales, la tendencia actual es la búsqueda de algoritmos que combinen diversos marcadores aumentando así la sensibilidad y la LR+ y disminuyendo la tasa de falsos positivos y la LR-.

Para ello se han contemplado desde antecedentes personales (IMC, edad, etnia, tabaco y paridad) marcadores biofísicos como toma de tensión arterial y Doppler de arterias uterinas en primer o segundo trimestre o marcadores bioquímicos .

La lista de estudios realizados al respecto es interminable aunque ninguno de ellos, a pesar de los buenos resultados que ofrecen, se ha propuesto como método de screening universal ya que su aplicación no ha demostrado mejorar los resultados perinatales.

Un estudio publicado por el grupo de Nicolaidis con un tamaño muestral de 33602 casos calcula la sensibilidad obtenida para cada uno de los marcadores propuestos en primer trimestre y la tasa de detección para la combinación de los mismos obteniendo una máxima sensibilidad del 91% para la PE precoz y del 60,9% para la PE tardía <sup>99</sup> (Figura 8).

	PE precoz		PE tardía	
	5%	10%	5%	10%
H <sup>a</sup> materna	33.0 (24.6–42.7)	46.4 (36.9–56.1)	24.5 (17.1–33.8)	34.7 (26.1–44.4)
+PAPP-A	47.0 (37.5–56.7)	58.3 (49.5–67.5)	25.8 (17.7–34.5)	37.2 (28.4–47.0)
+IP arteria uterina	54.1 (44.4–63.5)	66.1 (56.4–74.6)	27.1 (19.4–36.5)	38.6 (29.7–48.4)
+Tam	49.7 (40.1–59.3)	62.6 (52.8–71.5)	33.1 (24.7–42.8)	44.6 (35.2–54.4)
+ PLGF	53.5 (43.8–63.0)	65.0 (55.3–73.6)	27.0 (19.3–36.4)	38.7 (29.7–48.5)
+PP13	39.8 (30.8–49.6)	51.9 (42.2–61.4)	26.2 (18.6–35.6)	37.8 (28.9–47.6)
+s-ENG	46.2 (36.8–55.9)	58.8 (49.0–68.0)	25.7 (18.2–35.1)	37.1 (28.3–46.9)
+Inhibina-A	44.4 (35.1–54.2)	56.7 (46.9–66.0)	30.8 (22.6–40.4)	42.5 (33.3–52.3)
+Activina-A	40.4 (31.3–50.2)	53.1 (43.4–62.6)	34.1 (25.6–43.8)	47.0 (37.5–56.7)
+PTX3	37.8 (28.9–47.6)	50.1 (40.5–59.7)	25.6 (18.1–35.0)	36.8 (28.0–46.6)
+P-Selectina	38.5 (29.6–48.3)	50.5 (40.9–60.1)	28.5 (20.6–38.0)	40.5 (31.4–50.3)
H <sup>o</sup> materna + Marcadores biofísicos	66.5 (56.8–75.0)	77.8 (68.7–84.8)	34.3 (25.7–44.0)	46.6 (37.1–56.3)
+PAPP-A +PLGF	77.8 (68.7–84.8)	86.7 (78.7–92.0)	35.2 (26.6–45.0)	48.5 (38.9–58.2)
+PAPP-A+PLGF+Inh-A+ Act-A	83.4 (74.9–89.4)	90.0 (82.6–94.5)	47.9 (38.4–57.6)	61.4 (51.6–70.4)
+PAPP-A+PLGF+Inh-A+ Act-A+ S-ENG	86.7 (78.7–92.1)	92.1 (85.1–96.0)	50.5 (40.9–60.1)	64.2 (54.4–72.9)
Todos	91.0 (83.8–95.2)	95.2 (89.1–98.0)	60.9 (51.1–69.9)	71.1 (61.6–79.1)

**Figura 8.** Tasas de detección de PE precoz y tardía de los marcadores propuestos en primer trimestre (Akolekar et al Prenat. Diagn 2011)<sup>99</sup>.

## **7. Prevención de preeclampsia**

No existe, por el momento, ningún tratamiento para la preeclampsia, más que la finalización de la gestación. El reto de la comunidad científica es la búsqueda de una terapia preventiva que reduzca o al menos identifique precozmente las pacientes con mayor riesgo de preeclampsia.

Definimos tres niveles de prevención en los que se puede planear una intervención: primaria, secundaria, terciaria. Estos niveles preventivos no son incompatibles entre sí, deben complementarse, enriqueciéndose mutuamente en su aplicación conjunta, con el propósito final de mejorar las perspectivas en cuanto al diagnóstico y control posterior.

### **7.1. Prevención primaria:**

La prevención primaria comprende el conjunto de actividades sanitarias que se realizan antes de que aparezca la enfermedad.

El mejor modo de plantear una correcta estrategia para la prevención primaria de una patología es el conocimiento de su fisiopatología. Como hemos podido comprobar la preeclampsia no cumple este primer requisito, de modo que la única medida como prevención primaria que ha demostrado éxito es la anticoncepción.

Sin embargo, como hemos visto, sí se han establecido factores de riesgo que pueden ser identificados, en muchos casos, antes de la gestación y corregidos con el fin de evitar el desarrollo de la enfermedad

Las guías clínicas publicadas por la NICE y el RCOG recomiendan una visita en una unidad especializada en este tipo de patología en las primeras semanas de gestación a aquellas mujeres que presenten estos factores de riesgo de preeclampsia para un correcto manejo gestacional (correcta evaluación inicial del riesgo, aumento en la frecuencia de las visitas, educación en cuanto a la sintomatología típica de la preeclampsia ...) <sup>100</sup>.

De hecho la correcta identificación de los factores de riesgo de preeclampsia es la única medida consensuada por las asociaciones internacionales <sup>101</sup>.

Basándonos en los factores de riesgo modificables antes expuestos, parecerían lógicas ciertas recomendaciones higiénico dietéticas en aquellas pacientes que presenten un mayor riesgo de presentar preeclampsia.

-Disminución de peso en aquellas pacientes con IMC >30. Un estudio realizado en mujeres con antecedente de preeclampsia y obesidad demostró que la pérdida de peso entre esa gestación y la siguiente redujo el riesgo de recurrencia de PE <sup>102</sup>.

-Controles glucémicos correctos en pacientes con diabetes.

-Estudio de trombofilia en aquellas pacientes que presenten antecedentes personales y/o familiares sugestivos para instaurar de modo precoz tratamiento anticoagulante si precisa.

El reposo, el ejercicio y la dieta baja en sal han demostrado ser medidas no eficaces para la prevención de preeclampsia por lo que no se aconsejan <sup>103</sup>.

Por desgracia la mayor parte de los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia no son susceptibles de cambio, por lo que nuestra única intervención es la identificación de los mismos.

## **7.2. Prevención secundaria:**

La prevención secundaria consistiría en la aplicación de medidas, en estadios aún asintomáticos, destinadas a aquellas pacientes que padecerán preeclampsia.

Para poder llevarla a cabo con eficacia precisa de tres condiciones importantes:

- conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos.
- disposición de métodos de diagnóstico temprano.
- medios de intervención y corrección de los cambios fisiopatológicos.

Entre las medidas testadas para la prevención secundaria de preeclampsia se han incluido medidas dietético-nutricionales, cambios en el estilo de vida y tratamientos médicos:

- Calcio

Desde 1980 se iniciaron diversas campañas destinadas a fomentar la prevención secundaria de la preeclampsia con calcio bajo la hipótesis de que la suplementación con calcio supondría una intervención potencialmente efectiva, bajo coste, accesible y segura.

La base fisiopatológica en la que se sustenta esta intervención se relaciona con la liberación paratiroidea e intracelular de calcio al aumentar el aporte, disminuyendo así la contractilidad del músculo liso <sup>104</sup>.

En el mismo mecanismo de acción se basan ciertos estudios para explicar la posible reducción de la tasa de amenaza de parto pretérmino en el grupo tratado.

#### -Vitamina D

La deficiencia de vitamina D en la gestación parece estar relacionada con la diabetes gestacional, amenaza de parto prematuro y la preeclampsia grave <sup>105</sup>.

Sin embargo, no existen estudios clínicos que apoyen la recomendación del empleo de suplementación de vitamina D durante el embarazo.

#### -Antioxidantes

Basándose en el papel patológico del estrés oxidativo en la disfunción endotelial, se propusieron sustancias antioxidantes como alternativas potencialmente eficaces para el tratamiento y prevención de la preeclampsia.

#### -Uso de aspirina

Durante las dos últimas décadas del siglo XX el desbalance entre prostaciclina y tromboxano que parece estar presente en la fisiopatología de la preeclampsia, dio pie a investigaciones que intentaban revertir este desbalance o al menos neutralizar sus efectos. La aspirina actúa mediante un mecanismo de acetilación inhibiendo la ciclooxigenasa, inhibiendo la síntesis de tromboxano A2 plaquetario con una acción casi neutra sobre la prostaciclina, revirtiendo por tanto la relación entre ambas y supuestamente previniendo la aparición y desarrollo de preeclampsia. Este mismo efecto no se observa en la ciclooxigenasa endotelial ya que el endotelio sintetiza más ciclooxigenasa cuando ésta desaparece del torrente sanguíneo, las plaquetas sin embargo al carecer de núcleo no tienen esa capacidad de resíntesis.

Por este mecanismo de acción y por el alto perfil de seguridad que presenta la AAS a baja dosis (no se asocia un aumento de riesgo ni en la madre ni en el recién nacido) son varios los estudios que han demostrado la eficacia de su administración precoz (antes de las 16 semanas) en gestantes con alto riesgo para la disminución de la incidencia de preeclampsia y RCIU<sup>106</sup>.

Sin embargo son necesarios más estudios randomizados que demuestren claramente la eficacia de la puesta en marcha de una estrategia de identificación para administrar posteriormente el tratamiento con aspirina en población no seleccionada o de bajo riesgo<sup>106</sup>.

#### -Heparina de bajo peso molecular

El tratamiento con HBPM está recomendado durante la gestación en aquellas pacientes con riesgo tromboembólico o con episodio tromboembólico actual.

Estudios en series no controladas de pacientes con antecedentes de PE y trombofilia demuestran una mejora del pronóstico y una menor tasa de recurrencia de PE en las gestaciones siguientes con el tratamiento con HBPM<sup>107</sup>.

Basados en esta utilidad del tratamiento con HBPM en pacientes con trombofilia y, a pesar de la falta de estudios con suficiente evidencia científica, el tratamiento con HBPM a dosis profiláctica se usa en la práctica clínica habitual en aquellas pacientes con antecedentes de PE precoz, RCIU grave y precoz, óbito fetal o DPPNI en las siguientes gestaciones, aunque el estudio de trombofilia sea negativo.

Su acción se basaría en la promoción de la diferenciación y de la invasión del trofoblasto in vivo<sup>108</sup>, además de un efecto antiinflamatorio previniendo la adhesión del monocito al endotelio activado<sup>109</sup> e inhibiendo la expresión del Factor de necrosis tumoral por los leucocitos<sup>110</sup>.

En la actualidad existen estudios controlados randomizados para dar soporte a esta hipótesis y plantear la HBPM como una posible terapia eficaz en aquellas pacientes con alto riesgo de presentar alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria.

### 7.3. Prevención terciaria

La reducción de la morbimortalidad materno-fetal en los países desarrollados no se ha producido por la mejora en el manejo de la hipertensión, sino por el diagnóstico precoz que ha provocado una mejora en la atención perinatal <sup>111</sup>.

El tratamiento de la preeclampsia en la actualidad se basa en tres pilares básicos:

- identificación de mujeres de alto riesgo
- detección precoz de los signos y síntomas propios de la preeclampsia
- monitorización materna y fetal

Una de cada 10 mujeres embarazadas desarrollan signos y síntomas típicos de preeclampsia en algún momento del embarazo, pero sólo aproximadamente un 20% de estas pacientes son finalmente diagnosticadas de PE <sup>112,113</sup>.

Las mujeres con signos y los síntomas observados en PE (por ejemplo, dolor de cabeza, dolor abdominal, edema, etc) son generalmente identificadas en el área de urgencias, donde son sometidas a un estudio pormenorizado tanto del estado materno como del estado fetal. El estudio rutinario para descartar la presencia de enfermedad hipertensiva gestacional incluye la determinación de la presión sanguínea, análisis de orina para la determinación de la proteína y los recuentos de plaquetas y enzimas hepáticas en sangre periférica.

Sin embargo, el rendimiento diagnóstico de estas pruebas para confirmar o descartar la presencia de preeclampsia es muy bajo <sup>114</sup>.

Debemos tener en cuenta que la mayor parte de los síntomas asociados a la preeclampsia tales como cefalea, epigastralgia, trastornos visuales son muy subjetivos, no tangibles y poco específicos. Esta falta de especificidad de los signos y síntomas clínicos provoca un gran número de ingresos hospitalarios para observación y en los casos en los que se presenta en estadios precoces supone una hospitalización a largo plazo o un control exhaustivo de forma ambulatoria.

La falta de biomarcadores adecuados que predigan la progresión de la enfermedad y/o resultados adversos materno-fetales hace difícil la toma de decisiones clínicas, por lo que en muchos casos se observa una tendencia al sobretratamiento, a un mayor intervencionismo (que motiva un aumento en la

prematuridad yatrogénica) y a un mayor coste económico (por ejemplo, hospitalización, pruebas analíticas seriadas, inducción del trabajo de parto, etc)<sup>115</sup>.

De hecho, puesto que el diagnóstico de certeza en ciertos casos se realiza de modo retrospectivo, el miedo a las complicaciones perinatales asociadas a la preeclampsia nos lleva a la finalización o la instauración de un tratamiento no indicado.

### **7.3.1. Marcadores de severidad**

La utilización de los marcadores angiogénicos no parece centrarse únicamente en la predicción, también se ha investigado su papel en el diagnóstico y seguimiento de la preeclampsia.

El ratio sFlt-1/PIGF tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para el diagnóstico de la PE precoz una vez que ésta ya está establecida mediante criterios clínicos<sup>116</sup>. Esta elevada sensibilidad y especificidad nos aportará una alta certeza diagnóstica que nos puede resultar de utilidad en aquellas situaciones dudosas o atípicas.

Nos será de utilidad en el 15-20% de los casos de síndrome de HELLP y en el 40% de los casos de eclampsia que cursan sin la presencia inicial de hipertensión y/o proteinuria. Su empleo también nos beneficiará en aquellos casos que nos pueden resultar dudosos por hipertensión/proteinuria preexistente o con un cuadro clínico similar como el síndrome nefrótico, la crisis lúpica, el síndrome hemolítico urémico o la púrpura trombótica trombocitopénica<sup>117</sup>.

Se ha observado que la ratio sFlt-1/PIGF se eleva especialmente antes de la aparición de las complicaciones más graves de PE, por lo tanto, parece muy interesante su aplicación en casos de PE precoz que estemos sometiendo a manejo expectante.

### **7.3.2. Manejo expectante vs finalización**

Hasta el momento la única terapéutica eficaz es la finalización del embarazo ya que con ello disminuimos el riesgo de aparición de complicaciones maternas o

fetales graves: eclampsia, hemorragia cerebral, rotura hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar, hemorragia y trastornos de la coagulación, retraso de crecimiento fetal, muerte fetal intraútero, desprendimiento placentario.

Sin embargo, en muchas ocasiones se opta por un manejo expectante, con el fin de retrasar la finalización del embarazo y disminuir la morbimortalidad fetal.

En general, a las gestaciones a término (por encima de las 37 semanas) en las que se presenta PE leve y a aquellas que presenten un cuadro severo y se encuentren por encima de las 34 semanas, se plantea finalización de la gestación ya que la actitud expectante en estas semanas gestacionales no parece reportar beneficios <sup>14,118</sup>. La inducción al trabajo de parto en estos casos, siempre que sea posible por otros condicionantes obstétricos, estaría indicada puesto que reduce la morbilidad materna, la tasa de cesárea y, a pesar de que supone una edad media gestacional menor, no se asocia con peores resultados neonatales <sup>119</sup>.

Sin embargo, no está claro el efecto sobre la morbimortalidad materno-fetal en los casos que debutan entre la semana 34 y 37, y aunque la tendencia actual es la de manejo expectante en ausencia de criterios de severidad, existen actualmente estudios randomizados en marcha que aportarán evidencias al respecto <sup>120</sup>.

Por el contrario, en aquellos casos severos que debuten por debajo de la semana 34 sí parece estar indicada una estrecha vigilancia materno fetal, teniendo en cuenta que por debajo de las 34 semanas el riesgo de morbilidad asociado a la prematuridad es alto.

Una revisión realizada en 2013 por la Cochrane centrada en preeclampsia grave: conductante expectante vs finalización, recalca la falta de trabajos que comparen ambas intervenciones, si bien la evidencia científica presentada hasta el momento aboga por la conducta expectante siempre y cuando no exista un empeoramiento materno y/o fetal <sup>121</sup>.

En la conducta expectante, las pacientes se verán sometidas a un control exhaustivo en un centro terciario que disponga de una unidad especializada en medicina materno-fetal, con el fin de detectar cambios o agravamiento en el estado materno o fetal, ya que al no existir un tratamiento curativo se produce un

deterioro progresivo tanto materno como fetal. Se realiza control tensional y clínico cada 4 horas, controles analíticos y recogida de orina de 24 horas y se administran antihipertensivos orales si es preciso. La monitorización del estado fetal es llevada a cabo mediante test no estresante diario y ecografía bisemanal para determinación del peso fetal y del índice de líquido amniótico. La finalización de la gestación en estos casos tendrá lugar por encima de las 34 semanas o bien cuando el estado materno y/o fetal lo indique.

En general, y pese al escaso número de estudios prospectivos acerca de este tema, parece que la conducta expectante prolonga la edad gestacional al nacimiento (entre 7 y 15 días), hay menos tasa de cesáreas y menos complicaciones neonatales sin incrementar la morbimortalidad materna.

Según una revisión sistemática realizada acerca de este tema hasta un 40% de las pacientes diagnosticadas como preeclampsia grave pueden beneficiarse de un manejo expectante hasta el parto <sup>122</sup>.

Sin embargo, recientemente han surgido voces críticas en contra del manejo expectante de la preeclampsia grave, publicándose un estudio randomizado múlticéntrico (MEXPRES) que incluía 267 pacientes con preeclampsia entre las 28 y las 33 semanas, que tras la administración de corticoides para maduración pulmonar eran aleatorizados entre finalización inmediata y manejo expectante. Este estudio no sólo sostiene que el manejo expectante no mejora los resultados maternofetales sino que aumenta el número de fetos pequeños para edad gestacional, RR 2,27 (1,21-4,14) y de desprendimiento placentario, RR 5,07 (1,13-22,7) tras la prolongación del embarazo una media de 10 días <sup>123</sup>.

Inmediatamente tras su publicación han surgido voces defendiendo el manejo expectante criticando la calidad metodológica del estudio y la posible falta de experiencia de los hospitales participantes ya que el motivo del 40% de las finalizaciones era HTA no controlable <sup>124</sup>. El empleo del manejo expectante está recomendado única y exclusivamente en hospitales terciarios que dispongan de una correcta infraestructura para asegurar un control exhaustivo materno-fetal y personal capacitado con experiencia.

Rana et al, en el año 2012, presentaron estudio propectivo en pacientes valoradas por sospecha de preeclampsia que evaluaba la utilidad como marcador de gravedad el ratio entre SFlt1 y PIGF, demostrando que un ratio superior a 85 presenta un alto valor predictivo de complicaciones y de necesidad de finalización de la gestación en menos de dos semanas <sup>125</sup>.

Por lo tanto, y basándonos en estos resultados, la polémica sobre el manejo expectante vs finalización inmediata por el riesgo de complicaciones graves maternas o fetales podría beneficiarse en un futuro del papel pronóstico de la determinación de factores angiogénicos.

En todo caso, actualmente el manejo de estos casos se realiza en centros de tercer nivel ya que la identificación y manejo especializado mejora el pronóstico materno y fetal, y por tanto, estudios como el nuestro, tiene como objetivo identificar las pacientes de riesgo para, de este modo, realizar un control exhaustivo que permita un diagnóstico precoz de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria que evitará complicaciones maternas y/o fetales.



## CAPÍTULO III: Hipótesis y Objetivos



## **Hipótesis**

-La aplicación del Doppler de arterias uterinas como cribado poblacional para la detección de riesgo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria en segundo trimestre de gestación, seguido por un control exhaustivo de la gestación, mejora el pronóstico materno y fetal.



## **Objetivos**

### **Objetivo principal:**

Evaluar la eficacia de un programa de seguimiento exhaustivo de la gestación en las mujeres con Doppler de arterias uterinas anormal en segundo trimestre, para la mejora de la morbi-mortalidad materna y fetal.

### **Objetivos secundarios:**

1. Evaluar los resultados perinatales de la gestación en mujeres con Doppler de arterias uterinas anormal en el segundo trimestre y seguimiento exhaustivo comparada con pacientes sin cribado.
2. Analizar la capacidad del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre para detección de preeclampsia y/o retraso de crecimiento. Diferencias entre casos de instauración precoz (<34s) y tardía (>34s)
3. Analizar si existen diferencias en los resultados maternos o perinatales en el subgrupo de pacientes que desarrollan complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según el grupo de estudio (con cribado del Doppler de las arterias uterinas o sin cribado)
4. Evaluar la utilidad de la combinación de Doppler de arterias uterinas de primer trimestre y marcadores angiogénicos, de lesión endotelial y placentaria en la predicción del desarrollo de preeclampsia y/o RCIU

## CAPÍTULO IV: Material y Métodos

## 1. Población estudiada

Estudio multicéntrico en el que se incluyó a aquellas gestantes que eran remitidas a nuestro servicio para la realización de la ecografía morfológica rutinaria (19-22 semanas). El período de estudio fue entre junio de 2006 y mayo de 2010.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética de cada hospital. Los hospitales participantes fueron:

1. Hospital Vall d'Hebron de Barcelona
2. Hospital Son Llatzer de Mallorca
3. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona
4. Hospital Materno-Infantil de Las Palmas de Gran Canaria.

En estos centros, a todas las gestantes que asistieron a esta exploración rutinaria se les practicó una ecografía transabdominal entre la semana 19 y la 22 de gestación para el control del crecimiento fetal y el examen para la detección de anomalías fetales. A todas las mujeres que no presentaban malformaciones congénitas o embarazos múltiples se les ofreció la inclusión en el estudio para la evaluación del Doppler de arterias uterinas. Se obtuvo consentimiento escrito en todos los casos.

Una vez firmado el consentimiento informado se aleatorizó a las pacientes en dos grupos: Doppler y No Doppler, dependiendo de si eran sometidas o no al examen del Doppler de las arterias uterinas.

Respecto al tamaño muestral, asumiendo un riesgo alfa bilateral de 0,05 y un riesgo beta de 0,2, eran necesarios 5989 sujetos en cada grupo para obtener una diferencia de proporción estadísticamente significativa de 0,15 en el grupo 1 y 0,17 en el grupo 2. Se anticipó una tasa del 12 % de pérdidas de seguimiento.

Tanto la paciente como el ecografista conocían el resultado de la aleatorización.

Todos los Ecografistas eran obstetras especializados en ecografía fetal. El control de calidad de la detección, manejo de datos y la verificación del cumplimiento de

los protocolos en los diferentes centros se llevaron a cabo por los coordinadores del ensayo.

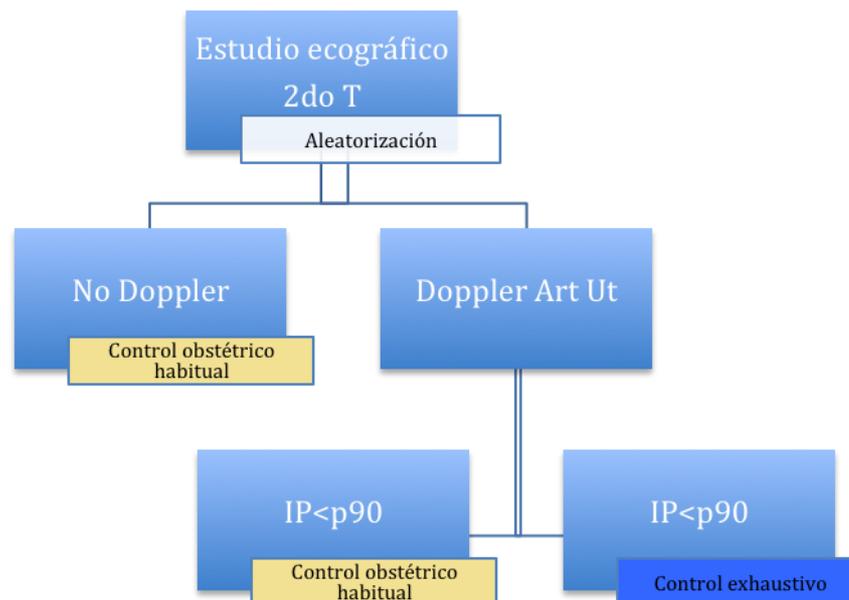
Las pacientes aleatorizadas al grupo no Doppler pasaban a control obstétrico habitual. En la Figura 9 se muestra el diagrama de flujo del ensayo.

Aquellas pacientes en las que se objetivó un aumento de resistencia a nivel de las arterias uterinas en la ecografía morfológica pasaron a control obstétrico exhaustivo en las consultas de Alto Riesgo Obstétrico de cada centro.

Este seguimiento exhaustivo consistía en visitas mensuales en la consulta especializada hasta la semana 34, bimensuales a partir de la semana 34 y semanales a partir de la semana 38.

Durante la visita se realizaba un interrogatorio clínico, exploración física, toma de constantes, proteinuria cualitativa, control ecográfico de crecimiento fetal, Doppler feto-placentario, y analítica sanguínea (mensual).

El protocolo de intervención y diagnóstico en estas pacientes era el mismo que el aplicado habitualmente.

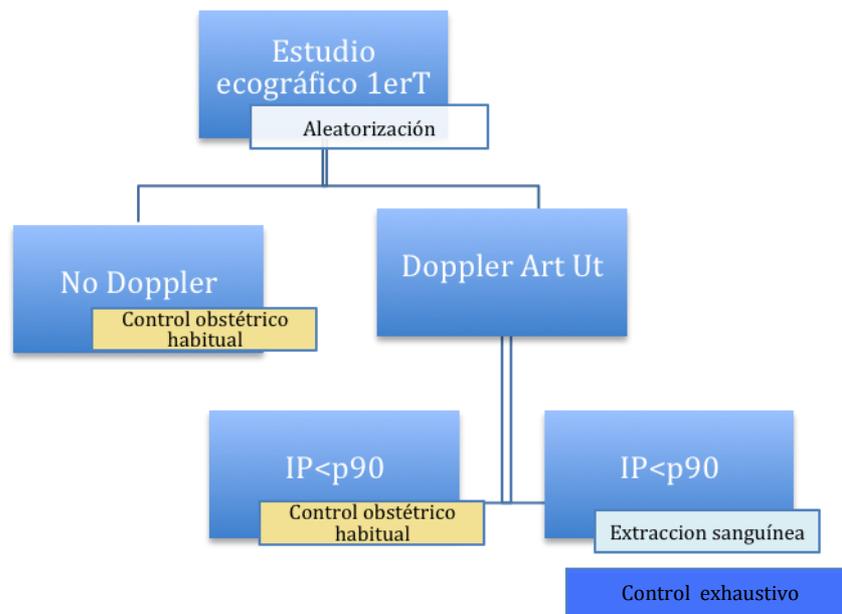


**Figura 9.** Esquema del protocolo de aleatorización y control en segundo trimestre.

En el Hospital Universitario Vall D'Hebron se realizó un estudio piloto en el se

incluyeron gestantes derivadas para la ecografía rutinaria de primer trimestre y al igual que en el grupo descrito anteriormente se aleatorizó en dos grupos: Doppler, No Doppler. Las pacientes que presentaban aumento de resistencia de arterias uterinas de 1erT pasaban a control obstétrico exhaustivo en la consulta especializada y el resto continuaban con el control obstétrico habitual.

Además, a las pacientes que ya presentaban aumento de resistencia de arterias uterinas en el primer trimestre de gestación, se les solicitaba su permiso para una extracción sanguínea (realizada en el mismo momento de la ecografía y tras el consentimiento informado). Por cada caso obtenido se solicitaba a una gestante incluida en el grupo Doppler pero con resultado de Doppler de arteria uterina de baja resistencia su permiso para la inclusión como caso control (Figura 10).

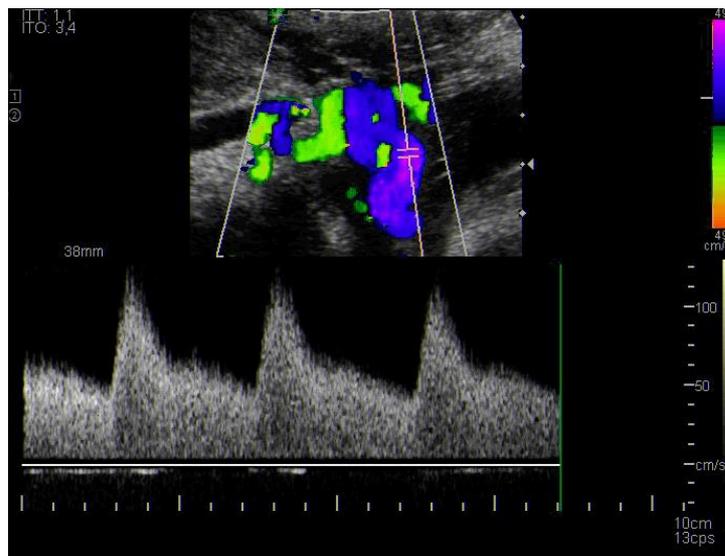


**Figura 10.** Esquema del protocolo de aleatorización y control en primer trimestre.

## 2.-Metodología para la evaluación Doppler de las arterias uterinas

El Doppler de las arterias uterinas se evaluó entre las 19 y 22 semanas de gestación por ecografía abdominal utilizando 6-4 MHz sondas Siemens Sonoline Antares (Siemens Medical, Erlangen, Alemania); Acuson SP-10 (Acuson, Mountain View, Ca, EE.UU.); Aloka 5000 y 1700 Aloka (Aloka, Tokio, Japón); Toshiba SSH-140 (Toshiba, Tokio, Japón).

Las ondas de velocidad del flujo de las arterias uterinas derecha e izquierda fueron obtenidas con la paciente en decúbito supino. En esa posición debemos identificar la bifurcación de la arteria ilíaca común y reseguir la arteria iliaca externa hasta que cruce con la arteria uterina. A este nivel se activa el Doppler pulsado con un ángulo de isonación menor de 30 grados para evitar tener que hacer corrección por ángulo. Se observan las ondas de flujo y al obtener un mínimo de tres iguales se practica la medición (Figura 11).



**Figura 11:** Onda Doppler de arteria uterina de morfología normal.

Después de esto, se midió el índice de pulsatilidad (IP) y se repitió con la arteria uterina contralateral. Se realizó la media aritmética de las mediciones de ambas arterias uterinas, derecha e izquierda, para minimizar el efecto de la lateralidad placentaria.

En los casos en los que se realizó el Doppler arterias uterinas en primer trimestre la medición se realizó utilizando la vía abdominal, y la vía vaginal si no se lograba por vía abdominal. Para la vía abdominal, se posiciona el transductor de forma longitudinal a nivel del cérvix uterino y se desplaza ligeramente hacia cada fosa ilíaca hasta visualizar mediante el uso del Doppler color la arteria uterina a nivel del orificio interno del cérvix uterino. A este nivel se activa el Doppler pulsado con un ángulo de isonación menor de 30 grados y se realiza la medición.

La medición vía vaginal se realiza con la paciente en posición ginecológica, introduciendo la sonda vaginal hasta obtener una visión sagital del cervix. La sonda se moviliza lateralmente hasta la visualización de los vasos paracervicales. El Doppler color se aplica para la visualización de las arterias uterinas a nivel de la unión del cérvix con el cuerpo uterino y se procede a la medición.

El Doppler de las arterias uterinas en primer trimestre fue definido como patológico por la presencia de un IP (índice de pulsatilidad) medio superior a 2 (correspondiente al p90 según las curvas de normalidad publicadas por el grupo de Nicolaides) <sup>126</sup>.

En la misma visita en la que se realizaba el estudio ecográfico rutinario, se procedía de modo prospectivo a la recogida de los datos de filiación y epidemiológicos en un formulario estructurado (base MS Access):

- Datos filiación: Nombre completo, número de historia clínica, DNI, número de teléfono, dirección.
- Datos epidemiológicos: Fecha de nacimiento, fecha de última regla, paridad, peso y talla, raza, tabaquismo, antecedentes obstétricos (previas PE, RCIU, desprendimiento o muerte fetal), y la historia médica, incluyendo la hipertensión crónica, diabetes o enfermedades autoinmunes.

Durante el seguimiento de la gestación se recogían la aparición de complicaciones obstétricas y se recogieron los datos perinatales postparto a través de las bases de datos sobre resultados perinatales oficiales del centro.

### **3.- Metodología para el análisis de las muestras sanguíneas**

Las muestras sanguíneas eran recogidas el mismo día de la ecografía y procesadas en un intervalo inferior a una hora desde la extracción. Suero y plasma fueron separados mediante centrifugación a 1400g durante 10 minutos a 4°C. Las muestras procesadas se almacenaron a -80°C inmediatamente hasta su análisis.

El análisis inmunoenzimático de sFlt-1, PlGF, sEng fue realizado por duplicado empleando Kits comerciales (R & D Systems Europe Ltd, Abington, Reino Unido).

Los valores mínimos detectables en los análisis fueron 3,5 pg/ml para sFlt-1, 7 pg/ml para PIGF y 0.007 ng/ml para sEng. En todos los kits la precisión intraensayo fue del 5% y la precisión interensayo del 10%.

#### 4.- Definiciones

**Hipertensión crónica:** HTA que está presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.

**Hipertensión inducida por la gestación:** HTA que aparece después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa.

Se subdivide en:

- **Hipertensión gestacional (HG):** proteinuria negativa y estudio Doppler uterino normal. Este grupo se reclasifica transcurridas las 12 primeras semanas postparto en hipertensión transitoria, si se normaliza de la TA o en hipertensión crónica cuando ésta no se normaliza.
- **Preeclampsia (PE):** proteinuria positiva y/o estudio Doppler uterino patológico.

La preeclampsia se define de acuerdo con las guías clínicas de la Sociedad Internacional de Hipertensión en el Embarazo <sup>127</sup>.

Esta definición requiere al menos dos determinaciones tensionales  $\geq 140/90$ , separadas entre sí 4 horas, y una proteinuria de 24 horas  $\geq 300\text{mg}$  o bien, dos determinaciones positivas para proteínas ( $\geq 2+$ ) en tiras reactivas de orina.

Retraso del crecimiento intrauterino se diagnostica si el peso fetal estimado está por debajo del percentil 10 para la edad gestacional en nuestra población, junto con un IP Doppler en la arteria umbilical por encima del percentil 95, o si el peso fetal estimado está por debajo del percentil 3 independientemente de la arteria umbilical Doppler <sup>128</sup>.

**PE sobreañadida:** empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición o empeoramiento de proteinuria y/o aparición de signos o síntomas de afectación

multiorgánica en una paciente con HTA crónica y/o proteinuria previa.

**Eclampsia:** aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.

**Sd. de HELLP:** variante de la PE grave que se diagnostica si aparece: Hemolisis: LDH > 600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o Haptoglobina < 0.3 g/L GOT y/o GPT > 62 UI/L + Plaquetas < 100.000/ $\mu$ l. El síndrome se considerará incompleto cuando falte alguno de los tres criterios.

**Proteinuria:** excrección de al menos 300 mg de proteínas en orina diarias. Si no disponemos de una muestra de orina de 24 hrs definiremos como proteinuria 300mg/L o  $\geq$  2+ proteínas en tira reactiva en dos ocasiones y en ausencia de infección urinaria confirmada por urinocultivo. O  $\geq$  1+ on dipstick en al menos dos determinaciones separadas entre si al menos 4-6hrs.

### **Criterios de gravedad**

La aparición de uno o más de los siguientes criterios establece el diagnóstico de PE grave en cualquiera de las categorías anteriores:

-TAS  $\geq$  160 mmHg y/o TAD  $\geq$  110 mmHg en dos ocasiones separadas por 6 horas con la paciente en reposo. Cifras de TAS > 180 y/o TAD > 120 en dos ocasiones separadas por 30 minutos, ya son diagnósticas de HTA severa.

-Pródromos de eclampsia persistentes: hiperreflexia con clonus y/o cefalea intensa y/o alteraciones visuales y/o estupor y/o epigastralgia y/o dolor en hipocondrio derecho y/o nauseas y/o vómitos.

-Proteinuria  $\geq$  2g/orina 24 horas.

-Oliguria:  $\leq$  500 ml en 24 horas o < 100 ml/ 3h y/o insuficiencia renal (Creatinina sérica > 1,2 mg/dL o urea > 40 mg/dL).

-Edema de pulmón o cianosis.

-GOT y/o GPT > 62 UI/L.

- Trombocitopenia (<100.000 mm<sup>3</sup>).
- Hemólisis ( LDH > 600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o Hp < 0.3 g/L).
- Presencia de crecimiento intrauterino restringido.

Para el propósito de este estudio tanto retraso del crecimiento intrauterino y PE fueron clasificados como inicio temprano (edad gestacional menor de 34 semanas en el parto) o aparición tardía (34 semanas o más). La clasificación de preeclampsia dependiendo de las semanas gestacionales tiene importancia clínica ya que las de comienzo temprano se asocian con retraso del crecimiento intrauterino, uterino anormal y la arteria umbilical Doppler evaluación y los resultados maternos y neonatales adversos. En contraste con esto, de inicio tardío PE se asocia principalmente con una enfermedad leve materna y con baja tasa de participación del feto y, por lo tanto, el resultado perinatal es por lo general favorable <sup>1</sup>.

Los pacientes con preeclampsia severa de inicio temprano tienen diferentes factores de riesgo en comparación con el inicio tardío PE <sup>129</sup>.

## **5.- Análisis estadístico**

El IP medio en primer y segundo trimestre no describe una distribución normal y, por lo tanto, se expresa como mediana, P10, P90.

Se utilizó el test de Chi cuadrado o test exacto de Fisher para analizar las variables categóricas (historia materna, complicaciones y resultados de la gestación). Se empleó el test de Levene para comprobar la homogeneidad de varianzas. Para las variables continuas (peso ,edad, IMC, días de estancia) se empleo el test t- student ( o la prueba U de Mann-Whitney cuando era necesario).

Se calculó la sensibilidad (S), especificidad (E), y razón de verosimilitud (LR) positiva y negativa, teniendo en cuenta como valor de corte un índice de pulsatilidad por encima de 1.40 (percentil 90), para la predicción de preeclampsia y/o IUGR.

Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando  $p < 0.05$ .

Mediante la regresión logística pudo calcularse la OR y el IC 95% para la predicción de Preeclampsia y /o RCIU en función de la historia materna.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para construir una curva ROC utilizando las variables de historia materna consideradas como independientes en un análisis univariante.

Los datos fueron analizados utilizando paquetes estadísticos STATASE 8.2 y SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA).



## CAPÍTULO IV: Resultados

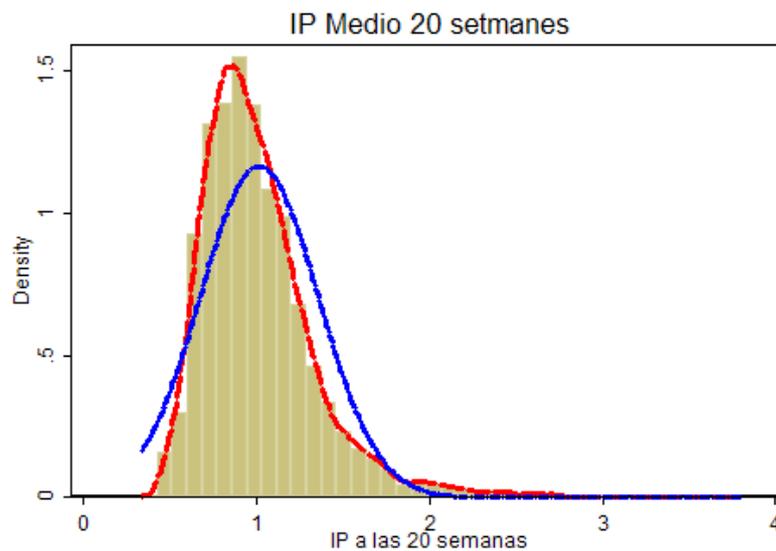


Se incluyeron en el estudio un total de 13599 pacientes entre los cuatro centros participantes, un 14,2 % (n= 1931) fueron excluidos del análisis final por revocación de inclusión en el estudio, pérdida de seguimiento, malformación congénita o gestación gemelar. Por lo tanto, nuestra población a estudio resultó ser de 11668 pacientes, las cuales previa explicación del estudio y firma de documento de consentimiento informado fueron aleatorizadas en los grupos Doppler, no Doppler, antes de ser sometidas al estudio ecográfico de segundo trimestre. Tras la aleatorización, el grupo integrado por pacientes a las que se les realizó el estudio Doppler de arterias uterinas quedó conformado por 5777 pacientes (49,51%) y el grupo al que no se le realizó dicha exploración por 5891 pacientes (50,4%).

Durante esta exploración también eran recogidos los datos sobre las características sociodemográficas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones de las características sociodemográficas: edad, raza, hábito tabaquico, IMC, nuliparidad, trombofilia, antecedente de preeclampsia o RCIU en embarazo anterior (Tabla 1).

<b>Tabla 1</b>			
<b>Características sociodemográficas de la población a estudio</b>			
	No Doppler (n=5891)	Doppler (n=5777)	p
Edad (años)	30 +/- 1	30 +/-1	0,6
Raza (%)			
- Blanca	5213 (88,5)	5257 (91)	
- Sudamericana	448 (7,6)	352 (6,1)	
- Negra	84 (1,42)	43 (0,75)	0,36
- Otras	146 (2,48)	124 (2,15)	
Fumadora >5cig	396 (6,73)	371 (6,43)	0,07
IMC	25,2 +/- 5,3	25,4 +/-5,4	0,08
Nuliparidad	3417(58)	3310 (57,3)	0,44
Trombofilia (%)	18 (0,3)	29 (0,5)	0,24
Antecedente (%)			
- PE	162 (2,75)	177 (3,1)	0,2
- RCIU	77 (1,3)	92 (1,6)	0,15

El índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas en el grupo Doppler no presentó una distribución normal. Se observó una distribución asimétrica sesgada a la derecha con un valor medio de 0.95, el p90 se sitúa en 1.42 y el p95 en 1.64 (Gráfica 1).



**Gráfica 1.** Distribución de frecuencia del índice de pulsatilidad medio en la población a estudio

Tras realizar el estudio Doppler a las 5777 pacientes que conformaba este grupo un 88,45% (n=5110) resultó tener un IP de arterias uterinas por debajo del límite propuesto. Un 11,55% (n= 667) presentaban un IP por encima del percentil 90. Al analizar las características sociodemográficas observamos que en estos subgrupos sí existían diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) en cuanto a la presencia de trombofilia materna (0,37% vs 1,51%), antecedente en gestación anterior de preclampsia (2,5% vs 7,5%) y/o retraso de crecimiento intrauterino ( 1,2% vs 4,8%), con una mayor presencia de dichas entidades en el grupo del IP considerado como patológico (Tabla 2).

<b>Tabla 2</b>			
<b>Características sociodemográficas del grupo Doppler</b>			
	IP<p90 (n=5110)	IP>p90 (n=667)	p
Edad (edad)	30 +/-1	31 +/-1	0,54
Raza (%)			
- Blanca	4701 (92)	596 (89,3)	
- Sudamericana	299 (5,86)	54 (8,13)	0,14
- Negra	37 (0,79)	3 (0,45)	
- Otras	69 (1,35)	14 (2,15)	
Fumadora >5cig	315 (6,17)	57 (8,55)	0,15
<b>IMC</b>	25,3 +/- 5,3	26,3 +/- 6,2	<b>0,002</b>
<b>Nuliparidad</b>	2902 (56,8)	413 (62)	<b>0,01</b>
<b>Trombofilia (%)</b>	19 (0,37)	10 (1,51)	<b>0,01</b>
<b>Antecedente (%)</b>			
- <b>PE</b>	127 (2,5)	50 (7,5)	<b>0,001</b>
- <b>RCIU</b>	60 (1,2)	32 (4,8)	<b>0,001</b>

### 1.- Análisis de los resultados perinatales de la gestación en mujeres con Doppler de arterias uterinas anormal en el segundo trimestre y seguimiento exhaustivo comparada con pacientes sin cribado.

Al analizar las complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria entre los grupos Doppler, no Doppler, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, mostrándose una incidencia similar de preeclampsia (precoz: 0,32% vs 0,5%, tardía: 2,4% vs 2,1%), retraso de crecimiento intrauterino (precoz: 0,78% vs 0,81%, tardío: 5% vs 5,78%), bajo peso para edad gestacional (6,11% vs 6,44%) y desprendimiento prematuro de placenta (0,3% vs 0,48%) (Tabla 3).

<b>Tabla 3</b>			
<b>Complicaciones gestacionales derivadas de la insuficiencia placentaria en los grupos de estudio</b>			
	No Doppler (n=5891)	Doppler (n=5777)	p
PE <34 s	19 (0,32)	29 (0,5)	0,13
PE >34 s	132 (2,4)	122 (2,1)	0,63
HTA gestacional	52 (0,88)	58 (1)	0,49
RCIU <34 s	46 (0,78)	47 (0,81)	0,84
RCIU >34 s	295 (5)	334 (5,78)	0,06
PE + RCIU <34 s	17 (0,28)	15 (0,26)	0,76
PE + RCIU >34 s	19 (0,32)	21 (0,36)	0,7
PEG (%)	362 (6,11)	372 (6,44)	0,513
DPPNI (%)	18 (0,3)	28 (0,48)	0,123
Obito fetal	38 (0,64)	37 (0,64)	0,48

Se produjeron un total de 75 muertes intraútero (0,64%), de las cuales un 32% estarían relacionadas con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (consideradas como tal gestaciones complicadas con PE, RCIU o DPPNI). En el porcentaje restante (68%) no se filió ningún factor predisponente o este no era de causa placentaria (amenaza de parto prematuro, corioamnionitis...) (Tabla 4)

<b>Tabla 4</b>			
<b>Causas óbito fetal en los grupos de estudio</b>			
	No Doppler (n=38)	Doppler (n=37)	
		IP < p90 (n=26)	IP > p90 (n=11)
Insuficiencia placentaria (%)	10 (26,3)	9 (34)	5 (45,4)
Otras causas (%)	28 (73,7)	17 (66)	6 (44,6)

En cuanto al tratamiento recibido para las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria no se observan diferencias estadísticamente significativas,  $p=0.65$ , en cuanto al uso de Sulfato de Magnesio (1,39% vs 1,73%), pero sí en cuanto al uso de corticoides durante el seguimiento gestacional,  $p=0.04$ , para la maduración pulmonar en el grupo Doppler (1,68% vs 3,01%) (Tabla 5).

<b>Tabla 5</b>			
<b>Tratamiento médico en los grupos de estudio</b>			
	No Doppler (n=5891)	Doppler (n=5777)	p
Sulfato de Magnesio (%)	82 (1,39)	100 (1,73)	0,65
<b>Corticoides(%)</b>	99 (1,68)	174 (3,01)	<b>0,04</b>

Las causas de la finalización de la gestación, en aquellos casos en el que inicio no fue espontáneo, tampoco demostraron diferencias entre ambos grupos, salvo un estadísticamente significativo mayor número de inducciones (aplicando el protocolo habitual de finalización por retraso de crecimiento intrauterino vigente en cada centro) por retraso de crecimiento en el grupo Doppler (2,04 vs 2,79  $p= 0,02$ ) (Tabla 6).

<b>Tabla 6</b>			
<b>Resultados perinatales en los grupos de estudio</b>			
	No Doppler (n=5891)	Doppler (n=5777)	p
Semanas de gestación (s)	39	39	0,87
Inicio espontáneo (%)	4831 (82)	4721 (81,7)	0,6
<37s	301 (5,11)	253(4,37)	0,06
Inducción (%)			
- PE	188 (3,1)	176 (3,05)	0,65
- <b>RCIU</b>	120 (2,04)	160 (2,79)	<b>0,02</b>
- PEG	40 (0,68)	39 (0,68)	0,97
- DPPNI	13 (0,22)	15 (0,26)	0,66
- Muerte intraútero	30 (0,5)	33 (0,57)	0,87
Tipo parto (%)			
- Parto vaginal	4944 (84,4)	4917 (85,1)	0,07
- Cesárea	947 (15,6)	860 (14,8)	0,07
Peso al nacimiento (gr)	3234 (+/-15)	3236 (+/-14)	0,86
- <p10 (%)	812 (14,1)	806 (12,9)	0,89
Ingreso en NN (%)	446 (7,57)	460 (7,96)	0,42

Respecto a la vía de finalización de la gestación en ambos grupos, considerando como variable resultado parto vaginal versus cesárea (cesárea 15,6% vs 14,8%; parto vaginal 84,4% vs 85,1%, no demostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.07$ ).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de los recién nacidos (3234 $\pm$ 15 g vs 3236 $\pm$ 14 g;  $p=0.86$ ), ni en la proporción de los mismos que se encontraban por debajo del percentil 10 al nacimiento (14,1% vs 12.9%;  $p=0.89$ ).

La morbimortalidad perinatal no presentó diferencias estadísticamente significativas para las variables estudiadas: hemorragia intraventricular (1,5% vs 2%;  $p=0,06$ ), retinopatía (0,13% vs 0,16%;  $p=0,96$ ), enterocolitis necrotizante (0.05% vs 0.08%;  $p=0.46$ ), síndrome de distrés respiratorio neonatal (0,92% vs 1.07%;  $p= 0.84$ ), días de estancia en la unidad de neonatos (1,3  $\pm$ 0.4 vs 1,4  $\pm$ 0.2;  $p=0.73$ ) (Tabla 7).

<b>Tabla 7</b>			
<b>Complicaciones neonatales en los grupos de estudio</b>			
	No Doppler (n=5891)	Doppler (n=5777)	p
Hemorragia intraventricular (%)	92 (1,5)	116 (2)	0,06
Retinopatía (%)	8 (0,13)	9 (0,16)	0,96
Enterocolitis necrotizante (%)	3 (0,05)	5 (0,08)	0,46
Membrana hialina-distres resp(%)	54 (0,92)	62 (1,07)	0,84
Días de estancia (días)	1,3 (+/- 0,4)	1,4 (+/-0,2)	0,73

En nuestro estudio se produjo una muerte materna dentro de cada uno de los grupos, Doppler y no Doppler, por lo que la mortalidad materna global fue de 0,017%.

**2.- Análisis de la capacidad del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre para detección de preeclampsia y/o retraso de crecimiento. Diferencias entre casos de instauración precoz (<34s) y tardía (>34s).**

El análisis de la aparición de complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria en función del índice de pulsatilidad del Doppler útero-placentario resultó estadísticamente significativo,  $p=0,01$  para todas las variables consideradas (Tabla 8). En el grupo con  $IP>p90$  se observó una mayor tasa de: PE (precoz: 2,54% vs 0,23%; tardía: 4,6% vs 1,76%), RCIU (precoz: 4,2% vs 0,37%; tardío: 12% vs 4,97%), RCIU + PE (precoz: 1,65% vs 0,11%; tardío 1,05% vs 0,27%), PEG (9,74% vs 6%) y DPPNI (1,8% vs 0,31%).

<b>Tabla 8</b>			
<b>Complicaciones gestacionales derivadas de la insuficiencia placentaria en el grupo Doppler</b>			
	IP<p90 (n= 5110)	IP>p90 (n=667)	p
PE <34 s	12 (0,23)	17 (2,54)	<b>0.01</b>
PE >34 s	90 (1,76)	31 (4,6)	<b>0.01</b>
HTA gestacional	40 (0,78)	18 (2,7)	<b>0.01</b>
RCIU <34 s	19 (0,37)	28 (4,2)	<b>0.01</b>
RCIU >34 s	254 (4,97)	80 (12)	<b>0.01</b>
PE + RCIU <34 s	6 (0,11)	11 (1,65)	<b>0.01</b>
PE + RCIU >34 s	14 (0,27)	7 (1,05)	<b>0.02</b>
PEG (%)	307 (6)	65 (9,74)	<b>0.01</b>
DPPNI (%)	16 (0,31)	12 (1,8)	<b>0.01</b>

El empleo sulfato de Magnesio para la profilaxis de la eclampsia y de corticoides para la maduración pulmonar fetal durante la gestación, se empleó más ( $p=0,001$ ) en el grupo de  $IP>p90$  (sulfato de Magnesio 6,8% vs 1,06%; corticoides.14,3% vs1,52%). (Tabla 9)

<b>Tabla 9</b>			
<b>Tratamiento médico grupo Doppler</b>			
	IP<p90 (n= 5110)	IP>p90 (n=667)	P
Sulfato de Magnesio (%)	54 (1,06)	46 (6,8)	<b>0,001</b>
<b>Corticoides(%)</b>	78 (1,52)	96 (14,3)	<b>0,001</b>

Respecto a la finalización de la gestación se observó menor edad gestacional al parto ( 39+/-1 vs 40+/-1), mayor tasa de parto inducido por causa fetal o materna y mayor proporción de cesáreas como vía de finalización (19,8% vs 14,3%) en el grupo Doppler IP>p90. Por el contrario, en el grupo Doppler IP<p90 se daba un mayor número de partos de inicio espontáneo (83,4% vs 68,8%) y una mayor tasa de partos vía vaginal (85,7% vs 80,2%).

El peso al nacimiento (3100+/-290 vs 3290+/-330) y la necesidad de traslado e ingreso en la UCI neonatal (12,5% vs 7,36%) también demostraron peores resultados en el grupo de Doppler IP>p90. (Tabla 10)

<b>Tabla 10</b>			
<b>Finalización de la gestación grupo Doppler</b>			
	IP<p90 (n= 5110)	IP>p90 (n=667)	p( $\chi^2$ )
<b>Semanas de gestación</b>	40 (+/-1)	39 (+/-1)	<b>0,01</b>
<b>Inicio espontáneo (%)</b>	4262 (83,4)	459 (68,8)	<b>0,02</b>
<37s	221 (4,32)	32 (4,8)	0,57
<b>Inducción (%)</b>			
- PE	129 (2,52)	47 (7,05)	<b>0,001</b>
- RCIU	108 (2,11)	52 (7,7)	<b>0,001</b>
- PEG	29 (0,57)	10 (1,5)	<b>0,006</b>
- DPPNI	10 (0,2)	5 (0,75)	<b>0,008</b>
- Muerte intraútero	26 (0,5)	11 (1,65)	<b>0,001</b>
<b>Tipo parto (%)</b>			
- Parto vaginal	4382 (85,7)	535 (80,2)	<b>0,001</b>
- Cesárea	728 (14,3)	132(19,8)	<b>0,001</b>
<b>Peso al nacimiento (gr)</b>	3290 (+/-330)	3100 (+/-290)	<b>0,001</b>
- <p10 (%)	641 (12,8)	165 (25,3)	<b>0,001</b>
<b>Ingreso en NN (%)</b>	376 (7,36)	83 (12,5)	<b>0,01</b>
- días de estancia	1,1 (+/- 0,15)	4 (+/-0,1)	<b>0,01</b>

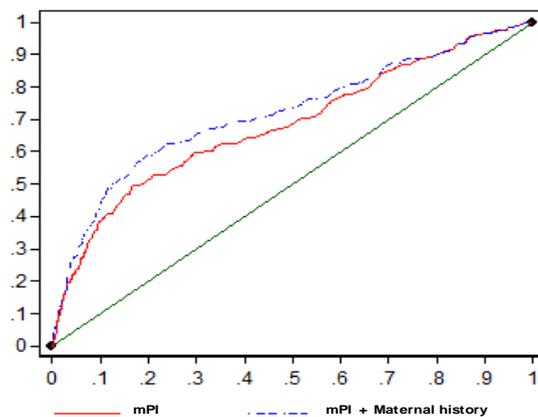
Analizando estos resultados podemos evaluar las características del Doppler de arterias uterinas como test predictor de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria (Tabla 11). La sensibilidad es mayor para la detección de casos de PE o RCIU precoz ( 59 y 60% respectivamente) que para los casos tardíos (26 y 24%). Esta sensibilidad aumenta más en aquellos casos precoces en los que ambas entidades se dan en la misma paciente ( 64,7%).

<b>Tabla 11</b>				
<b>Características de la valoración Doppler (IP&gt;p90) como test diagnóstico</b>				
	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>LR+</b>	<b>LR -</b>
PE<34	59	89	5,18 (3,79-7,10)	0,47 (0,3-0,72)
PE>34	26	89	2,33 (1,71-3,19)	0,84 (0,75-0,93)
HTAg	31	89	2,73 (1,85-4,04)	0,78 (0,65-0,92)
RCIU<34	60	89	5,34 (4,17-6,84)	0,45 (0,03-0,64)
RCIU>34	24	89	2,22 (1,81-2,73)	0,85 (0,8-0,91)
PE+RCIU <34	64,7	88	5,68 (3,97-8,13)	0,4 (0,21-0,76)
PE+RCIU >34	33	88	2,91 (1,58-5,35)	0,75 (0,56-1,02)
PEG	17,5	88,9	1,57 (1,24-1,98)	0,93 (0,89-0,97)

**3.- Análisis de la capacidad del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre para detección de preeclampsia y/o retraso de crecimiento en combinación con la historia materna. Diferencias entre casos de instauración precoz (<34s) y tardía (>34s).**

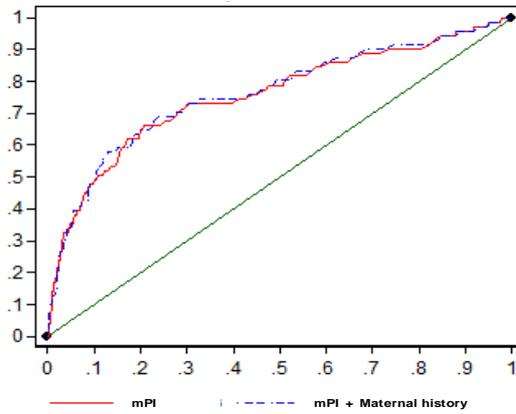
Al dibujar las curvas ROC y comparando el area bajo las curvas (AUC), observamos que la combinación de IPm e historia materna tienen una mayor capacidad de predicción ( $p=0,002$ ) para RCIU y/o PE que el Doppler por sí solo (AUC = 0.71, IC 95% (0,67-0,75) vs AUC= 0.68, IC 95% (0,64-0,72)) .

□  
□



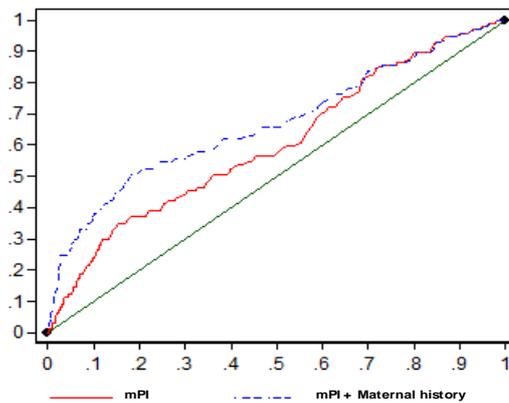
Cuando nos referimos a los casos de PE y/o RCIU precoz observamos que el IPm,(AUC 0,75, IC 95% (0,69-0,82)) tiene una capacidad similar de detección ( $p=0,64$ ) que su combinación con la historia materna (AUC 0,76 IC 95% (0.69-0.83)).

☐  
☐  
☐



Por el contrario la combinación del Doppler de arterias uterinas e historia materna (AUC 0.66, IC 95% (0.60 – 0.73)) predice con una mayor sensibilidad ( $p < 0.001$ ) la posterior aparición de PE tardía que el IPm por sí solo (AUC 0.60, IC 95% (0,54-0,66)).

☐  
☐  
☐



**4.- Análisis de las diferencias en los resultados maternos o perinatales en el subgrupo de pacientes que desarrollan complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según el grupo de estudio (con cribado del Doppler de las arterias uterinas o sin cribado).**

Del total de 13599 gestaciones incluidas en el estudio, un 13,17% (n=1792) presentaron alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria (PE, RCIU, PEG, DPPNI), un 48,49% (n= 869) pertenecía al grupo no Doppler y un 51,51% (n= 923) pertenecía al grupo Doppler.

No se observaron diferencias en cuanto a la aparición de una mayor tasa de complicaciones obstétricas en el grupo Doppler versus grupo no Doppler, ni en el tipo de complicación diagnosticada (Tabla 12).

<b>Tabla 12</b>			
<b>Gestantes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según grupo Doppler o no Doppler</b>			
	No Doppler (n=869)	Doppler (n=923)	p
PE <34 s	19 (2,18)	29 (3,14)	0,21
PE >34 s	132 (15,19)	121 (13,1)	0,2
HTA gestacional	52 (5,98)	58 (6,28)	0,79
RCIU <34 s	46 (5,3)	47 (5,09)	0,84
RCIU >34 s	295 (33,9)	334 (36,1)	0,32
PE + RCIU <34 s	17 (1,95)	15 (1,62)	0,59
PE + RCIU >34 s	19 (2,18)	21 (2,27)	0,89
PEG (%)	362 (41,6)	372 (40,3)	0,56
DPPNI (%)	18 (2,07)	28 (3,03)	0,15
Obito fetal	10 (1,15)	14 (1,51)	0,5

El empleo sulfato de Magnesio para la profilaxis de la eclampsia fue similar en ambos grupos (9,4% vs 10,8%), sin demostrar diferencias estadísticamente significativas (p=0,29).

El mayor uso de corticoides para la maduración pulmonar fetal en el grupo Doppler durante la gestación (18,8% vs 11,4%) sí resultó ser estadísticamente significativo. (Tabla 13)

<b>Tabla 13</b>			
<b>Tratamiento médico en las gestantes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según grupo Doppler o no Doppler</b>			
	No Doppler (n=869)	Doppler (n=923)	P $\chi^2$
Sulfato de Magnesio (%)	82 (9,4)	100 (10,8)	0,29
<b>Corticoides(%)</b>	99 (11,4)	174 (18,8)	<b>0,01</b>

Las semanas de gestación al parto en ambos grupos fueron similares (39+/-1 en ambos grupos).

El inicio espontáneo del parto fue lo más frecuente en ambos casos. En los dos grupos se produjo un número similar de inducciones yatrógenas al trabajo de parto, sin embargo en el grupo Doppler el número de inducciones al trabajo de parto por diagnóstico de retraso de crecimiento ecográfico fue mayor (9,15% vs 5,96%; p=0,01) (Tabla 14).

<b>Tabla 14</b>			
<b>Finalización de la gestación en las gestantes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según grupo Doppler o no Doppler</b>			
	No Doppler (n=869)	Doppler (n=923)	p( $\chi^2$ )
Semanas de gestación (s)	39 +/-1	39 +/-1	0,6
Inicio espontáneo (%)	526 (60,5)	530 (57,4)	0,13
Inducción (%)			
- PE	112 (12,58)	99 (10,53)	0,169
- <b>RCIU</b>	53 (5,96)	86 (9,15)	<b>0,01</b>
- PEG	37 (4,16)	35 (3,72)	0,63
- DPPNI	2 (0,22)	7 (0,74)	0,112
Tipo parto (%)			
- Parto vaginal	732 (84,4)	770 (83,39)	0,68
- Cesárea	137 (15,6)	153 (16,61)	0,68
Peso al nacimiento (gr)	2746 +/-37	3100 +/-290	0,492
- <p10 (%)	352 (40,09)	371 (40,28)	0,934
Ingreso en NN (%)	149 (16,67)	159 (16,91)	0,92
- UCI NN (%)	48 (5,52)	42 (4,55)	0,34
- Días estancia (d)	3,9 (+/- 0,9)	3,9 (+/- 0,9)	0,73

No se observaron diferencias respecto a la vía de finalización de la gestación (parto vaginal: 84,4% vs 83,39%,  $p=0,68$ ; cesárea: 15,6% vs 16,61%,  $p=0,68$ ), ni en el peso al nacimiento ( 2746 $\pm$ 37 vs 3100 $\pm$ 290) entre ambos grupos.

Se estudió la morbilidad neonatal en el primer mes de vida de aquellos recién nacidos fruto de gestaciones complicadas por insuficiencia placentaria, no mostrando diferencias entre ambos grupos para las variables estudiadas.

Las variables consideradas fueron: ingreso en UCI neonatal (5,52% vs 4,55%;  $p=0,34$ ), hemorragia intraventricular (1,84 vs 1,84%;  $p=0,99$ ), retinopatía, enterocolitis necrotizante (0,92% vs 0,97%;  $p=0,90$ ), síndrome de membrana hialina (2,41% vs 2,27%;  $p=0,84$ ) y días de estancia hospitalaria ( 3,9 $\pm$ 0,9 vs 3,9 $\pm$ 0,9;  $p=0,73$ ) (Tabla 15)

<b>Tabla 15</b>			
<b>Complicaciones neonatales en las gestantes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según grupo Doppler o no Doppler</b>			
	No Doppler (n=869)	Doppler (n=923)	p
Hemorragia intraventricular	16(1,84)	17(1,84)	0,99
Retinopatía	8(0,92)	9(0,97)	0,90
Enterocolitis necrotizante	2(0,23)	5(0,54)	0,29
Membrana hialina	21(2,41)	21(2,27)	0,84
Mortalidad postnatal (<30d)	13(1,49)	12(1,38)	0,87

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la morbilidad materna, considerando únicamente las mujeres que habían sufrido alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria durante la gestación. Las variables estudiadas fueron: transfusión sanguínea por anemia severa secundaria o no a hemorragia postparto (1,9% vs 1,62%;  $p=0,59$ ), edema agudo de pulmón (0,46% vs 0,1%;  $p=0,15$ ), coagulación intravascular diseminada (0,46% vs 0,32%;  $p=0,64$ ), ingreso en UCI (0,46% vs 0,1%;  $p=0,15$ ) y muerte materna (0,1% vs 0,1%;  $p=0,96$ ) (Tabla 16).

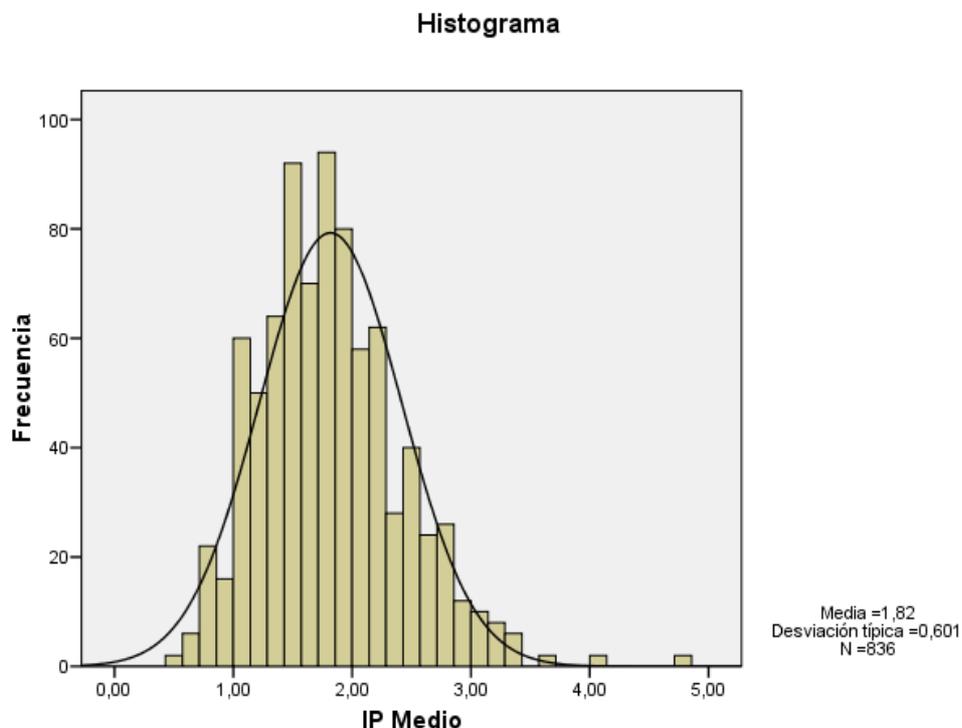
<b>Tabla 16</b>			
<b>Complicaciones maternas en las gestantes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria según grupo Doppler o no Doppler</b>			
	No Doppler (n=869)	Doppler (n=923)	p
Transfusión sanguínea (%)	17(1,9)	15(1,62)	0,59
EAP(%)	4(0,46)	1(0,1)	0,15
CID(%)	4(0,46)	3(0,32)	0,64
Ingreso UCI >7d(%)	4(0,46)	1(0,1)	0,15
Muerte materna (%)	1(0,1)	1(0,1)	0,96
Total	30(3,45)	21(2,27)	0,14

## 5.-Análisis de la utilidad de la combinación de Doppler de arterias uterinas de primer trimestre y marcadores angiogénicos, de lesión endotelial y placentaria en la predicción del desarrollo de preeclampsia y/o RCIU.

Se incluyeron 178 pacientes para el estudio piloto que intentaba relacionar el Doppler de arterias uterinas de primer trimestre y maradores angiogénicos en la predicción de preeclampsia y /o RCIU. Un 53,95% (n= 96) correspondían al grupo control (Doppler de arterias uterinas de primer trimestre normal) y un 46,05% (n= 82) al grupo caso (Doppler de arterias uterinas de primer trimestre patológico). A cada una de estas pacientes además del estudio ecográfico se le extrajo una muestra sanguínea.

Para la elaboración de una curva de normalidad adaptada a nuestra población se calculó el índice de pulsatilidad medio en 836 gestaciones de primer trimestre.

Se observó una distribución asimétrica sesgada a la derecha con un valor medio de 1,79 situándose el p90 en 2,61 (Gráfica 2).



**Gráfica 2:** Distribución índice de pulsatilidad de arterias uterinas de primer trimestre.

Las características demográficas y clínicas se muestran a continuación; su análisis reveló que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que presentaba aumento de resistencia a nivel de las arterias uterinas y el de Doppler normal (Tabla 17).

<b>Tabla 17</b>			
<b>Características demográficas del grupo marcadores lesión endotelial</b>			
	IP<p90 n=96	IP>p90 n=82	p
Edad (a)	31,74+/- 5.1	30.09 +/- 5.1	0.56
Nuliparidad (%)	48 (50)	43 (52,4)	0,8
Fumadora >5 cig (%)	24 (25)	17 (20,7)	0,36
IMC	25.2 +/- 4.9	23.8+/-4	0,06
Antecedente (%)			
- PE	3 (3,12)	3 (3,65)	0,85
- RCIU	0	2 (2,44)	0,11
- MIU	1 (1,04)	3 (3,66)	0,07

La comparación de las semanas de gestación (SG) al parto (12,5+/-2,1 vs 12+/-0,72), la vía de finalización (parto vaginal: 78,1% vs 73,2%; cesárea: 21,9% vs 26,8%) y el peso del recién nacido al parto (3220+/-628 vs 3305+/-420) no presentó diferencias entre los mismos grupos. (Tablas 18 y 19).

<b>Tabla 18</b>			
<b>Características estudio ecográfico 1erT en estudio piloto</b>			
	IP<p90 n=96	IP>p90 n=82	p
SG (sem)	12,5+/-2,1	12+/-0,72	0,11
IPm Aut	1,86 +/- 0,59	2,4 +/- 0,4	0,08

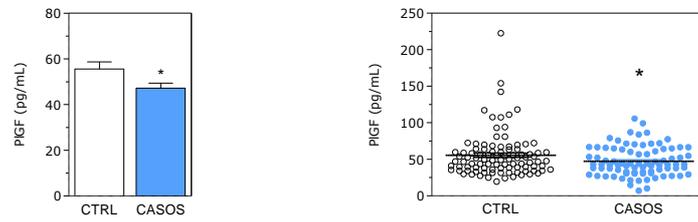
<b>Tabla 19</b>			
<b>Resultados perinatales en estudio piloto primer trimestre en función Doppler</b>			
	IP<p90 n=96	IP>p90 n=82	P
SG al parto (sem)	38.7+/-3.2	39.4+/-1.2	0,14
Tipo parto (%)			
- Vaginal	78,1(75)	73,2(60)	0,44
- Cesárea	21,9(21)	26,8(22)	
Peso r nacido (gr)	3220+/-628	3305+/-420	0,37
Preeclampsia (%)	4,16 (4)	6,1 (5)	0,56

Al comparar las concentraciones plasmáticas entre pacientes con uterinas patológicas (casos) versus uterinas normales (controles) de s-Flt-1 y s-Eng no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Sí que se observó una concentración menor, aunque no significativa ( $p=0.09$ ), de PIGF en suero materno en aquellas gestaciones que presentaban un índice de pulsatilidad por encima del p90 (Tabla 20).

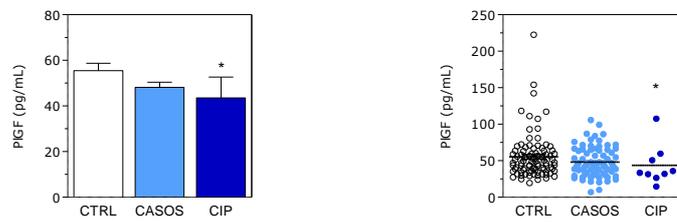
<b>Tabla 20</b>			
<b>Concentraciones séricas de factores angiogénicos</b>			
	Controles n=92	Casos n=77	CIP n=9
s-Flt-1 (pg/mL)	2306 +/- 1227	2043 +/- 1046	1894 +/- 799.2
PIGF (pg/mL)	55.51 +/- 30.33	48.16 +/- 20.22	43.57 +/- 27.34
s-Eng (ng/mL)	4.914 +/- 1.559	4.695 +/- 1.176	5.558 +/- 1.877

Cuando analizamos específicamente aquellas pacientes que han presentado alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria (CIP: gestaciones complicadas con insuficiencia placentaria), la concentración sérica de PIGF es significativamente menor que si la comparamos con aquellos casos con IP normal ( $p=0,042$ ). El análisis comparativo específico de aquellos casos CIP dependiendo del IP que presentaban en 1erT no se realizó teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral.

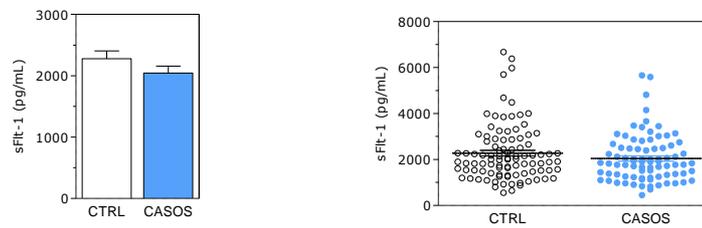
PIGF plasmático en CASOS (N=83) y CTRLs (N=96)



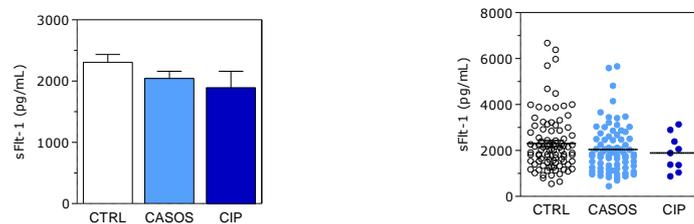
PIGF plasmático en CASOS (N=78), CTRLs (N=92) y CIP (N=9)



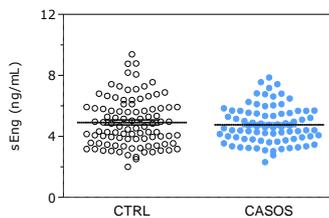
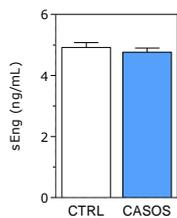
sFlt-1 plasmático en CASOS (N=83) y CTRLs (N=96)



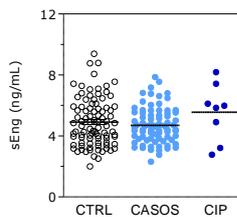
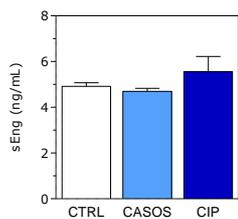
sFlt-1 plasmático en CASOS (N=77), CTRLs (N=92) y CIP (N=9)



sEng plasmática en CASOS (N=82) y CTRLs (N=96)



sEng plasmático en CASOS (N=78), CTRLs (N=92) y CIP (N=8)





## CAPÍTULO V: Discusión



## **1.- Principales aportaciones del estudio**

Según la literatura, nuestro trabajo es el primer estudio randomizado en evaluar el impacto de la realización del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, seguido de un control exhaustivo en las pacientes de riesgo, en los resultados perinatales. Los resultados de este estudio determina que la implementación del cribado del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre en la población española no seleccionada, no resulta en una mejora significativa de la morbimortalidad materna y perinatal.

Sin embargo, el cribado mediante Doppler se tradujo en la identificación precoz de las pacientes que desarrollaron complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, dando lugar a mayor tasa de maduración pulmonar fetal y tasa de inducciones por restricción de crecimiento fetal, dichas intervenciones, han demostrado una mejora en la salud perinatal. Esta monitorización exhaustiva también se tradujo en una menor incidencia de complicaciones maternas en el grupo de control Doppler, aún sin llegar a la significancia estadística. Probablemente, el pequeño número de casos no ha permitido determinar el impacto de dichas intervenciones en la disminución estadísticamente significativa de las complicaciones perinatales/maternas.

Por otro lado, este estudio confirma la utilidad del Doppler de las arterias uterinas para la predicción de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, con una sensibilidad del 60% para los casos que requieren parto antes de las 34 semanas y una especificidad del 89%.

Finalmente, el estudio del piloto en el primer trimestre, confirma la potencial utilidad de los factores angiogénicos, especialmente el PIGF, para la predicción de preeclampsia.

## 2.- Comparativa entre nuestros datos y lo publicado en la literatura

Los datos obtenidos en nuestra población sitúan la prevalencia de PE en torno al 3,6% (PE precoz 0,4%, PE tardía 3,2%) y en el caso de RCIU 6,4% (RCIU precoz 0,8%, RCIU tardío 5,4%), lo cual concuerda con los estudios publicados que calculan que, en nuestro medio, la incidencia de preeclampsia oscila entre un 0,4% y un 2,8%<sup>3</sup>, y de RCIU entre 3-5%.

En nuestro estudio la sensibilidad para las complicaciones precoces de la insuficiencia precoz se situó en torno al 60% (PE precoz 59%, RCIU precoz 60%) con una especificidad aceptable, del 89%. En los casos en los que se superponían ambos cuadros de modo precoz la sensibilidad aumentaba hasta un 64,7%.

Peores resultados observamos en los casos de debut tardío con una sensibilidad que disminuye hasta un 25% (PE tardía 26%, RCIU tardío 24%) para aquellos en los que cada patología se presenta de modo aislado, y de un 33% cuando se presentan de modo conjunto.

La diferencia observada entre los casos precoces y tardíos respalda el posible origen fisiopatológico distinto defendido por algunos autores<sup>129</sup>.

Al analizar los resultados obtenidos se confirman los datos obtenidos por Llurba et al<sup>3</sup> en una población muy similar a la nuestra (n=6035 gestaciones únicas, mismo centro, misma área geográfica) en la que el programa de detección resultaba también más efectivo para los casos precoces (PE: sensibilidad 70,6 %, especificidad 90%, LR+ 7,4, LR- 0,14 y RCIU: sensibilidad 73,3%, especificidad 90%, LR+ 7,4 LR 0,14). De modo similar el test disminuía mucho su efectividad en los casos tardíos, aunque en menor medida (PE: sensibilidad 39,2%, especificidad 90%, LR+3,9 LR- 0,20; RCIU: sensibilidad 42,2%, especificidad 90%, LR+ 3-9 LR- 0,13). Es importante destacar, que, en dicho estudio, el punto de corte para distinguir entre los casos precoces y tardíos era de 32 semanas, en lugar de el considerado en nuestro estudio: 34 semanas, que podría explicar la discrepancia en los resultados en poblaciones similares, puesto que al disminuir

las semanas de gestación abarcaríamos con una mayor probabilidad aquellos casos en los que la insuficiencia placentaria juega un papel más determinante.

Por otra parte, el metaanálisis realizado por Cnoseen et al en el año 2008 sobre la utilidad del Doppler de las arterias uterinas<sup>93</sup>, en el que se incluyeron 74 estudios, concluyó que si se empleaba el índice de pulsatilidad de la arteria uterina acompañado de notch en el segundo trimestre la sensibilidad era del 23 % para la detección de cualquier forma de PE (especificidad 99%, LR+ 7,5, LR- 0,59) y del 78% para los casos severos (especificidad 95%, LR+ 15,6, LR- 0.23). Este metanálisis también valoró el empleo de otros marcadores como el índice de resistencia y la presencia de notch bilateral. Estos resultados no son comparables con los que hemos obtenido por el mismo motivo que alegan los autores para la validación de las conclusiones: distintas poblaciones (se incluían estudios en grupos de alto riesgo, edad gestacional en el momento del examen dentro de un amplio rango, 16-24 semanas, y disparidad en criterios diagnósticos y de clasificación de PE y RCIU).

En nuestra muestra observamos que las pacientes que presentaban un IP>p90 (según nuestras propias curvas de normalidad) presentaban, de modo estadísticamente significativo:

- más complicaciones gestacionales: preeclampsia, RCIU, tanto si se presentan como entidades aisladas como si lo hacen de modo conjunto, y DPPNI.
- mayor necesidad de tratamiento médico con corticoides para maduración pulmonar fetal (3.01% vs 1,68%) y tratamiento con sulfato de magnesio para la prevención de eclampsia.
- mayor tasa de inducciones al trabajo de parto a consecuencia de complicaciones gestacionales y una mayor tasa de cesáreas.
- mayor número de ingresos y una mayor estancia hospitalaria neonatal.

Para la valoración del seguimiento exhaustivo como intervención preventiva tras la realización del Doppler de arterias uterinas, hemos realizado un subanálisis considerando únicamente aquellas gestaciones que finalmente presentaron

complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria. En estos casos, observamos que aquellas a las que se les había practicado el Doppler recibían con más frecuencia tratamiento para la maduración pulmonar en previsión de finalización temprana de la gestación y una mayor tasa de inducciones al parto por alteración Doppler anteparto y diagnóstico de RCIU. Además, en este grupo, se observó un menor número de complicaciones maternas, probablemente motivado por finalizar en el momento oportuno la gestación, sin llegar a la significancia estadística. Esta observación concuerda con el estudio (HYPITAT), que demostró una disminución de las complicaciones maternas sin efecto sobre la morbimortalidad perinatal mediante la finalización por encima de las 36 semanas de aquellos casos de PE tardía por encima de las 36 semanas e hipertensión gestacional <sup>117</sup>.

En este grupo de pacientes que desarrollaron complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, no encontramos más diferencias según el grupo de estudio en cuanto a:

- Edad gestacional al parto
- Vía de finalización. No se observó una mayor tasa de cesáreas urgentes
- No diferencias en cuanto a la morbimortalidad neonatal, ni una disminución en la estancia hospitalaria o ingreso en unidades de cuidados intensivos.

Por lo tanto, y a pesar de que observamos que, en general, el seguimiento exhaustivo de estas pacientes motiva un mayor intervencionismo ( mayor número de tratamientos para la maduración pulmonar fetal y mayor número de inducciones), ésto no se traduce en una disminución de la morbimortalidad a corto plazo.

Este es el primer estudio randomizado que evalúa el impacto de la realización del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, seguido de un control exhaustivo en las pacientes de riesgo, en los resultados perinatales. Por tanto, no hay estudios que hayan valorado la incorporación de este test de cribado en la población general, por lo que no es posible comparar nuestros resultados. Existe una revisión de la Cochrane (Stampilija et al, 2010), que valoraba la utilidad de la incorporación del Doppler de arterias uterinas en un total de 4993 mujeres de bajo

riesgo, la intervención además de un mayor control exhaustivo incluía la administración de aspirina, por tanto, dichos resultados no pueden compararse<sup>88,89</sup>, aunque si conciden en no encontrar diferencias en ninguna variable resultado perinatal o materna. Por tanto, pone de manifiesto y está en línea con los resultados de este trabajo, que la implementación de este cribado y de una medida de prevención en el segundo trimestre de la gestación probablemente no resulta eficaz.

### **3.- Aplicación del Doppler de las arterias uterinas como método de cribado en población no seleccionada.**

Según el grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública, que elaboró un documento de consenso sobre el cribado poblacional en el año 2006, los resultados de un programa de cribado dependerán fundamentalmente de:

a.- Factores relativos al problema de salud:

- *La enfermedad que se desea combatir debe ser prevalente y llevar asociada una importante morbi-mortalidad y coste.*

Los estudios publicados calculan que, en nuestro medio, la incidencia de preeclampsia oscila entre un 0,4% y un 2,8%<sup>3</sup>, siendo la segunda causa de mortalidad y la primera causa de ingreso en UCI como complicación gestacional, sin olvidar la morbilidad neonatal derivada de la prematuridad. Con respecto al retraso de crecimiento intrauterino grave es de aproximadamente el 3-5% de los embarazos y, en el 30%, se asocia a la morbi-mortalidad neonatal por prematuridad de causa yatrógena.

Los datos obtenidos en nuestra población a estudio aportan resultados similares con una prevalencia de PE en torno al 3,6% (PE precoz 0,4%, PE tardía 3,2%) y en el caso de RCIU 6,4% (RCIU precoz 0,8%, RCIU tardío 5,4%).

La morbimortalidad materno-fetal y el gasto sanitario asociado a ambas patologías justifican la búsqueda y aplicación de medidas predictivas y preventivas.

- *Enfermedad bien definida con criterios diagnósticos claros y con historia natural conocida conociendo las alteraciones fisiopatológicas iniciales, las manifestaciones preclínicas y las características clínicas que permiten el diagnóstico y sus repercusiones.*

Cada día sabemos más sobre las bases fisiopatológicas implicadas en la preeclampsia y el retraso de crecimiento, creyendo actualmente que se trata de entidades multifactoriales.

Los criterios diagnósticos empleados en el retraso de crecimiento son similares entre todos los grupos, pudiendo variar en cuanto a nomenclatura o clasificación, sin embargo la definición de preeclampsia es más controvertida.

Clásicamente la aparición de hipertensión y proteinuria en una gestante por encima de las 24 semanas eran los criterios comunes para el diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, en la práctica clínica no siempre resulta sencilla la diferenciación entre preeclampsia y otros trastornos hipertensivos gestacionales como la hipertensión gestacional o la hipertensión crónica.

Una herramienta útil en estos casos dudosos sería el empleo de biomarcadores, pueden medirse niveles bajos de PIGF y niveles altos de sFlt1 hasta cinco semanas antes de la aparición de los síntomas clínicos. El ratio sFlt1/PIGF tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para el diagnóstico de la preeclampsia precoz una vez establecida mediante criterios clínicos <sup>114,130</sup>.

En el 2013 la ACOG modificó la definición clásica poniendo de relieve algo que en la práctica clínica veníamos observando: la existencia de casos atípicos en los que sin presentarse proteinuria o elevadas cifras tensionales sí se cumplían criterios de preeclampsia por alteraciones analíticas, clínica neurológica o digestiva que justificaban etiquetarla bajo el diagnóstico de preeclampsia.

Asimismo, la proteinuria >5gr/24h y la presencia de RCIU ya no son considerados criterios de gravedad. Estudios recientes han observado que no hay relación entre la cuantía de la proteinuria y los resultados adversos por lo que se ha eliminado la presencia de proteinuria >5gr de los criterios de gravedad. El criterio de RCIU como marcador de severidad, definido hasta ahora por este grupo, ha sido eliminado al constatar que las pacientes con RCIU se manejan según criterios maternos y fetales, siendo el protocolo de actuación similar en la paciente con PE y sin PE; si bien la progresión de la afectación fetal puede estar acelerada en los casos con PE.

La clasificación de los casos de preeclampsia como cuadros leves y severos continúa vigente, sobre todo, cuando lo que queremos valorar es la conducta terapéutica a seguir.

Sin embargo la tendencia actual diferencia los casos precoces de los tardíos, puesto que parece existir una relación inversamente proporcional entre semanas de gestación, severidad y pronóstico del cuadro. Además, se ha observado que se trata de entidades fisiopatológicas distintas. La preeclampsia que se inicia por debajo de las 34 semanas está asociada a insuficiencia placentaria y restricción de crecimiento <sup>129</sup>.

En los casos precoces, serán de mayor utilidad para el diagnóstico y seguimiento, la aplicación de todos aquellos marcadores que se correlacionan o que evalúan el grado de insuficiencia placentaria. Al intentar aplicar estos mismos marcadores de insuficiencia placentaria para el diagnóstico precoz de la preeclampsia tardía, no obtenemos los mismos resultados, puesto que hasta en un 50% de los casos, no está presente ningún grado de insuficiencia placentaria <sup>129</sup>.

A pesar de esto, esta clasificación no es del todo real y aún no se ha establecido un consenso en cuanto a un número de semanas a partir o por debajo del cual consideramos la preeclampsia como precoz o tardía (la mayor parte de los estudios consideran el punto de corte las 32 o 34 semanas), con las connotaciones sobre su fisiopatología que acabamos de exponer, aunque supone una interesante línea de investigación, y algo a tener muy en cuenta en estudios futuros.

En el presente estudio se aplicó la definición y criterios de gravedad aceptados por la sociedad internacional de hipertensión en el embarazo y que, por el momento, no consideran estos cambios. A la hora de analizar los datos sí se consideró la clasificación en función de las semanas de instauración del diagnóstico poniendo el punto de inflexión en las 34 semanas.

Observamos que la sensibilidad del Doppler uteroplacentario es mayor para los casos precoces de PE y/o RCIU si lo comparamos con los casos tardíos (PE 59% vs 26%, RCIU 60% vs 24%, PE+RCIU 64% vs 33%).

- *Período de latencia detectable: debe existir un marcador de riesgo o prueba diagnóstica que sea detectable en el período de latencia .*

La preeclampsia y el retraso de crecimiento suponen la manifestación clínica de

un mismo proceso que comienza muy precozmente: la insuficiencia placentaria. Dicho proceso puede ser precedido por la valoración del flujo uteroplacentario, la determinación de marcadores bioquímicos de disfunción endotelial o la valoración de la historia clínica materna, muchas semanas antes de que se produzca el debut y diagnóstico de la enfermedad. Ciertos marcadores se han demostrado como válidos incluso en primer trimestre, aunque la mayoría adquirirán mayor fuerza cuanto más nos acerquemos al momento de aparición de la clínica.

La circulación útero-placentaria se puede valorar mediante ecografía Doppler desde el primer trimestre, sin embargo nos planteamos el segundo trimestre como momento de la realización del test para aumentar la capacidad predictiva del mismo, empleando una prueba que ya se venía empleando en la práctica clínica rutinaria en población seleccionada.

Son muchos los biomarcadores que se han propuesto para la detección precoz (temprana en primer trimestre, o tardía en segundo o tercer trimestre) de PE y RCIU: factores angiogénicos (VEGF, sFlt-1, sEng y PlGF), factores de crecimiento (IGF-1 IGFBP-1), moléculas de adhesión endotelial (Ang-1, Ang-2, Tie-2, sP-selectina), moléculas inflamatorias (PTX-3), proteínas placentarias (PP-3) y marcadores de aneuploidía.

Quizás dentro de este grupo tan heterogéneo de marcadores bioquímicos, los más empleados y estudiados en los últimos años son los factores angiogénicos por el papel tan relevante que juegan en la fisiopatología de la enfermedad<sup>131</sup>.

- *Existencia de estrategias de prevención coste-efectivas ya valoradas y, siempre que sea posible, implantadas.*

En nuestro medio y conforme a lo recomendado por organismos internacionales como la NICE<sup>132</sup>, RCOG<sup>13</sup> las pacientes que presentan factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia placentaria son derivadas a consultas especializadas dentro del marco de prevención secundaria.

En los centros participantes del estudio UTOPIA; tras la finalización de la gestación en cada caso, se realiza además una visita de asesoramiento reproductivo para explicar el riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo,

solicitud de exámenes complementarios cuando proceda (estudio de trombofilia) o plantear medidas de prevención (disminución de peso, toma de aspirina...)

Conviene destacar que en nuestro medio, y desde los centros de atención primaria, existe una buena sensibilización para la detección de preeclampsia y retraso de crecimiento dentro de un plan de control gestacional riguroso. La toma de tensión arterial, medida de altura uterina y valoración de tira de orina reactiva se realiza en cada visita; las pacientes con TA límites son instruidas para el control tensional ambulatorio e informadas de los signos y síntomas de alarma. Estas medidas, realizadas de modo rutinario en nuestro medio, pueden explicar en parte que al comparar el grupo al que se aplicaba el test de cribado frente al que no se le realizaba no se observasen diferencias estadísticamente significativas en el diagnóstico de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, ni en las semanas gestacionales a las que se realizaba el mismo. Probablemente, la realización de este test de cribado, mejoraría los resultados perinatales en aquellas poblaciones con peor cobertura de salud y control materno-fetal, concentrando los recursos en las pacientes de riesgo.

Sí observamos una tendencia de mayor diagnóstico de RCIU tardío en el grupo al que se aplica el test de cribado, presumiblemente provocado por un mayor número de ecografías de seguimiento, ya que todas aquellas pacientes que presentaban un IP>p90 eran controladas clínica y ecográficamente inicialmente cada 4 semanas y al final de la gestación de modo quincenal e incluso semanal. Este control exhaustivo probablemente condiciona una mayor detección de aquellos casos que debutan tras la realización de la ecografía rutinaria de tercer trimestre y que de otro modo pasarían inadvertidos hasta el momento del parto.

b.- Factores relativos a la prueba inicial de cribado:

Para plantearnos el empleo de una determinada técnica como método de cribado hay que tener en cuenta varios factores de la misma.

Una prueba de cribado debe aspirar a garantizar que quede sin detectar el menor número posible de personas enfermas (sensibilidad elevada) y que el menor número posible de personas no enfermas se sometan a nuevas pruebas

diagnósticas (especificidad elevada). En caso de sensibilidad y especificidad elevadas, la probabilidad de que una prueba de cribado positiva dé un resultado correcto (valor predictivo positivo) depende en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población. Si la prevalencia es muy baja, ni siquiera la mejor prueba de cribado podrá utilizarse con eficacia en un programa de salud pública. En este caso, el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, es un buen test de cribado para la PE y/o CIR precoz, pero no para las complicaciones tardías, por lo tanto, y dada la baja prevalencia de las complicaciones precoces y la falta de tratamientos preventivos iniciados después del segundo trimestre, condiciona la eficacia de la implementación de este test de cribado, al menos en este momento de la gestación.

- *Una buena prueba de cribado debe ser simple, rápida, no invasiva, barata, fácil de realizar y reproducir e inocua para la paciente.*

El Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre, es un test que cumple todas estas características, y por tanto un buen método a considerar como test de cribado poblacional.

En nuestra experiencia la aplicación del índice de pulsatilidad como marcador en segundo trimestre supuso una medida sencilla a instaurar dentro del estudio de segundo trimestre.

Las ecografías de segundo trimestre para el estudio morfológico son realizadas por especialistas poseedores al menos del nivel II de capacitación de la SEGO, por lo que la implantación de una técnica que ya se emplea de modo rutinario en situaciones de alto riesgo no requirió en nuestro caso de formación específica.

Para homogeneizar los resultados y disminuir la variabilidad inter-observador se escogió la medida del índice de pulsatilidad medio sin notch y se realizaron curvas de normalidad adaptadas a nuestra población .

Por otra parte existe una buena aceptación entre las usuarias de la medida propuesta, puesto que es realizada dentro del calendario rutinario de visitas y supone la introducción de una medida no invasiva (se realiza por vía abdominal) ni para la madre ni para el feto ya conocida por ellas.

c.- Factores relativos al diagnóstico y terapéutica

Idealmente, si la prueba de cribado es positiva deberíamos poder intervenir para prevenir el desarrollo de la enfermedad o, al menos, la intervención debería mejorar los resultados maternos o fetales.

En nuestro caso la intervención propuesta fue el seguimiento exhaustivo. Nuestra hipótesis sostenía que el seguimiento clínico, analítico y ecográfico de las pacientes que habían sido identificadas como de mayor riesgo de desarrollar complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, disminuiría la morbimortalidad, puesto que identificando más precozmente a las pacientes que desarrollan finalmente PE y/o RCIU se podrán instaurar medidas beneficiosas para reducir las complicaciones maternas y/o fetales.

Estas “medidas beneficiosas” se basaban:

- Maduración pulmonar fetal

Han sido muchos los estudios que han demostrado que la administración de corticoides entre la semana 24 y 34 es una medida adecuada para disminuir el distress respiratorio y la morbi-mortalidad perinatal secundaria a la prematuridad.

Las pacientes que presentaban un Doppler patológico recibían con mayor frecuencia tratamiento con corticoides (14.3%) que las presentaban un Doppler de arterias uterinas normal (1.52%), la misma tendencia fue observada en la población con alguna complicación derivada de la insuficiencia placentaria a la que se le realizaba el Doppler (18.8%) versus no Doppler (11.4%). El diagnóstico precoz de las complicaciones, por tanto, se tradujo en un mayor previsión y por tanto, una mayor tasa de maduración pulmonar fetal .

- Tratamiento con Sulfato de Magnesio e antihipertensivos

La aparición de eclampsia resulta una complicación infrecuente pero con una alta morbimortalidad materna. El uso de Sulfato de Magnesio, en diversos regímenes de administración, se ha visto refrendado por distintos estudios randomizados para la profilaxis de las convulsiones eclámpticas <sup>133</sup>.

Uno de los estudios randomizados con mayor impacto fue un estudio randomizado en el que se aleatorizaba entre placebo y sulfato de Magnesio a gestantes con diagnóstico de preeclampsia anteparto o en el postparto inmediato (< de 24 hrs). Demostró que la administración de Sulfato de magnesio reducía la tasa de progresión eclampsia <sup>133</sup>.

Por otra parte, aunque el tratamiento hipotensor no es eficaz para frenar la progresión de la preeclampsia una vez instaurada, se ha demostrado útil para disminuir la morbilidad materna asociada a accidentes cerebrovasculares y complicaciones cardiovasculares que pueden aparecer en casos de hipertensión severa <sup>134</sup>.

En nuestro estudio no observamos diferencias estadísticamente significativas en relación a la profilaxis anticonvulsiva con Sulfato de magnesio por la realización del Doppler uteroplacentario de segundo trimestre.

- Elección del momento óptimo para la finalización de la gestación.

La elección del momento óptimo de la finalización permitirá una mayor planificación de la vía apropiada del parto según cada caso, permitiendo la maduración pulmonar previa y presumiblemente disminuyendo la morbimortalidad feto-materna, además esta anticipación permite planificar el parto en un centro de tercer nivel que pueda dar respuesta a las posibles complicaciones maternas o fetales <sup>117</sup>.

En nuestro estudio, el control exhaustivo de la población considerada como de alto riesgo, por presentar un índice de pulsatilidad elevado, no se tradujo en una reducción en la morbi-mortalidad fetal aunque sí se observó una menor tendencia al desarrollo de complicaciones maternas (aunque sin ser estadísticamente significativo).

La tasa de muerte intraútero en ambos grupos fue similar, en el grupo Doppler se observó una tasa de mortalidad prenatal superior de causa placentaria (38,5% vs 26%), revelando que la anticipación y mejora del diagnóstico no mejora los resultados. Del mismo modo, las dos muertes maternas acaecidas, ambas por causa placentaria, tampoco pudieron ser evitadas con la incorporación del

Doppler de segundo trimestre y el seguimiento exhaustivo.

En el grupo no Doppler el caso se produjo en una tercigesta de 42 años controlada en consulta de alto riesgo por antecedente de PE grave , HTAc y obesidad mórbida. Durante su seguimiento se objetivó RCIU a las 28 semanas, no acudiendo a los controles posteriores prescritos. En la semana 33 ingresó por cuadro de insuficiencia respiratoria siendo orientada como síndrome de distres respiratorio del adulto en el contexto de PE grave siendo trasladada a UCI donde falleció por parada cardiorrespiratoria. Se practicó cesarea por sospecha de pérdida de bienestar fetal durante las maniobras de reanimación materna, obteniendo un recién nacido de 1600 gr , Apgar 2/3/3 con buena evolución posterior. El caso incluido en el grupo Doppler se trataba de una primigesta de 37 años controlada en consulta de alto riesgo por diabetes gestacional en tratamiento con dieta que presentaba una índice de pulsatilidad < p90 . En la semana 38 comenzó a presentar cifras tensionales límites, induciéndose finalmente con 39 +3 semanas de gestación por PE leve. El parto finalizó mediante cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal obteniéndose un recién nacido de 3160gr, Apgar 7/9/10. En el postparto inmediato la paciente presenta cifras tensionales > 160/110, plaquetopenia ,alteración del perfil hepático y del perfil de coagulación siendo orientada como síndrome Hellp complicado con una coagulopatía intravascular diseminada. La paciente falleció por una parada cardiorrespiratoria en el contexto de un shock hemorrágico.

d.- Factores relativos al Sistema de salud

Los programas de cribado deben estar orientados a la población general, no sólo a las de mayor riesgo, aunque debemos desarrollar iniciativas para que estén incluidas todas las personas de alto riesgo, lo cual en muchos casos es difícil de cumplir porque precisamente las pacientes con mayor riesgo de exclusión (nivel socioeconómico bajo, inmigración no regulada) es la que mayor riesgo presenta.

Cuando se aboga por la ejecución de programas de cribado en el marco de iniciativas de detección precoz resultaría ideal evitar el empleo de medios no disponibles en los llamados países en vías de desarrollo o subdesarrollados que

carecen de la infraestructura y los recursos necesarios para utilizar ciertas medias apropiadamente o para lograr una cobertura suficiente de la población.

El éxito del cribado dependerá de que haya personal suficiente y cualificado para llevar a cabo las pruebas de detección propuestas e instalaciones disponibles para poder realizar las tareas de diagnóstico, tratamiento y seguimiento consiguientes.

En el caso de la preeclampsia y teniendo en cuenta que, precisamente, la prevalencia en países en vías de desarrollo (raza predominante: negra, latina) es más elevada que en nuestra población (raza blanca), la implantación de un método de cribado supone una medida que parece más necesaria que en nuestro medio.

La introducción de un método que nos permita identificar de un modo precoz, con una alta sensibilidad y dentro del programa rutinario de control gestacional, posibilitará, por un lado, concentrar los escasos recursos de un modo más racional y, por otro, disminuir la morbimortalidad por el diagnóstico precoz (en muchos de estos países el diagnóstico se produce en fase tardía tras la aparición de alguna complicación severa).

#### 4.- Limitaciones del estudio

- A pesar de tratarse de un estudio prospectivo en el que se siguen unos criterios comunes, establecidos previamente, para el diagnóstico y control de las complicaciones, su carácter multicéntrico provoca pequeñas diferencias entre cada uno de los centros que dificultan el análisis final.

- Por la naturaleza de la intervención propuesta (control exhaustivo) no fue posible el mantenimiento del ciego ni para el médico ni para la paciente.

- El cumplimiento del control exhaustivo fue discontinuo en algunos casos. En este sentido una de las muertes maternas observadas en el estudio correspondía a una paciente del grupo Doppler patológico que no siguió el control exhaustivo propuesto, no podemos determinar si el control propuesto hubiese evitado tal resultado, aunque los motivos de la muerte hacen suponer que una detección de sintomatología o signos de la enfermedad hubiesen podido instaurar medidas terciarias de prevención.

- En nuestro estudio se produjo una tasa de pérdida de seguimiento de un 14,2%. Parte de estas pérdidas de seguimiento están justificadas por las características de los centros participantes que, al ser de referencia, realizan estudios prenatales de mayor complejidad para luego proseguir el control gestacional en otros centros más pequeños.

## 5.- Principales aportaciones del estudio.

El presente trabajo supone el primer estudio randomizado multicéntrico que evalúa la aplicación del Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre de la gestación para la mejoría de los resultados maternos y fetales.

Según nuestros resultados, la implementación de un programa de cribado basado en el Doppler de las arterias uterinas en segundo trimestre no parece mejorar los resultados perinatales.

El fracaso de este método de cribado y prevención de las complicaciones mediante el control exhaustivo de la gestación, falla por dos razones principales:

1. No es un buen método para detectar las pacientes con enfermedad tardía, que constituye el porcentaje más importante de pacientes que potencialmente se beneficiarían de un control exhaustivo destinado a detectar complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, siendo el subgrupo en el que se ha demostrado que la intervención, en este caso, la finalización de la gestación, sí podría ser eficaz.
2. A pesar de que hemos demostrado la eficacia del test en la detección de las complicaciones precoces, su detección no modifica el curso natural de la enfermedad. El control exhaustivo en estos casos probablemente evita algunas complicaciones gracias a una mayor tasa de intervenciones, que evitarán la progresión a formas más severas de algunos casos, o mayor número de tratamientos con corticoides, aunque esta mejora en la calidad asistencial neonatal y obstétrica, no se traduce en un impacto claro en los resultados, probablemente como consecuencia de la baja incidencia de complicaciones graves neonatales y maternas.

Es importante destacar que a pesar de la no mejoría global en los resultados observados, sí que se observó una menor tasa de complicaciones maternas en las pacientes a las que se les controló de forma exhaustiva la gestación.

Por otro lugar, no podemos descartar que este mayor grado de intervencionismo

médico realizado en los casos con restricción de crecimiento, que permitió un mayor control y finalización de la gestación en un momento óptimo, mejore los resultados a medio o a largo plazo de estos niños.

Según la literatura un 43% de las consideradas muertes intraútero inexplicadas parecen estar relacionadas con un crecimiento intrauterino restringido no diagnosticado <sup>135,136</sup>. Se ha comprobado que las políticas de mejora en el diagnóstico los fetos con crecimiento restringido disminuyen la tasa de mortalidad antenatal <sup>137</sup>. En nuestro estudio no se comprobó esta disminución en la mortalidad antenatal, quizás por la poca potencia de nuestro estudio para dicha variable, ya que la incidencia de muerte intraútero por encima de las 28 semanas es de 2,6 por cada 1000 nacimientos.

Por tanto, al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes con complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria a las que se controló de modo exhaustivo y las que siguieron un control obstétrico habitual, no parece justificarse el empleo del Doppler utero-placentario como método de cribado en población de bajo riesgo en el segundo trimestre. Probablemente, en nuestra población, con un sistema de salud y control materno de alta calidad que ya detecta gran parte de las pacientes de alto riesgo por la historia materna y el seguimiento clínico rutinario, la implementación de este cribado no parece estar justificado.

Además debemos considerar, que el empleo sistemático de la ecografía Doppler en la atención obstétrica rutinaria, requiere una adecuada valoración de su eficacia en la población de bajo riesgo ya que puede aumentar la ansiedad materna y del profesional sanitario sin tener el efecto deseado en la morbimortalidad materno-fetal. A pesar de esto, el impacto en la ansiedad materna del control exhaustivo no fue valorado, aunque pensamos que debería ser correctamente evaluado en estudios posteriores, ya que puede ser positivo que las pacientes que finalmente presentan alguna complicación estén más informadas, teniendo en cuenta el desconocimiento que presenta la población general acerca de esta patología <sup>138</sup>.

## 6.- Perspectivas futuras

### - Detección de insuficiencia placentaria en primer trimestre

La detección precoz, en primer trimestre, de las mujeres de alto riesgo de desarrollo de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria, posibilitaría la aplicación de medidas preventivas antes de que finalice el proceso de invasión trofoblástica. Este proceso resulta clave en la fisiopatología de la preeclampsia y el RCIU, y una intervención a este nivel podría prevenir o evitar las complicaciones de la enfermedad, de una forma más efectiva que las aplicadas una vez ya se ha producido la deficiente implantación del trofoblasto.

Esta ha sido la línea de investigación de muchos estudios en los últimos años. Los resultados más prometedores se han obtenido con el empleo combinado del Doppler utero-placentario y marcadores bioquímicos.

Los factores angiogénicos juegan un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad por lo que se han valorado tanto para la detección precoz como para el seguimiento. El PIGF parece ser el marcador angiogénico más útil como predictor en primer trimestre. Su combinación con historia clínica materna, PAPP-A y medida de TA nos ofrecerá una sensibilidad del 93% con una tasa de falsos positivos del 5% <sup>139</sup>. Su valoración de modo aislado en el primer trimestre nos ofrece una sensibilidad para PE precoz del 40% (asumiendo una tasa de falsos positivos del 10%) <sup>140,141</sup>.

En nuestro proyecto diseñamos un subestudio con una pequeña muestra de la población. Los datos obtenidos corroboran la disminución del PIGF como el marcador más útil en primer trimestre en aquellas gestantes que desarrollarán algún tipo de complicación derivada de la insuficiencia placentaria. El sFlt-1 y sEng no presentan variaciones significativas entre ambos grupos.

La detección de las pacientes en el primer trimestre es de mayor utilidad clínica ya que se ha demostrado que la eficacia de la aspirina a baja dosis para la prevención de PE se ha visto demostrada por un metaanálisis, siempre y cuando

el tratamiento se inicie en el primer trimestre, antes de la semana 16 <sup>106</sup>. El presente estudio apoya las iniciativas propuestas para el cambio en los programas preventivos del segundo al primer trimestre <sup>99,142</sup>. Recientemente, la combinación historia clínica materna, PAPP-A, PIGF, TAm y Doppler uteroplacentario en primer trimestre han demostrado una sensibilidad de hasta el 93% con una tasa de falsos positivos del 5% <sup>143</sup>.

#### **- Detección de insuficiencia placentaria de debut tardío**

La detección de un grupo de alto riesgo de complicaciones por insuficiencia placentaria, tal como hemos visto, es posible mediante la evaluación del Doppler de arterias uterinas, historia materna o determinación de marcadores bioquímicos.

Dichas pruebas se emplean en el primer y segundo trimestre y se han demostrado como útiles para la identificación precoz de aquellas mujeres que desarrollarán PE y RCIU de modo precoz (por debajo de las 32-34 semanas). Sin embargo estos marcadores no nos son útiles para aquellas gestantes que desarrollan las complicaciones propias de la insuficiencia placentaria de modo tardío, en el tercer trimestre.

Como ya hemos comentado con anterioridad, la base fisiopatológica en la preeclampsia o la restricción de crecimiento tardía es heterogénea <sup>144</sup>. En los casos de instauración tardía hay una mayor incidencia de obesidad y nuliparidad, menor edad materna, mayor tasa de resistencia a la insulina o diabetes preexistente. En estas pacientes, presentan tan sólo uterinas patológicas en un 50% de los casos y el crecimiento fetal es normal en el 75% de los casos. Es más, el patrón de factores angiogénicos muestra mayor parecido a las pacientes sin la enfermedad que a las preeclampsias de aparición precoz <sup>129</sup>.

A pesar de ser la forma más prevalente (hasta ocho veces más frecuente), la preeclampsia tardía es la menos estudiada, probablemente por acarrear una menor morbimortalidad perinatal, al no asociarse de modo constante con prematuridad. Sin embargo, su estudio es prioritario, ya que en Estados Unidos, es la primera causa de prematuridad iatrogénica tardía y de un elevado porcentaje

de complicaciones maternas, algunas de ellas graves como la eclampsia o muerte materna <sup>119</sup>. De hecho, en nuestro estudio, una de las muertes maternas se produjo en una paciente sin factores de riesgo conocidos que debutó con una preeclampsia grave a las 38 semanas de gestación.

La tasa de detección del Doppler de arterias en primer trimestre y segundo trimestre es baja en los casos de instauración tardía, por lo que el uso del Doppler a nivel uteroplacentario se limitaba a la identificación precoz de aquellas mujeres que con mayor probabilidad desarrollarán una complicación de instauración precoz. Hasta ahora sabíamos que tras su determinación en primer o segundo trimestre el IP medio de las arterias uterinas disminuía de modo progresivo entre la semana 11 y 34, permaneciendo prácticamente invariable hasta la semana 41 <sup>145</sup>. De hecho las desviaciones significativas respecto a esta tendencia, observándose un menor descenso se relacionan con pacientes que padecerán PE tardía <sup>36</sup>.

La aparición de una noxa a nivel placentario en el segundo o tercer trimestre, que provoque una alteración en la circulación utero-placentaria de modo tardío, no podrá ser identificada por un test practicado en el primer o segundo trimestre. Nuestro grupo recientemente ha demostrado la existencia de un grupo de pacientes que presentarán complicaciones gestacionales y en las que se observa un aumento de resistencia a nivel de las arterias uterinas de modo tardío <sup>146</sup>. Así se ha demostrado que hasta en un 80% de los casos en los que se observaba un aumento de resistencia uteroplacentaria en tercer trimestre, no presentaba dicha alteración en primer trimestre, y el 25% de este grupo presentará PE y/o RCIU tardío <sup>146</sup>.

Con el objetivo de identificar a estas gestantes que desarrollan complicaciones tardías, no predecibles con los métodos actuales que se centran en primer y segundo trimestre, también se ha evaluado la potencial utilidad de factores angiogénicos en el tercer trimestre. Se ha demostrado que las concentraciones plasmáticas maternas de PIGF/S-Eng < 0,3 MoM en gestaciones de 30-34 semanas se asocian con PE tardía severa, con una sensibilidad del 74% (tasa de falsos positivos del 15%), que se vería incrementaba si además añadimos la

historia materna <sup>147</sup>.

El grupo del Dr. Nicolaidis estudió cómo la combinación de la historia materna y PIGF presentaban en tercer trimestre una tasa de detección de hasta 86% (con un 10% de tasa de falsos positivos) para gestaciones que precisaron finalización por encima de las 34 semanas <sup>148,149</sup>.

Por lo tanto el estudio del Doppler a nivel uteroplacentario y la determinación de factores angiogénicos en tercer trimestre parecen tener también un papel relevante. Su implantación puede ser una interesante línea de investigación para la detección de aquellas pacientes que desarrollarán complicaciones tardías de la insuficiencia placentaria no predecibles en primer o segundo trimestre.

### **Estudios actuales en marcha**

Así, nuestro grupo está actualmente realizando dos estudios que se basan en los resultados obtenidos por nuestras investigaciones en este trabajo, que pone de relieve la necesidad de estudios que identifiquen las pacientes de riesgo de forma precoz, en el primer trimestre, en el momento en el que se produce la invasión del trofoblasto en las arterias espirales maternas y por tanto, cuando un tratamiento preventivo puede ser eficaz en evitar o mitigar el desarrollo de las complicaciones de la insuficiencia placentaria (ESTUDIO HOPPE) o bien en el tercer trimestre, para la identificación y diagnóstico de las pacientes con sospecha de preeclampsia y en las que el manejo clínico puede mejorar los resultados perinatales (Estudio PROGNOSIS)

#### **1.- HOPPE (Heparina prOfiláctica Prevención PreEclampsia)**

Actualmente nuestro grupo está llevando a cabo un estudio multicéntrico prospectivo -HOPPE- testando, en mujeres de alto riesgo, la heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profilácticas. Como criterios de inclusión para el grupo de alto riesgo se considera: la historia personal de complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria y/o el aumento de resistencia a nivel uteroplacentario en primer trimestre.

#### **2.- PROGNOSIS (Prediction of short-term outcome in pregnant women with**

suspected preeclampsia study)

Los factores angiogénicos han supuesto en la última década un gran avance para entender la fisiopatología de la preeclampsia y elaborar estrategias de detección temprana o de severidad.

En este sentido nuestro grupo ha participado en un estudio multicéntrico prospectivo observacional valorando la progresión semanal del ratio sFlt-1/ PIF en suero materno procedente de pacientes con sospecha clínica o analítica de preeclampsia.

El desarrollo de un test eficaz que nos diferencie las pacientes que finalmente desarrollarán PE reduciría el intervencionismo además de optimizar los recursos disponibles en la pacientes que lo requieren.



## CAPÍTULO VII: Conclusiones



- La determinación de la resistencia a nivel de la circulación uteroplacentaria en el segundo trimestre de gestación mediante la medición del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas es un test útil para la identificación de modo precoz de aquellas pacientes que presentarán PE y/o RCIU.
- La sensibilidad como test disminuye en aquellos casos de PE y/o RCIU de instauración tardía.
- El control exhaustivo, mediante seguimiento clínico y ecográfico, de aquellas gestantes que presentan un aumento de resistencia de las arterias uterinas en el segundo trimestre, determinó un mayor número de inducciones la parto por alteración del Doppler fetal y un mayor número de tratamientos con corticoides para la maduración pulmonar fetal; sin embargo, esta mayor anticipación en el diagnóstico no se traduce en una disminución de la morbimortalidad fetal. Sí se observa una tendencia a un menor número de complicaciones maternas, sin llegar a la significación estadística.
- La medición del IPm a nivel de las arterias uterinas en segundo trimestre de gestación parece no ser una opción de cribado válida, al no demostrarse la existencia de ninguna medida que, una vez identificada la paciente con mayor riesgo de padecer alguna complicación, atenúe, retrase o prevenga el desarrollo de la enfermedad.
- Las concentraciones séricas de PIGF en primer trimestre están disminuidas en aquellas gestantes que presentan un aumento de resistencia a nivel de las arterias uterinas en primer trimestre y en aquellas que posteriormente desarrollarán algún tipo de complicación derivada de la insuficiencia placentaria.
- Nuestros resultados apoyan la necesidad de trasladar el cribado de PE/RCIU al primer y tercer trimestre de la gestación, ya que probablemente sean las ventanas con mayor oportunidad para la implementación de una

medida profiláctica para mejorar los resultados perinatales tanto en los casos de debut precoz como tardío.

- El examen Doppler de la arterias uterinas en el segundo trimestre debe reservarse para los embarazos de alto riesgo. En consecuencia, las normas actuales de la práctica deben ser reevaluadas.

## Capítulo VIII: Bibliografía



- 1.- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-99.
- 2.- Villar K. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problema for 2000 years. In :Crtchley H, MacLean A, Poston L, editors. *Precclampsia*. London,UK. RCOG,2003.pp.189-207.
- 3.- Llurba E, Carreras E, Gratacós E, Juan M, Astor J, Vives A, Hermosilla E, Calero I, Millán P, García-Valdecasas B, Cabero L. Maternal history and uterine artery Doppler in the assessment of risk for development of early- and late-onset preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int.* 2009; 2009:275613.
- 4.- Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). *Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–08. The Eighth Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the Uni- ted Kingdom.* *BJOG* 2011;118(Suppl. 1):1–203.
- 5.- *Maternal mortality in 2005: estimates developed by WHO, UNICEF, UNIFPA and the World Bank, Geneva, World Health Organization, 2007.*
- 6.- Kuklina EV, et al. Hypertensive Disorders and Severe Obstetric Morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1299-306.
- 7.- Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO, So AP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl)* 1997; 110:936-41.
- 8.- Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr;14(2):119-25.
- 9.- Marsál K. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr;14(2):127-35.
- 10.- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr;204(4):288-300.
- 11.- Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov 15.
- 12.- National Institute for Health and Clinical Excellence, clinical guide 107, January 2011.
- 13.- Hipertensión in pregnancy. Practice guideline. American College of Obstetrician and Gynecologists. Nov 2013.
- 14.- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia *Obstet Gynecol* 2003; 102: 181-92.
- 15.- Brown MA, Hague WM, Higgings J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000; 40: 133-38.
- 16.- Sibai BM. Diagnosis , controversies and management of HELLP síndrome. *Ostet Gynecol* 2004; 103:981-91.
- 17.- Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Galán P, Cabero L, Gratacós E; Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:201-207.
- 18.- Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after

pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001; 323:1213.

19.- Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, et al. Associations of pregnancy complications with calculated cardiovascular disease risk and cardiovascular risk factors in middle age: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Circulation* 2012; 125:1367.

20.- 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.

21.- Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr* 1967; 71:159.

22.- Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:658.

23.- Zhang J, Mikolajczyk R, Grewal J, et al. Prenatal application of the individualized fetal growth reference. *Am J Epidemiol* 2011; 173:539.

24.- Longo S, Borghesi A, Tzialla C, Stronati M. IUGR and infections. *Early Hum Dev* 2014 Mar;90 Suppl 1:S42-4.

25.- Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Apr;204(4):288-300.

26.- Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, Germer U, Moyano D, Turan S, Hartung J, Bhide A, Müller T, Bower S, Nicolaides KH, Thilaganathan B, Gembruch U, Ferrazzi E, Hecher K, Galan HL, Harman CR. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.

27.- Miller J, Turan S, Baschat AA. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol* 2008;32:274-80.

28.- Damodaram M, Story L, Kulinskaya E, Rutherford M, Kumar S. Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2011; 51: 204–209.

29.- Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002 Mar;99(3):490-6.

30.- Baschat AA. Fetal growth restriction - from observation to intervention. *J Perinat Med*. 2010 May;38(3):239-46.

31.- Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblastic migration in early human pregnancy. *Placenta* 1983;4:397-14.

32.- Chun Lam, Kee-Hak Lim; S. Ananth Karumanchi. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and prediction of Preeclampsia. *Hypertension*. 2005; 46: 1077.

33.- Papageorgiou AT, Yu CKH, Cicero S, Bower S and Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2002;12:78-88.

34.- Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-75.

35.- Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 102:146-51.

- 36.- Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic J, Gonçalves LF, et-al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196:326.e1-326.e13.
- 37.- Llurba E, Gratacós E, Martín-Gallán P, Cabero L, Dominguez C. A comprehensive study of oxidative stress and antioxidant status in preeclampsia and normal pregnancy. *Free Radic Biol Med.* 2004 Aug 15;37(4):557-70.
- 38.- Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. Immunoregulation in normal pregnancy and preeclampsia: an overview. *Reprod Biomed Online.* 2006 Nov;13(5):680-6.
- 39.- Brosens I. A study of the spiral arteries of the decidua basalis in normotensive and hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:222–230.
- 40.- Browne JC, Veall N. The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1953;60:141–14
- 41.- Dunk C, Shams M, Nijjar S, Rhaman M, Qiu Y, Bussolati B, Ahmed A 2000. Angiopoietin-1 and angiopoietin-2 activate trophoblast Tie-2 to promote growth and migration during placental development. *Am J Pathol* 156: 2185–2199
- 42.- Red-Horse K, Zhou Y, Genbacev O, Prakobphol A, Foulk R, McMaster M, Fisher SJ. Trophoblast differentiation during embryo implantation and formation of the maternal-fetal interface. *J Clin Invest* 2004;114:744-754.
- 43.- Fisher SJ. The placental problem: Linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:53-7.
- 44.- 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; 99:2152–2164.
- 45.- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosin kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
- 46.- Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Tarca AL, Gervasi MT, Kusanovic JP, et al. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23:1384–99.
- 47.- Kusanovic JP, Romero R, Espinoza J, Nien JK, Kim CJ, Mittal P, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198:382–8.
- 48.- Rana S, Venkatesha S, DePaepe M, Chien EK, Paglia M, Karumanchi SA. Cytomegalovirus-induced mirror syndrome associated with elevated levels of circulating antiangiogenic factors. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:549–52.
- 49.- Llurba E, Marsal G, Sanchez O, Dominguez C, Alijotas-Reig J, Carreras E, Cabero L. Angiogenic and antiangiogenic factors before and after resolution of maternal mirror syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012 Sep;40(3):367-9.
- 50.- Sharon E. Maynard, Jiang-Yong Min, Jaime Merchan, Kee-Hak Lim, Jianyi Li, Susanta Mondal, Towia A. Libermann, James P. Morgan, Frank W. Selke, Isaac E. Stillman, Franklin H. Epstein, Vikas P. Sukhatme, S. Ananth Karumanchi. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia *J Clin Invest.* 2003 March 1; 111(5): 649–658.
- 51.- Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: The “Chicken-and-egg” question. *Endocrinology* 2006; 145: 4835-37.

- 52.- Levine R, Chun L, Qian C, Maynard S. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
- 53.- Reynolds L, Redmer A. Angiogenesis in the placenta. *Biology of Reproduction* 2001;64:1033-1040.
- 54.- Von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Cote AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the FullPIERS model. *Lancet*. 2011;377:219–227.
- 55.- Savvidou, M. D., Noori, M., Anderson, J. M., Hingorani, A. D. and Nicolaides, K. H. (2008), Maternal endothelial function and serum concentrations of placental growth factor and soluble endoglin in women with abnormal placentation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32: 871–876.
- 56.- Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ, Karumanchi SA: A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008, 21:9-23.
- 57.- Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, Sharkey DJ, Tremellen KP. Transforming growth factor beta--a mediator of immune deviation in seminal plasma. *J Reprod Immunol*. 2002 Oct-Nov;57(1-2):109-28.
- 58.- Sargent IL. Maternal and fetal immune responses during pregnancy. *Exp Clin Immunogenet* 1993;10:85-102.
- 59.- Croy BA, He H, Esadeg S, Wei Q, McCartney D, Zhang J, Borzychowski A, Ashkar AA, Black GP, Evans SS, Chantakru S, van den Heuvel M, Paffaro VA Jr, Yamada AT. Uterine natural killer cells: insights into their cellular and molecular biology from mouse modelling. *Reproduction*. 2003 Aug;126(2):149-60
- 60.- Van der Meer A, Lukassen HG, van Lierop MJ, Wijnands F, Mosselman S, Braat DD, Joosten I. Membrane-bound HLA-G activates proliferation and interferon-gamma production by uterine natural killer cells. *Mol Hum Reprod*. 2004 Mar;10(3):189-95
- 61.- Krishnan L, Guilbert L, Wegmann T, Belosevic M, Mosmann T. T helper 1 response against *Leishmania major* in pregnant C57BL/6 mice increases implantation failure and fetal resorptions. Correlation with increased IFN-gamma and TNF and reduced IL-10 production by placental cells. *J Immunol*. 1996;156:653-662.
- 62.- Saito S, Umekage H, Sakamoto Y, Sakai M, Tanebe K, Sasaki Y, et al. Increased T-helper-1-type immunity and decreased T-helper-2-type immunity in patients with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1999;41:297-306.
- 63.- Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol*. 2007;29:151-162.
- 57 Roberts JM. Endothelial dysfunction in preeclampsia, *Semin Reprod Endocrinol* 1998; 16: 5-15.
- 58.- Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4:700 8.
- 59.- Di Iorio R, Marinoni E, Emiliani S, Villaccio B, Cosmi EV. Nitric oxide in preeclampsia: lack of evidence for decreased production. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;76:65-70.

- 60.- Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:202-3.
- 61.- Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M, Walshe J. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:488-92.
- 62.- Redman CWG. Hypertension in pregnancy. In: De Swiet M, editor. *Medical disorders in obstetric practice*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science, 1995. p. 182-225.
- 63.- Oglænd B, Forman MR, Romundstad PR, Nilsen ST, Vatten LJ. Blood pressure in early adolescence in the offspring of pre-eclamptic and normotensive pregnancies. *J Hypertens*. 2009;27:2051–2054.
- 64.- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-84.
- 65.- Barker DJ. The developmental origins of chronic adult disease. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:26-33,
- 66.- Saenger P, Czernichow P, Hughes I, Reiter EO. Small for gestational age: short stature and beyond. *Endocr Rev*. 2007 Apr;28(2):219-51.
- 67.- Hales CN, Barker DJP. The thrifty phenotype hypothesis. *British Medical Bulletin* 2001; 60: 5–2075
- 68.- Luo ZC, Xiao L, Nuyt AM. Mechanisms of developmental programming of the metabolic syndrome and related disorders. *World J Diabetes*. 2010 Jul 15;1(3):89-98.
- 69.- Chernausk SD. Update: Consequences of Abnormal Fetal Growth. *J Clin Endocrinol Metab*, March 2012, 97(3):689–695.
- 70.- Hannaford, P., Ferry, S., and Hirsch, S. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart*. 1997; 77: 154–158.
- 71.- Smith GN, Walker MC, Liu A, Wen SW, Swansburg M, Ramshaw H, White RR, Roddy M, Hladunewich M; Pre-Eclampsia New Emerging Team (PE-NET). A history of pre-eclampsia identifies women who have underlying cardiovascular risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Jan;200(1):58.e1-8.
- 72.- 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.
- 73.- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565.
- 74.- Madretsma GS, Donze GJ, Van Dijk AP, Tak CJ, Wilson JH, Zijlstra FJ. Nicotine inhibits the in vitro production of interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha by human mononuclear cells. *Immunopharmacology* 1996; 35: 47-51.
- 75.- Llorba E, Sánchez O, Domínguez C, Soro G, Goya M, Alijotas-Reig J, Cabero L. Smoking during pregnancy: changes in mid-gestation angiogenic factors in women at risk of developing pre-eclampsia according to uterine artery Doppler findings. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32(1):50-9.

- 76.- 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.
- 77.- 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.
- 78.- 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.
- 79.- Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, Lim KH, Bdolah-Abram T, Epstein FH, Karumanchi SA. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):428.e1-6.
- 80.- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):7-22.
- 81.- Cnossen JS, Vollebregt KC, de VN et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336: 1117–1120.
- 82.- Campbell S, Griffin DR, Pearce JM. New Doppler technique for assessing utero-placental blood flow. *Lancet* 1983;1:675-677.
- 83.- Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Grunfeld L. Development of uterine artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultra- sound. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:1031-6.
- 84.-Gómez, O., Figueras, F., Martínez, J. M., del Río, M., Palacio, M., Eixarch, E., Puerto, B., Coll, O., Cararach, V. and Vanrell, J. A. (2006), Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28: 802–808.
- 85.-Prefumo F, Guven M, Ganapathy R, Thilaganathan B. The longitudinal variation in uterine artery blood flow pattern in relation to birth weight. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 764–768.
- 86.- Kurdi W, Fayyad A, Thakur V, Harrington K. Delayed normal- ization of uterine artery Doppler waveforms is not a benign phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 20–23.
- 87.- Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, Zwiderman AH, Robson SC, Bindels PJ, Kleijnen J, Khan KS. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;14(6):701–711.
- 88.- Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised controlled trial. *BJOG* 2001;108:510–8.
- 89.- Subtil D et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere- Enfant study (part 2). *BJOG* 2003; ;110(5):485–91.
- 90.- 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.
- 91.- Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijarvi H, van der Post JA et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre- eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;

85: 519–525.

92.- Banzola I, Farina A, Concu M, Sekizawa A, Pur-wosunu Y, Strada I, Arcelli D, Simonazzi G, Caramelli E, Rizzo N: Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia at 11–15 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2007, 27:1005-1010.

93.- Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M, Tal Y, Gibor Y, Meiri H, Cuckle H, Wolf M: First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2007, 197:35-37.

94.- Cetin I, Cozzi V, Pasqualini F, Nebuloni M, Garlanda C, Vago L, Pardi G, Mantovani A: Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006, 194:1347-1353.

95.- Akolekar R1, 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 Aug;29(8):753-60.

96.- Akolekar R1, Etchegaray A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25(3):320-7.

97.- Kuc S. Wortelboer EJ, Van Rijn BB, Franx A, Visser GHA, Shielen CJI. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery doppler ultrasound for first trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey* 2011; 66: 4.

98.- Kleinrouweler C, Wiegerinck M, Ris-Stalpers C, Bossuyt P, van der Post J, von Dadelszen P, Mol B, Pajkt E, for the EBM CON- NECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012;119:778–787.

99.- Akolekar, R., Syngelaki, A., Sarquis, R., Zvanca, M. and Nicolaides, K. H., Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat. Diagn* 2011, 31: 66–74.

100.- Milne F, Redman C, Walker J, 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.

101.- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies *BMJ* 2005; 330:565

102.- Mostello D1, Jen Chang J, Allen J, Luehr L, Shyken J, Leet T. Recurrent preeclampsia: the effect of weight change between pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2010 Sep;116(3):667-72.

103.- S. Thangaratinam et al. / *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 25 (2011) 419–433

104.- Hofmeyr GJ, Atallah ÁN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001059.

105.- Marjan Tabesh, Amin Salehi-Abargouei, Maryam Tabesh, and Ahmad Esmailzadeh. Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013 98:8, 3165-3173.

106.- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.

- 107.- Kupfermink MJ, Fait G, Many A, et al. Low molecular weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. *Hypertension in pregnancy* 2001; 20 (1): 35-44
- 108.- Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. *Obstet Gynecol.* 2004 Aug;104(2):354-61.
- 109.- Manduteanu I, Dragomir E, Voinea M, Capraru M, Simionescu M. Enoxaparin reduces H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced activation of human endothelial cells by a mechanism involving cell adhesion molecules and nuclear transcription factors. *Pharmacology.* 2007;79(3):154-62.
- 110.- Wan MX, Zhang XW, Törkvist L, Thorlacius H. Low molecular weight heparin inhibits tumor necrosis factor alpha-induced leukocyte rolling. *Inflamm Res.* 2001 Dec;50(12):581-4.
- 111.- Coomarasamy A, Papaioannou S, Gee H, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2001;98:861-6.
- 112.- Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105:1177–84.
- 113.- Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Black R, Blincowe J, et al. Assessing the onset of pre-eclampsia in the hospital day unit: summary of the pre-eclampsia guideline (PRECOG II). *BMJ.* 2009; 339:b3129.
- 114.- Anumba DO, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2010; 29:163–79.
- 115.- Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonse GJ, Wolf H. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:495–503.
- 116.- Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, Pape J, Dudenhausen JW, Denk B, Stepan H. 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.
- 117.- Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim KH, Karumanchi SA, Rana S. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23:366-70.
- 118.- Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, Esterlitz JR, Sibai BM, Curet LB. Pregnancy outcomes in healthy nulliparous women who subsequently developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24–28.
- 119.- Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, 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.
- 120.- Langenveld J, Broekhuijsen K, van Baaren GJ, van Pampus MG, van Kaam AH, Groen H, Porath M, Oudijk MA, Bloemenkamp KW, Groot CJ, van Beek E, van Huizen ME, Oosterbaan HP, Willekes C, Wijnen-Duvekot EJ, Franssen MT, Perquin DA, Sporken JM, Woiski MD, Bremer HA, Papatsonis DN, Brons JT, Kaplan M, Nij Bijvanck BW, Mol BW; HYPITAT-II study group. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia between 34 and 37 weeks' gestation (HYPITAT-II): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2011 Jul 7;11:50.
- 121.- Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD003106.

- 122.- Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine . Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation . *AM J Obstet Gynecol* 2011; 205:191.
- 123.- Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRE Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:425.e1-8.
- 124.- What to expect from expectant management in severe preeclampsia at <34 weeks gestation: pregnancy outcomes in developed vs developing countries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 209, Issue 5, November 2013: 400–401.
- 125.- Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, Lim KH, Wenger JB, Thadhani R, Karumanchi SA. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012;125:911–919.
- 126.- Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30: 742-749.
- 127.- Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, 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(1):IX-XIV.
- 128.- P. W. Soothill, C. S. Bobrow, and R. Holmes, "Small for gestational age is not a diagnosis," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 13, no. 4, pp. 225–228, 1999.
- 129.- F. Crispi, E. Llurba, C. Domínguez, P. Martín-Gallán, L. Cabero, and E. Gratacós, "Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late- onset preeclampsia and intrauterine growth restriction," *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, vol. 31, no. 3, pp. 303–309, 2008.
- 130.- Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, Hodges-Savola C. Automated assays for sVEGF R1 and PIGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:40.e1-7.
- 131.- Llurba E., Crispi F, Verlohren S. Update on the Pathophysiological Implications and Clinical Role of Angiogenic Factors in Pregnancy . *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(2):81-92
- 132.- Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010 Aug 25;341:c2207.
- 133.- Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002. 1877–90.
- 134.- Abalos E, Duley L, Steyn DW, Henderson-Smart DJ. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD002252.
- 135.- Flenady V, Koopmans L, Middleton P, Frøen JF, Smith GC, Gibbons K, Coory M, Gordon A, Ellwood D, McIntyre HD, Fretts R, Ezzati M. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;14(9774):1331–1340.
- 136.- Gardosi J, Kady S, McGeown P, et al. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ* 2005; 331:1113–17.
- 137.- Gardosi J, Giddings S, Clifford S, Wood L, Francis A. Association between reduced stillbirth rates in England and regional uptake of accreditation training in customised fetal growth assessment. *BMJ Open*. 2013;14:e003942.

- 138.- You WB, Wolf M, Bailey SC, Pandit AU, Waite KR, Sobel RM, Grobman W. Factors associated with patient understanding of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012 ;31(3):341-9.
- 139.- Poon LC, Syngelaki A, Akolekar R, Lai J, Nicolaides KH. Combined screening for preeclampsia and small for gestational age at 11-13 weeks. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:16-27.
- 140.- Wortelboer, E., Koster, M., Cuckle, H., Stoutenbeek, P., Schielen, P. and Visser, G. (First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset preeclampsia. *BJOG 2010: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 117: 1384–1389.
- 141.- Foidart, J.-M., Munaut, C., Chantraine, F., Akolekar, R. and Nicolaides, K.H. Maternal plasma soluble endoglin at 11–13 weeks' gestation in preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010 35: 680–687.
- 142.- Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8.
- 143.- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15.
- 144.- Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209: 544.e1-12.
- 145.- Gomez O, Martinez JM, Figueras F, Del Rio M, Borobio V, Coll O, 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.
- 146.- Llorba E, Turan O, Kasdaglis T, Harman CR, Baschat AA. Emergence of Late-Onset Placental Dysfunction: Relationship to the Change in Uterine Artery Blood Flow Resistance between the First and Third Trimesters. *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):505-12.
- 147.- Soto E, Romero R, Kusanovic JP, Ogge G, Hussein Y, Yeo L, Hassan SS, Kim CJ, Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 May;25(5):498-507.
- 148.- Lai J, Pinas A, Poon LC, Agathokleous M, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A and free  $\beta$ -human chorionic gonadotrophin at 30–33 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33:164–172.
- 149.- Lai J, Syngelaki A, Poon LC, Nucci M, Nicolaides KH: Maternal serum soluble endoglin at 30–33 weeks in the prediction of preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 149–155.

