

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE
FACULTAD DE MEDICINA**



Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

**ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ELCHE-CREVILLENTE.
FACTORES DE RIESGO Y CRITERIOS PARA EL CRIBADO**



TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:
D^a. María Isabel Conca Rodero

DIRIGIDA POR:
D. Eduardo Cazorla Amorós

San Juan de Alicante, Septiembre 2015

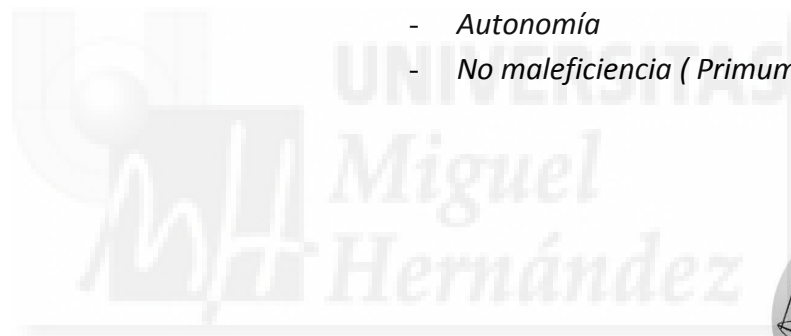




Para que cualquier gestante y sus parejas puedan disfrutar de un embarazo y parto sin complicaciones.

Principios de Deontología Médica:

- *Beneficiencia*
- *Justicia*
- *Autonomía*
- *No maleficiencia (Primum non nocere)*





UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA



Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

**“ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD
ELCHE-CREVILLENTE. FACTORES DE RIESGO Y CRITERIOS PARA EL
CRIBADO”**

TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:

D^a. María Isabel Conca Rodero

DIRIGIDA POR:

D. Eduardo Cazorla Amorós

San Juan de Alicante, 2015





Dr. Ildelfonso Hernández Aguado, Director del Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández

CERTIFICA

Que **M^a Isabel Conca Rodero** ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada **“ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ELCHE-CREVILLENTE. FACTORES DE RIESGO Y CRITERIOS PARA EL CRIBADO”**, cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo en forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo certifico en San Juan de Alicante, a quince de septiembre de dos mil quince

Ildelfonso Hernández Aguado

Director del Departamento





D. Eduardo Cazorla Amorós, como Director de Tesis Doctoral

CERTIFICA

Que el trabajo **“ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ELCHE-CREVILLENTE. FACTORES DE RIESGO Y CRITERIOS PARA EL CRIBADO”** realizado por Maria Isabel Conca Rodero ha sido llevado a cabo bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo firmo para los oportunos efectos en San Juan de Alicante,

Eduardo Cazorla Amorós

Director de Tesis Doctoral





COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA DE LOS HOSPITALES DE
TORREVIEJA Y VINALOPÓ

CERTIFICADO DE ADECUACIÓN DEONTOLÓGICA

José Vicente Tuells Hernández, Presidente de la Comisión de Investigación Conjunta de los Hospitales de Torrevejea y Vinalopó.

CERTIFICA

Que esta Comisión en su reunión de fecha 05 de agosto de 2015; ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado:

“ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELCHE-CREVILLENTE. FACTORES DE RIESGO Y CRIBADO”

Cuya investigador/es principal/es: **M^a Isabel Conca Rodero** (Médico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Vinalopó)

ACUERDA

Que el estudio respeta las normas éticas aplicables.

Que se trata de un estudio no intervencionista, que se llevará a cabo sin que se produzca ningún cambio en la práctica habitual.

Que cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado y recogida de datos, son adecuados.

Por lo tanto el estudio queda **APROBADO**

En Elche (Alicante) a 06 de Agosto de 2015

Fdo.: EL PRESIDENTE

José Vicente Tuells Hernández





COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN CONJUNTA DE LOS HOSPITALES DE
TORREVIEJA Y VINALOPÓ

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Dr. D. Ramón Navarro Gómez; Director Gerente del Hospital Universitario del Vinalopó (Dpto. de Salud 24) visto el Certificado de Adecuación Deontológica de la Comisión de Investigación Conjunta de ambos Centros Sanitarios.

CERTIFICA

Que conoce el proyecto de investigación titulado:

**“ANÁLISIS DE LA PREECLAMPSIA EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELCHE-
CREVILLENTE. FACTORES DE RIESGO Y CRIBADO”**

Cuya investigador/es principal/es: **M^a Isabel Conca Rodero** (Médico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Vinalopó)

Que acepta la realización del mismo en el Centro.

Lo que firmo en Elche (Alicante) a 06 de agosto de 2015

Director Gerente Hospital Universitario del Vinalopó


Dr. D. Ramón Navarro Gómez



HOSPITAL DEL VINALOPÓ
Gerencia



AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, especialmente a Estela y Nacho, por su apoyo y paciencia en mi ausencia.

A Eduardo Cazorla, porque es el mejor referente que podría tener. Sin él este proyecto no hubiera sido posible. Gracias por tu ayuda y confianza, ya que me están permitiendo desarrollarme profesionalmente.

A mis compañeras de hospital, porque compartimos muchas horas juntas, y hemos tenido la suerte de formar un gran equipo.

A María Sempere, por su gran ayuda con el análisis estadístico.





ÍNDICE

ABREVIATURAS	20
LISTA DE TABLAS	22
LISTA DE FIGURAS	24
1. INTRODUCCIÓN	26
1.1 DEFINICIONES	27
1.2 TIPOS DE ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO. CRITERIOS TRADICIONALES 31	
1.3 ACTUALIZACIÓN DE LA ACOG NOVIEMBRE 2013	37
1.4 COMPLICACIONES DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO	39
1.5 MANEJO ANTENATAL	46
2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL	52
2.1. FISIOPATOLOGÍA	53
❖ TEORÍA INMUNOLÓGICA.....	53
❖ DEFICIENTE REMODELACIÓN VASCULAR EN LA INTERFASE MATERNO- PLACENTARIA EN PREECLAMPSIA.....	60
❖ HIPOXIA/REPERFUSIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PLACENTA	61
❖ TEORÍA DE LOS DETRITUS PLACENTARIOS.....	62
❖ ACTIVACIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN.....	62
❖ INTERACCIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN PLACENTARIA Y LA PREDISPOSICIÓN MATERNA.....	64
❖ GENÉTICA Y PREECLAMPSIA.....	64
2.2. RELACIÓN PREECLAMPSIA Y RETRASO DE CRECIMIENTO	65
2.3. MEDIDAS PREVENTIVAS	69
2.4. FACTORES DE RIESGO Y DETECCIÓN PRECOZ	72
❖ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS	74
❖ DOPPLER ARTERIAS UTERINAS.....	79
❖ FACTORES HEMODINÁMICOS MATERNOS	81
❖ FACTORES BIOQUÍMICOS MATERNOS.....	81
❖ TESTS COMBINADOS	84

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS.....	86
4. OBJETIVOS.....	90
4.1 BLOQUE 1: Estudio de Estados Hipertensivos del Embarazo desde el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2014.....	90
❖ OBJETIVO PRINCIPAL:.....	90
❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS:	90
4.2 BLOQUE 2: Descripción del cribado establecido en el Hospital Universitario Vinalopó desde Enero de 2014 a Septiembre 2014.	91
❖ OBJETIVO PRINCIPAL:.....	91
❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS:	91
5. METODOLOGÍA.....	93
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	93
5.2 SUJETOS A ESTUDIO.....	94
5.3 VARIABLES A ESTUDIO.....	99
5.4 RECOGIDA DE DATOS	104
5.5 PLAN DE TRABAJO	111
5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	111
6. RESULTADOS.....	115
BLOQUE 1: ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO ENTRE EL 1 DE ENERO 2011 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2014.	115
❖ OBJETIVO PRINCIPAL:.....	115
Conocer la prevalencia de preeclampsia, según la definición tradicional de preeclampsia, así como según criterios actualizados por la ACOG nov 2013.	115
❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS:	120
OBJETIVO 1: Describir las características de las gestantes con diagnóstico de trastornos hipertensivos.	120
OBJETIVO 2: Determinar la prevalencia de preeclampsia precoz y preeclampsia tardía.	128
OBJETIVO 3. Analizar las complicaciones entre la preeclampsia precoz y la preeclampsia tardía.....	130
OBJETIVO 4: Estudiar la tasa de gestantes hipertensas crónicas que desarrollan preeclampsia sobreañadida.	133

OBJETIVO 5: Analizar el valor de PAPPa como marcador bioquímico para la detección de preeclampsia.....	134
OBJETIVO 6: Confirmar el valor que tiene la hormona BHCG como predictor de preeclampsia.....	137
OBJETIVO 7: Analizar los valores de PAPPa en gestantes con estados hipertensivos en general y con preeclampsia. Determinar los percentiles p3 y p97 en nuestra población.	139
OBJETIVO 8: Describir el estado clínico de las gestantes trasladadas a otros centros a causa de la preeclampsia.	142
OBJETIVO 9: Analizar la influencia de los factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de preeclampsia.....	145
OBJETIVO 10. Determinar un modelo que discrimine a las pacientes con mayor riesgo de preeclampsia.....	152
OBJETIVO 11. Analizar los resultados perinatales de los estados hipertensivos del embarazo.	157
BLOQUE 2: DESCRIPCIÓN DEL CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VINALOPÓ DE ENERO A SEPTIEMBRE 2014.....	161
❖ OBJETIVO PRINCIPAL:	161
Describir las características de las pacientes incluidas en el cribado de preeclampsia en 1º trimestre de gestación desde Enero 2014 a Septiembre 2014.....	161
❖ OBJETIVO SECUNDARIO:	166
OBJETIVO 1: Analizar los resultados del cribado de preeclampsia realizado.....	166
OBJETIVO 2: determinar las diferencias entre el valor de la PAPPa de las pacientes del cribado (sanas) con las pacientes que desarrollan preeclampsia.....	168
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	170
8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES.....	187
9. ASPECTOS ÉTICOS	188
10. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS	189
11. BIBLIOGRAFÍA	190
12.ANEXOS.....	199

ABREVIATURAS

AAS	ácido acetyl salicílico
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACM	Arteria Cerebral Media
AU	Arteria Umbilical
AUt	Arteria Uterina
βhCG	Subunidad β de la gonadotropina coriónica humana
CD	Células Dendríticas
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
CCL	Craneal- Caudal Length o Longitud Cráneo- Nalgas del embrión.
DPPNI	Desprendimiento de Placenta previamente normoinserta
ECA	Enzima Convertidora de la Angiotensina
ECG	Electrocardiograma
EHE	Estados Hipertensivos del Embarazo
FIV	Fecundación in vitro
Flt-1	Receptor de la tirosín kinasa 1
FUR	Fecha de Última Regla
GOT	Aspartato aminotransferasa o ASAT
GPT	Alanina aminotransferasa o ALAT
HTA	Hipertensión arterial
IM	intramuscular
IMC	Índice de masa corporal
IMPT	Inhibidores de metaloproteasas tisulares
IP	Índice de pulsatilidad medio
IR	Índice de resistencia medio
ITU	Infección del Tracto Urinario
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
IV	intravenoso
KIR	Receptor inmunoglobulin killer
LDH	Lactato deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
MNS	Monitorización fetal no estresante
MoM	Múltiplo de la mediana
NK	Natural killer
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NHBPEP	The National High Blood Pressure Education Program
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
OHRP	Oficina de Protección de Investigación Humana
OR	ODDS RATIO

OVF Onda de velocidad de flujo
PA Presión arterial
PAPP-A Proteína plasmática A asociada al embarazo
PCR Reacción en cadena de la polimerasa
PE Preeclampsia
PEG Feto Pequeño para Edad Gestacional
PFE Peso fetal estimado
PIGF Factor de crecimiento placentario
PP13 Proteína placentaria 13
PVC Presión Venosa Central
Ratio P/C Ratio proteínas/ creatinina en orina aislada
RDA Recommended daily allowance
ROC Curvas de rendimiento diagnóstico o Receiver Operating Characteristic
RIC Rango intercuartílico
S Sensibilidad
SEGO Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sEng Endogлина soluble
sFlt-1 Forma soluble de la tirosín kinasa 1
SOP Síndrome de Ovario Poliquístico
SOMANZ Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zeland
TAC Tomografía Axial Computerizada
TAD Tensión arterial diastólica
TAS Tensión arterial sistólica
TFP Tasa de falsos positivos
TGF- β Factor de crecimiento transformante β
THE Trastornos hipertensos del embarazo
TNF α Factor de necrosis tumoral alfa
TRA Técnicas de Reproducción Asistida
UCI Unidad de Cuidados Intensivos
VEGF Factor de crecimiento endotelial vascular
VO vía oral
VPN Valor predictivo negativo
VPN Valor predictivo positivo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Definiciones de los estados hipertensivos del embarazo según la ISSHP.	29
Tabla 2. Diagnóstico de Preeclampsia atípica. Sibai 2009.	35
Tabla 3. Signos, síntomas y compatibles con preeclampsia.	36
Tabla 4. Clasificación de la hipertensión según criterios ACOG Nov 2013	38
Tabla 5. Complicaciones de la preeclampsia.....	39
Tabla 6. Criterios analíticos del diagnóstico de Síndrome de HELLP.....	43
Tabla 7. Complicaciones del Síndrome de HELLP.....	44
Tabla 8. Diagnóstico diferencial Síndrome HELLP. Sibai 2009.	45
Tabla 9. SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.....	58
Tabla 10. POBLACIONES CELULARES QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE.....	59
Tabla 11. Otros mecanismos inmunológicos	59
Tabla 12. ACTIVACIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN.....	63
Tabla 13. Principales genes candidatos estudiados en la PE (Modificado de Williams PJ y cols)65	65
Tabla 14. Diferencias entre Preeclampsia precoz y tardío.....	68
Tabla 15. Métodos propuestos para la prevención de preeclampsia.....	69
Tabla 16. Factores de riesgo asociados a preeclampsia.....	73
Tabla 17. Riesgo de desarrollar preeclampsia.....	76
Tabla 18. Partos en el Hospital Vinalopó 2011- 2014	98
Tabla 19. Prevalencia de Estados Hipertensivos en Hospital Vinalopó de 2011 a 2014.....	115
Tabla 20. Prevalencia de la preeclampsia según criterios tradicionales.....	116
Tabla 21. Prevalencia de preeclampsia según criterios actualizados.	116
Tabla 22. Clasificación de los EHE según criterios tradicionales y actualizados por la ACOG Nov 2013.....	117
Tabla 23. Descriptivos maternos.....	121
Tabla 24. Antecedentes maternos de interés.	122
Tabla 25. Datos de la gestación y complicaciones.	123
Tabla 26. Datos del parto.	124
Tabla 27. Variables numéricas.	126
Tabla 28. Distribución de la edad en percentiles.	127
Tabla 29. Prevalencia preeclampsia precoz según criterios tradicionales.....	128
Tabla 30. Prevalencia preeclampsia tardía según criterios tradicionales.	128
Tabla 31. Prevalencia preeclampsia precoz según criterio actualizado.....	128
Tabla 32. Prevalencia preeclampsia tardía según criterio actualizado.	129
Tabla 33. Complicaciones PE precoz vs PE tardía según definición tradicional de PE.	131
Tabla 34. Complicaciones PE precoz vs PE tardía según definición actualizada de PE.	132
Tabla 35. Hipertensas que desarrollan PE sobreañadida.....	133
Tabla 36. p3 y p97 de la PAPPa en mU/ ml.....	139
Tabla 37. T-Student para comparar valor medio de la PAPPa por grupos, según criterio tradicional.	139

Tabla 38.T-Student para comparar valor medio de la PAPPa por grupos, según criterio actualizado.	140
Tabla 39. Traslados de preeclampsias a otros centros.	142
Tabla 40. Gestación y parto de los traslados.	143
Tabla 41.Catalogación de los traslados en EHE.....	144
Tabla 42. Variables numéricas de los traslados.	144
Tabla 43. Estudio bivariado comparando factor de riesgo epidemiológicos entre PE vs hipertensas sin PE. Criterio tradicional.	145
Tabla 44.Estudio bivariado comparando factor de riesgo epidemiológicos entre PE vs hipertensas sin PE. Criterio actualizado.	147
Tabla 45.T-Student con criterios actualizados y factores de riesgo. Variables numéricas.	147
Tabla 46.Asociación obesidad y EHE.	148
Tabla 47.Asociación diabetes y EHE.	149
Tabla 48.Asociación PE previa en multíparas con resultado PE.....	150
Tabla 49.Regresión logística binaria. Odds ratio para etnia, diabetes y PAPPa.	152
Tabla 50. Regresión logística binaria con criterio actualizado. Odds ratio para paridad y edad.	154
Tabla 51. Estudio bivariado variable dependiente según criterio tradicional con variables: complicaciones maternas, parto y resultados perinatales.	157
Tabla 52. Estudio bivariado según criterio actualizado con variables: complicaciones maternas, parto y resultados perinatales.	158
Tabla 53. Prueba T-student variable dependiente con resultados perinatales.	160
Tabla 54.Características epidemiológicas de los cribados de Enero a Septiembre de 2014. ..	162
Tabla 55. Datos del parto en cribados de preeclampsia.....	164
Tabla 56. Variables numéricas del cribado de PE.....	165
Tabla 57. Percentiles de PAPPa, BHCG y arteria uterina en los cribados de preeclampsia.....	165
Tabla 58. Relación entre el resultado del cribado y la preeclampsia.....	166
Tabla 59. Regresión logística de análisis de la relación entre variables y riesgo de PE.	167
Tabla 60. Prueba T-student para comparación de medias de la PAPPa en sanas vs PE.....	168
Tabla 61. Comparación de prevalencias de EHE con otros estudios.	171

LISTA DE FIGURAS

Ilustración 1. Membranas ovulares.....	54
Ilustración 2. Índice de masa corporal	75
Ilustración 3. Riesgo recurrencia de preeclampsia. Barton. Obstet Gynecol 2008.....	77
Ilustración 4. Departamento de Salud Elche- Crevillente	97
Ilustración 5. Identificación arteria uterina via transabdominal. Nicolaides.	109
Ilustración 6. Onda de velocidad de flujo de arteria uterina.	110
Ilustración 7. Índice pulsatilidad A. Ut 11-14 sem.....	110
Ilustración 8. Índice resistencia Arteria Uterina 11-14 semanas.	111
Ilustración 9. Distribución de Estados Hipertensivos por años.....	116
Ilustración 10. EHE según criterios tradicionales.	118
Ilustración 11. EHE según criterios actualizados.....	118
Ilustración 12. Comparación criterio tradicional y actualizado.	118
Ilustración 13. Tabla de frecuencias: Edad.....	126
Ilustración 14. Comparación preeclampsia precoz y tardía según criterios diagnósticos.	129
Ilustración 15. Curva ROC de la PAPPa como detección de PE. Tradicional.	134
Ilustración 16. Curva ROC de la PAPPa para PE. Criterio actualizado.....	135
Ilustración 17. Intervalos de Confianza valores PAPPa en hipertensas vs preeclampsias.....	140
Ilustración 18. Influencia de la etnia en los EHE.	146
Ilustración 19. Edad madre en PE vs hipertensas sin PE.....	148
Ilustración 20. Gráfico de sectores influencia PE previa.	151
Ilustración 21. Curva ROC Modelo A.	153
Ilustración 22. Curva ROC Modelo B predictivo de PE.....	155
Ilustración 23. Inicio de parto en PE vs hipertensas sin PE.	159
Ilustración 24. Resultado cribado preeclampsia.....	166
Ilustración 25. Modelo temporal de inicio de PE. Nicolaides 2014.	181

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIONES

1.2. TIPOS DE HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO. CRITERIOS TRADICIONALES

1.3. ACTUALIZACIÓN ACOG 2013

1.4. COMPLICACIONES DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS

1.5. MANEJO ANTENATAL

1 INTRODUCCIÓN

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son una de las principales complicaciones obstétricas y de mayor repercusión en la salud materno-fetal. Los estados hipertensivos del embarazo suponen uno de los motivos de consulta más importantes en las unidades de riesgo y una considerable inversión de recursos.

Los estados hipertensivos del embarazo son la segunda causa, después del embolismo, de mortalidad materna en los Estados Unidos, siendo responsable de al menos, un 15 % de estas muertes.

Los trastornos hipertensivos suceden entre un 6 - 8 % de los embarazos y están asociados a un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, siendo responsable del 10 % de los mortinatos y del 15 % de los nacidos pretérminos. ^(1, 2)

En las últimas dos décadas la incidencia de preeclampsia se ha incrementado un 25 %.

Por ello, es importante conocer y diferenciar las dos entidades principales que se engloban dentro del ente conocido como Estado Hipertensivo del Embarazo: la preeclampsia y la hipertensión gestacional. Los EHE hacen referencia a la hipertensión que se inicia o diagnostica durante la gestación en una paciente previamente normotensa. Sin embargo, la diferenciación de ambas entidades es esencial, ya que la preeclampsia es una enfermedad grave con importantes repercusiones perinatales, mientras que la hipertensión gestacional presenta una hipertensión normalmente leve con resultados perinatales similares a la población de gestantes normales.

La presencia de hipertensión en el embarazo a menudo genera confusiones en su diagnóstico debido a múltiples terminologías y criterios poco claros.

Aunque nuestro conocimiento de la preeclampsia ha aumentado, los criterios utilizados para identificarla han sido sujeto de confusión y controversia. Esta confusión refleja el hecho de que la preeclampsia es un síndrome, y los intentos de definirla se han basado en marcadores seleccionados arbitrariamente más que en los importantes cambios en la fisiopatología.

En este texto se explica con detalle los criterios diagnósticos de cada una de las categorías de hipertensión en la gestación, que son imprescindibles para comprender el pronóstico y decidir el manejo adecuado de cada una de las categorías.

Por otra parte, la capacidad de predecir qué pacientes tienen riesgo de preeclampsia es de gran valor, pues permite identificar a las mujeres que requieren mayor vigilancia y realizar una derivación a tiempo para su tratamiento si aparecen signos o síntomas.

1.1 DEFINICIONES

Los criterios diagnósticos se estandarizaron gracias al consenso alcanzado en las reuniones de las sociedades internacionales sobre la hipertensión en la gestación en el año 2000.

Sin embargo, la clasificación de los estados hipertensivos en el embarazo y las definiciones diagnósticas de cada categoría hipertensiva, ha sido y sigue siendo confusa para médicos e investigadores. Un mismo término, como el de “hipertensión inducida por el embarazo” se utiliza para referirse a diferentes alteraciones por varios autores. Algunos de los organismos que se han dedicado al estudio de la hipertensión en el embarazo incluyen:

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).
- Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP).
- Canadian Hypertension Society.
- En Estados Unidos, “ The National Heart, Lung and Blood Institute” con la colaboración de “The National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD), crearon conjuntamente un grupo de trabajo para el estudio de la hipertensión en el embarazo (Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy). Este grupo toma como referencia y complementa al Programa de Educación Nacional de Hipertensión (“The National High Blood Pressure Education Program” (NHBPEP)
- International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP).

En 1972, el comité del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetricians and Gynecologists) definió los estados hipertensivos.

En 1990, el Grupo de Trabajo sobre la hipertensión arterial en el embarazo revisó la terminología de los estados hipertensivos y apenas modificó la versión de 1972, ya que, la clasificación que establecieron era sencilla y ampliamente utilizada. Además, gran parte de los datos conocidos acerca de la prevalencia de la preeclampsia y sus consecuencias, se basaba en datos generados con la clasificación inicial de 1972.

En el año 2000, diversos grupos, incluyendo el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad Australiana para el estudio de la hipertensión en el embarazo y la Sociedad Canadiense de hipertensión, publicaron esquemas de clasificación y criterios diagnósticos que diferían los unos de los otros. ^(3,4)

Todos los grupos recomendaban:

- Eliminar el edema como criterio diagnóstico,
- Abandonar el concepto del incremento de las cifras de tensión arterial sistólica en 30 mmHg e incremento de la tensión arterial diastólica en 15 mmHg para establecer el diagnóstico.

Había diferencias en la designación del sonido de Korotkoff para determinar la presión diastólica: Korotkoff fase IV (atenuación) o Korotkoff fase V (desaparición). Posteriormente se determinó como válido el sonido Korotkoff fase V.

La sociedad australiana, definió el diagnóstico de preeclampsia de la siguiente manera:

- Hipertensión de novo después de la semana 20 de gestación y la aparición de uno o más de los siguientes:
 - Proteinuria (≥ 300 mg/ día o índice proteína/ creatinina ≥ 30 mg/mmol)
 - Insuficiencia renal (creatinina $\geq 0,09$ mmol/L u oliguria)
 - Enfermedad hepática (elevación de transaminasas y/o dolor abdominal en cuadrante superior derecho o epigástrico)
 - Síntomas neurológicos: convulsiones (Eclampsia), clonus con hiperreflexia, cefalea intensa con hiperreflexia, alteraciones visuales persistentes (escotomas).
 - Alteraciones hematológicas: trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada, hemólisis.
 - Retraso de crecimiento intrauterino.

Otro requisito era la normalización de las cifras de tensión arterial dentro de los primeros 3 meses postparto.

Sin embargo, posteriormente, restringieron la definición de preeclampsia a hipertensión de aparición posterior a la semana 20 de gestación con proteinuria adecuadamente documentada. De tal forma que, la definición fuera menos sensible, pero más específica, asegurando de este modo el reclutamiento de verdaderas preeclampsias en los estudios científicos.

En la siguiente tabla se muestran los criterios de diagnósticos según el *American College of Obstetricians and Gynecologists* y de la *Internacional Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)* establecidos en el año 2000. (Tabla 1)

La ISSHP dividió la hipertensión en la gestación de la siguiente forma:

- Hipertensión crónica (esencial o secundaria)
- Hipertensión gestacional

- Preeclampsia- eclampsia
- Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida

El diagnóstico de preeclampsia (PE) se establece si una mujer previamente normotensa presenta en dos ocasiones (separadas por lo menos 4 horas) una tensión arterial (TA) diastólica igual o mayor a 90 mmHg y proteinuria mayor a 300 mg/L en 24 horas o en su defecto, 2+ de proteínas en tira reactiva de orina en dos mediciones repetidas (con 4 horas de diferencia).

La presencia de proteinuria es el signo diferencial entre ambas entidades: preeclampsia e hipertensión gestacional.

Aproximadamente, sólo el 20% de las pacientes que consultan por hipertensión presentará criterios de preeclampsia, mientras que el resto serán clasificadas como hipertensión gestacional.

Tabla 1. Definiciones de los estados hipertensivos del embarazo según la ISSHP.

Hipertensión gestacional (HG)	TA > 140 mmHg después de la semana 20 de gestación en 2 ocasiones separadas al menos 4 horas, en mujer previamente normotensa; y proteinuria en orina de 24 h inferior a 300 mg/L.
Preeclampsia leve	Criterios de HG y proteinuria > 300 mg/L en 24 h o en su defecto, 2 + de proteínas en tira reactiva de orina en dos mediciones repetidas (con 4 horas de diferencia).
Preeclampsia grave	Preeclampsia con uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • TA \geq 160/110 mmHg • Proteinuria > 5 gr/24 h • Plaquetas < 100.000 /L • Transaminasas elevadas • Hemólisis • Dolor epigástrico • Clínica neurológica: cefalea, fotopsias.
Eclampsia	Aparición de convulsiones o coma en una paciente con criterios de Hipertensión Inducida por la gestación.

La ISSHP estableció el modo correcto de medir de tensión arterial:

- La mujer embarazada debe permanecer sentada, con los pies en alto, durante 2-3 minutos.
- Debe utilizarse un manguito adecuado: manguito estándar si el brazo tiene una circunferencia de 33 cm o menos, o manguito grande para brazos de mayor circunferencia. El manguito debe rodear en círculo al menos el 80 % del brazo.
- La presión sistólica debe ser determinada en la arteria braquial y el manguito debe tener una presión que supere en 20 mmHg su nivel.
- El manguito debe ser desinflado lentamente, a un ritmo de 2 mmHg por segundo aproximadamente.
- La presión arterial debe ser valorada con un manómetro de mercurio.
- Para la presión diastólica se considerará el 5º ruido de Korotkoff (desaparición). Únicamente se considerará el 4º ruido de Korotkoff si el 5º ruido es ausente.
- La presión arterial debe medirse en ambos brazos en la primera visita antenatal, y si existen diferencias entre ambos, se considerará el brazo derecho. En este caso, se remitirá a la paciente a un experto para estudio si la diferencia es significativa.

Poco después, en el año 2003, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), con la participación del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) publicaron el consenso tomado por el Grupo de Trabajo para el estudio de la Hipertensión durante la gestación (Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy).^(5,6)

Sobre estas guías se basa el Hospital Clínico de Barcelona y se ha basado el actual estudio.

Por tanto, las definiciones en las que nos hemos basado en nuestro estudio son las siguientes:

Hipertensión arterial (HTA): Se define como hipertensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, en dos tomas separadas al menos 4 horas y no más de 7 días tras 10 minutos de reposo con la gestante sentada, los pies apoyados y el brazo a la altura del corazón.

La presión diastólica se determina con la desaparición de sonido de Korotkoff (fase V).

Proteinuria: Proteinuria es la presencia de > 300 mg (0,3 gr) de proteínas en orina de 24 horas y/o $\geq 2+$ proteínas en tira reactiva en dos ocasiones y en ausencia de infección

urinaria confirmada por urinocultivo. El diagnóstico estándar debe basarse en la determinación cuantitativa en orina de 24 horas ⁽⁷⁾.

1.2 TIPOS DE ESTADOS HIPERTENSIVOS EN EL EMBARAZO. CRITERIOS TRADICIONALES

Los Estados Hipertensivos del embarazo se clasifican según los criterios considerados tradicionales en la práctica clínica:

- **Hipertensión Crónica**
- **Hipertensión Gestacional**
- **Preeclampsia – eclampsia. Se distingue entre preeclampsia leve y grave.**
- **Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica**
- **Preeclampsia atípica (Sibai, 2009).**^(8,9)

La clasificación de los estados hipertensivos tiene implicaciones clínicas.

El espectro clínico de la preeclampsia abarca desde las formas leves hasta las severas. En la mayoría de casos, la progresión es lenta, y la alteración no progresa más allá de la preeclampsia leve. Sin embargo, en otros casos, la enfermedad progresa más rápidamente, cambiando desde las formas leves hasta las severas en pocos días o semanas. En los casos más serios la progresión puede ser fulminante, con una progresión de las formas leves hacia las severas o eclampsia en unos días o incluso horas.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA: Hipertensión que está presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.

La hipertensión crónica puede no haber sido diagnosticada antes del embarazo.

También se considera hipertensión crónica a aquella paciente cuyas cifras de tensión arterial no se normalizan tras 12 semanas desde el parto. Por tanto, el diagnóstico de hipertensión crónica puede ser retrospectivo

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR LA GESTACIÓN: Hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación. Se subdivide en:

- *Hipertensión gestacional:* proteinuria negativa.
- Preeclampsia: proteinuria positiva.

La HIPERTENSIÓN GESTACIONAL es la hipertensión de novo que aparece en la segunda mitad del embarazo (por encima de la semana 20) y se distingue de la preeclampsia por la ausencia de proteinuria. Su curso es benigno y las cifras de tensión arterial se normalizan después del parto, momento en el cual el diagnóstico de hipertensión gestacional se cambia a hipertensión transitoria del embarazo.

Las gestantes con hipertensión gestacional necesitan un control estrecho, ya que un 25-50 % de ellas experimentarán una progresión hacia preeclampsia (nivel evidencia A)

La hipertensión gestacional incluye a las mujeres con el síndrome preeclampsia que todavía no han desarrollado proteinuria, así como a las mujeres que no tienen el síndrome preeclampsia.

La PREECLAMPSIA, es un síndrome específico del embarazo que ocurre en la segunda mitad del embarazo. Se define como la hipertensión de novo (hipertensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg) acompañado de proteinuria de nueva aparición, definida como ya se ha comentado, por la existencia de ≥ 300 mg en 24 horas.

Las definiciones anteriores incluían la existencia de edema. Sin embargo, este signo no es específico de la preeclampsia, ya que puede aparecer en gestaciones normoevolutivas durante los últimos meses de embarazo. Gran parte de las pacientes con preeclampsia severa y cerca del 30 % de las pacientes con eclampsia no presentan edema.

Del mismo modo, los anteriores criterios incluían un incremento de 30 mmHg en la presión sistólica y/o un incremento de 15 mmHg en la presión diastólica. Este criterio también ha sido eliminado ya que es muy inespecífico y la evidencia muestra que las mujeres con este incremento de tensión arterial no es probable que tengan resultados adversos. Sin embargo, la opinión clínica colectiva es que estas mujeres deben estar bajo vigilancia, especialmente si tiene proteinuria e hiperuricemia (ácido úrico ≥ 6 mg/dl).

La preeclampsia siempre entraña un riesgo potencial para la madre y su hijo.

La proteinuria puede ser una manifestación tardía de la preeclampsia.

Por ello, la NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program) advirtió ya en el año 2003 que, los clínicos debíamos estar alerta antes las gestantes con hipertensión arterial de novo acompañada con cefalea, dolor abdominal o alteraciones en los parámetros analíticos, especialmente en caso de plaquetopenia y elevación de enzimas hepáticas, y que era prudente tratar a estas pacientes como si tuvieran preeclampsia.

Sin embargo, el diagnóstico de preeclampsia se establece si existe hipertensión + proteinuria > 300 mg/ 24 horas. Deben coexistir ambos criterios.

PREECLAMPSIA SOBREAÑADIDA A HIPERTENSIÓN CRÓNICA: Abarca a las gestantes con empeoramiento brusco de la hipertensión y/o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con hipertensión crónica y/o proteinuria previa.

El diagnóstico de preeclampsia sobreañadida es altamente probable con los siguientes hallazgos:

- En gestantes con hipertensión sin proteinuria antes de la semana 20 de gestación en las cuales aparece proteinuria, definida por la excreción urinaria de $\geq 0,3$ gr de proteínas en una muestra de orina de 24 horas.
- En gestantes con hipertensión y proteinuria antes de la semana 20 de gestación y:
 - Incremento brusco de proteinuria
 - Incremento brusco de las cifras de tensión arterial si previamente las cifras de tensión arterial estaban bien controladas
 - Trombocitopenia (contaje plaquetario < 100.000 plaquetas / mm^3)
 - Incremento de enzimas hepáticas: alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa.

Las mujeres con hipertensión crónica tienen un riesgo incrementado de desarrollar preeclampsia sobreañadida (riesgo del 25 %), parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca congestiva.

También las complicaciones maternas y fetales son peores en las gestantes con hipertensión crónica y preeclampsia sobreañadida que con preeclampsia de novo.

Se desconoce si el tratamiento de la hipertensión crónica tiene un efecto en el riesgo incrementado de este grupo a desarrollar preeclampsia y sus complicaciones.

Hay que tener clara la distinción entre hipertensión crónica y preeclampsia. Ambas situaciones se caracterizan por un incremento en las cifras de tensión arterial. Sin embargo, en la preeclampsia, la hipertensión no es que sea únicamente de nueva aparición, sino que, marca un síndrome sistémico subyacente. De hecho, son pocos los efectos adversos de la preeclampsia derivados de las cifras elevadas de la tensión arterial. Es probable que, los cambios patológicos y fisiopatológicos en la hipertensión crónica y en la preeclampsia sean diferentes. Además, las consecuencias de ambos también son diferentes.

La preeclampsia supone un riesgo agudo para madre e hijo.

La hipertensión crónica incrementa el riesgo de retraso de crecimiento, pero su efecto principal en la morbilidad y mortalidad es secundario al riesgo incrementado que tienen estas pacientes de desarrollar preeclampsia sobreañadida.

La hipertensión crónica es una causa bien establecida de morbilidad y mortalidad cardiovascular, pero no está claro todavía si la preeclampsia sola es causa de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

TIPOS DE PREECLAMPSIA

PREECLAMPSIA LEVE: presencia de hipertensión y proteinuria sin ningún criterio de gravedad.

Significa entonces que la preeclampsia leve es un diagnóstico de exclusión.

PREECLAMPSIA GRAVE: la aparición de uno o más de los siguientes criterios establece el diagnóstico de preeclampsia grave:

- Hipertensión severa: Cifras de tensión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o cifras de tensión arterial diastólica ≥ 110 mmHg en dos ocasiones separadas por 6 horas con la paciente en reposo. O cifras de TAS > 180 mmHg y/o TAD > 120 mmHg en dos ocasiones separadas por 30 minutos.
- 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 náuseas y/o vómitos.
- Proteinuria ≥ 2 gramos en orina de 24 horas (2 + ó 3 + en examen cualitativo). La proteinuria debe aparecer por primera vez durante la gestación y desaparecer tras el parto.
- Oliguria: menos de 500 ml en 24 horas o menos de 100 ml cada 3 horas y/o insuficiencia renal (creatinina $> 1,2$ mg/dl y/o urea > 40 mg/dl)
- Edema de pulmón o cianosis.
- Elevación de enzimas hepáticas (GOT y/o GPT > 62 UI/L)
- Trombocitopenia (menos de $100.000/\text{mm}^3$). Refleja la existencia de anemia hemolítica microangiopática.
- Hemólisis (LDH > 600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o haptoglobina $> 0,3$ g/L).
- Presencia de crecimiento intrauterino restringido.

A medida que se incrementa la certeza diagnóstica de la preeclampsia, las medidas terapéuticas y la consideración del momento del parto, también se deben incrementar.

PREECLAMPSIA ATÍPICA:

En el año 2009, Sibai estableció el diagnóstico de Preeclampsia atípica. Este concepto parte de la evidencia de que existen gestantes que no cumplen los criterios estrictos de preeclampsia.

La mayoría de gestantes tienen la presentación clásica de preeclampsia (hipertensión + proteinuria) con más de 20 semanas de gestación y/o menos de 48 horas después del parto. Sin embargo, algunas pacientes experimentarán preeclampsia sin \geq de 1 criterio clásico y/o fuera de los periodos de tiempo establecidos.

Los casos atípicos son aquellos que tienen lugar antes de la semana 20 de gestación o > 48 horas tras el parto y que tienen alguno de los signos y síntomas de preeclampsia sin hipertensión o sin proteinuria.

Tradicionalmente, la proteinuria ha sido considerada la marca para el diagnóstico de preeclampsia porque normalmente aparece después de la hipertensión y es la manifestación de la afectación del endotelio glomerular y tubular. Sin embargo, Sibai considera que esta alteración puede ser variable en relación a la hipertensión y/o afectación en otros órganos. Por tanto, consideró que la proteinuria no debía ser imperativa.

Tabla 2. Diagnóstico de Preeclampsia atípica. Sibai 2009.

Hipertensión gestacional + uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Síntomas de preeclampsia• Hemólisis• Plaquetopenia (< 100.000 /mm³)• Elevación de enzimas hepáticos (2 veces su límite superior de normalidad para GOT o GPT)
Proteinuria gestacional + uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Síntomas de preeclampsia• Hemólisis• Plaquetopenia• Elevación de enzimas hepáticos
Signos y síntomas precoces de preeclampsia-eclampsia < 20 semanas de gestación
Signos y síntomas tardíos de preeclampsia- eclampsia > 48 horas postparto

Tabla 3. Signos, síntomas y compatibles con preeclampsia.

Signos y síntomas: <ul style="list-style-type: none">• Dolor abdominal en cuadrante superior derecho• Dolor epigástrico• Dolor torácico retroesternal• Náuseas y vómitos• Dificultad respiratoria – disnea/ insuficiencia cardiaca congestiva• Cefalea (sin respuesta a los analgésicos)• Cambios visuales• Alteración del estado mental• Sangrado de mucosas• Ictericia
Tests de laboratorio: <ul style="list-style-type: none">• Proteinuria persistente ($\geq 300\text{mg}/24\text{ h}$)• Plaquetopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$)• Aumento de enzimas hepáticas (aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa) x 2 su valor límite normal• Aumento de creatinina sérica ($> 1,2\text{ mg/dl}$)• Aumento de lactato deshidrogenasa ≥ 2 veces su valor límite normal

Sibai. *Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009.*

SÍNDROME DE HELLP: El síndrome de HELLP es una variante de la preeclampsia grave que se diagnostica si aparece hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia:

- H: Hemólisis → se refleja en el aumento de LDH
- EL: Elevated Liver enzymes
- LP: Low Platelets → plaquetopenia por hemólisis microangiopática

El síndrome se considera incompleto cuando falte alguno de los tres criterios.

ECLAMPSIA: La eclampsia es la aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas y sin patología neurológica o alteraciones vasculares cerebrales conocidas. La eclampsia se puede presentar durante el embarazo, parto o puerperio. En un tercio de los casos durante las primeras 48 horas del postparto inmediato.

1.3 ACTUALIZACIÓN DE LA ACOG NOVIEMBRE 2013

Posteriormente, en el año 2013, the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) creó un grupo especial de estudio de la hipertensión en el embarazo (The Task Force on Hypertension in Pregnancy) en el cual participaron 17 clínicos- científicos del campo de la Obstetricia, Medicina materno-fetal, hipertensión, medicina interna, nefrología, anestesiología, fisiología y medicina legal ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Este Grupo clasifica la hipertensión durante el embarazo en 4 grupos:

1. **Preeclampsia- eclampsia**
2. **Hipertensión crónica (de cualquier causa, primaria o secundaria)**
3. **Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida**
4. **Hipertensión gestacional**

La definición clásica de preeclampsia ha sido cuestionada y modificada por el Grupo de Trabajo de la ACOG. La ACOG mantiene la definición previa de preeclampsia descrita en la página 20-21, pero introduce una serie de matices.

Las modificaciones que introduce son las siguientes:

- ❖ La proteinuria se elimina como un criterio requerido para el diagnóstico. En ausencia de proteinuria, la preeclampsia es diagnosticada si aparece hipertensión asociada con:
 - Plaquetopenia menor de 100.000/mm³.
 - Alteración de la función hepática: elevación de los niveles sanguíneos de transaminasas hepáticas al doble de su concentración normal
 - Insuficiencia renal de nueva aparición: elevación del nivel sérico de creatinina > 1,1 mg/dl o doblaje de su nivel normal en ausencia de otra enfermedad renal
 - Edema pulmonar
 - Síntomas visuales o cerebrales de nueva aparición
- ❖ Elimina la distinción entre preeclampsia leve y severa. Su forma severa se define por la presencia de signos de severidad.

HIPERTENSIÓN GESTACIONAL: Se caracteriza por la elevación de los valores de presión arterial después de la semana 20 de gestación o en las primeras 24 horas posparto, en ausencia de proteinuria o de hallazgos analíticos arriba mencionados (elevación de enzimas hepáticos, plaquetopenia o aumento de creatinina) y en ausencia de síntomas.

La normalización de las cifras de tensión arterial se produce dentro de los primeros 10 días postparto. Si no se normaliza, se pasaría al diagnóstico de hipertensión crónica.

La hipertensión gestacional tiene, como ya se ha comentado, poca repercusión en la morbilidad y mortalidad materna o perinatal cuando aparece por encima de la semana 37. Sin embargo, alrededor de un 40 % de las pacientes con diagnóstico de hipertensión gestacional pretérmino, desarrollaran una preeclampsia, o signos de severidad. Además, estos embarazos pueden desembocar en retraso de crecimiento intrauterino o desprendimiento de placenta.

Las gestantes con signos de severidad en el contexto de hipertensión gestacional tienen riesgo de desarrollar resultados adversos maternos y fetales. Por tanto, el manejo de estas pacientes debe ser similar al de las gestantes con preeclampsia y rasgos de severidad.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA: Es la hipertensión diagnosticada previa la gestación a antes de las 20 semanas de gestación.

HIPERTENSIÓN CRÓNICA CON PREECLAMPSIA SOBREAÑADIDA: Es la hipertensión crónica asociada con preeclampsia.

Tabla 4. Clasificación de la hipertensión según criterios ACOG Nov 2013

Presión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Valores de presión sistólica \geq a 140 mmHg o presión arterial diastólica \geq 90 mmHg en 2 ocasiones separadas al menos 4 horas por encima de la semana 20 de gestación en una mujer previamente normotensa • En casos de valores de presión arterial sistólica \geq 160 mmHg o presión arterial diastólica \geq 110 mmHg, la hipertensión puede ser confirmada en un intervalo inferior de tiempo (minutos) para facilitar la terapia antihipertensiva a tiempo.
+	
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> • \geq 300 mg en orina de 24 h. (o esta cantidad extrapolada una muestra aislada) o • Índice proteína/ creatinina \geq 0,3 mg/dl. • Labstix 1+ (usado sólo si otros métodos cuantitativos no están disponibles)
En ausencia de proteinuria, hipertensión de novo con nueva aparición de cualquiera de los siguientes:	
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Contaje plaquetario $<$ 100.000/microlitro
Insuficiencia renal	<ul style="list-style-type: none"> • Concentraciones de creatinina sérica $>$ 1,2 mg/dl o el doble de su valor establecido como normal en ausencia de otra enfermedad renal
Alteración hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Elevación de transaminasas hepáticas al doble de su concentración normal
Edema pulmonar	
Síntomas visuales o cerebrales	

1.4 COMPLICACIONES DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

La preeclampsia es una patología potencialmente muy grave que puede progresar de forma brusca a un deterioro de la madre y del feto.

Las complicaciones más frecuentes se citan en la siguiente tabla ^(13,14).

Tabla 5. Complicaciones de la preeclampsia.

COMPLICACIONES MATERNAS	
<p>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eclampsia • Hemorragia cerebral • Edema cerebral • Ceguera cortical, edema de retina • Ictus <p>RENALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necrosis cortical o tubular • Insuficiencia renal aguda <p>RESPIRATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema agudo de pulmón/ aspiración pulmonar • Edema laríngeo <p>Muerte Riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo</p>	<p>PLACENTA</p> <ul style="list-style-type: none"> • Desprendimiento de placenta <p>HEPÁTICAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de HELLP • Hematoma hepático • Ictericia • Rotura hepática <p>COAGULACIÓN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatía intravascular diseminada (CID) • Hemólisis microangiopática
COMPLICACIONES NEONATALES	
<ul style="list-style-type: none"> • Prematuridad • Retraso de crecimiento intrauterino • Hipoxia-complicaciones neurológicas • Muerte perinatal 	<p>14-67 %</p> <p>10-25 %</p> <p><1%</p> <p>1-2 %</p>

Cuando se diagnostica preeclampsia grave, la gestante debe permanecer ingresada, hasta la finalización de la gestación, en una unidad que permita la vigilancia intensiva tanto de la madre como del feto.

El tratamiento adecuado e intensivo de la preeclampsia grave evita en gran parte la aparición de complicaciones graves. A pesar de ello, un porcentaje pequeño de pacientes pueden desarrollar alguna de estas complicaciones.

Las complicaciones más prevalentes y que comportan un mayor riesgo vital materno son la Eclampsia, el Síndrome de HELLP, Edema Agudo de Pulmón y el Fracaso Renal Agudo.

ECLAMPSIA

Se trata de un cuadro convulsivo en el curso de la preeclampsia. Su origen parece deberse a una vasoconstricción severa a nivel cerebral y su manifestación es difícilmente distinguible de un ataque de gran mal. La causa exacta de las convulsiones en mujeres con preeclampsia no se conoce. Se han postulado diferentes teorías. El exceso de regulación cerebral en respuesta a la hipertensión arterial provoca el vasoespasmo de las arterias cerebrales, con la consiguiente hipoperfusión cerebral, isquemia localizada/infarto y edema citotóxico (intracelular). La pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral en respuesta a la alta presión sistémica (es decir, la encefalopatía hipertensiva) se traduce en hiperperfusión, daño endotelial y edema vasogénico (extracelular).

La frecuencia de la eclampsia ha disminuido progresivamente con los años, en relación directa con la mejora de los cuidados pre y postnatales, siendo un buen marcador de calidad asistencial.

Su incidencia es de alrededor de 1/2.000-3.500 embarazos. Ocurre en el 2-3% de las preeclampsias graves y en aproximadamente el 0,6% de las preeclampsias leves.

Su forma de presentación será en la mayoría de los casos anteparto (38-53%) y hasta un 12% de los casos su aparición será más allá de 48 horas posparto. En un 18-36 % se produce intraparto y entre un 11-44 % postparto.

Su mortalidad se ha estimado alrededor del 1,8%. En países en desarrollo la mortalidad materna puede alcanzar el 14 %.

DIAGNÓSTICO

La presencia de convulsiones o coma en una gestante obliga a descartar lo antes posible una eclampsia. Después de una convulsión en una embarazada no conocida hipertensa previamente, los dos diagnósticos más probables son crisis epilépticas o preeclampsia grave complicada con eclampsia.

Si existía diagnóstico previo de hipertensión o preeclampsia no hay dificultad en establecer el diagnóstico, pero esto no siempre es así.

En caso de duda, se debe intentar descartar lo antes posible una eclampsia, ya que, a diferencia de una crisis epiléptica, constituye una indicación clara de finalizar la gestación, aunque las cifras de presión arterial en ese momento sean de hipertensión leve o la situación clínica esté estable.

El diagnóstico de la eclampsia se basa en la clínica: evidencia de una o más convulsiones generalizadas y/o coma en una mujer con preeclampsia y en ausencia de otros trastornos neurológicos.

En el diagnóstico diferencial de la eclampsia se deben valorar las siguientes patologías:

- Accidente cerebrovascular: hemorragia, ruptura de aneurisma, embolismo arterial o trombosis, encefalopatía hipóxico-isquémica, angiomas
- Encefalopatía hipertensiva
- Epilepsia
- Tumores cerebrales no diagnosticados
- Enfermedad trofoblástica gestacional metastásica
- Enfermedades metabólicas
- Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible
- Síndrome antifosfolípido catastrófico
- Púrpura trombotocitopénica trombótica
- Síndrome de punción posdural
- Vasculitis cerebral

Las convulsiones eclámpicas son casi siempre autolimitadas y rara vez duran más de tres o cuatro minutos (duración habitual 60 a 75 segundos).

La hipoxemia e hipercapnia maternas causan cambios en la frecuencia cardíaca fetal (bradicardia, deceleraciones transitorias tardías, disminución de la variabilidad latido a latido) y en la actividad uterina (aumento de la frecuencia y tono de las contracciones). Estos cambios se suelen resolver espontáneamente entre 3-10 minutos después de haber finalizado la convulsión. Si la bradicardia fetal y deceleraciones persisten tras 10-15 minutos a pesar de la asistencia, hay que pensar en el diagnóstico de abrupcio placentae.

El síntoma más frecuente es el dolor de cabeza persistente (frontal u occipital), hasta en el 70% de los casos. Otras manifestaciones clínicas son trastornos visuales (escotomas, amaurosis fugaz, visión borrosa, diplopía, hemianopsia homónima), dolor en cuadrante superior derecho o dolor epigástrico, y alteración del estado mental.

Los síntomas pueden ocurrir en las horas previas a la convulsión.

Un dato a remarcar es que el 38% de las pacientes con eclampsia no tiene hipertensión arterial ni proteinuria en el momento de la convulsión. Una presión arterial normal no descarta la eclampsia. En un artículo de Sibai publicado en 2005, se habla de un porcentaje del 16 % de casos sin hipertensión.

Aunque no existen evidencias firmes de finalización inmediata, una vez diagnosticado el episodio eclámpico se procederá a la finalización de la gestación para mejorar el pronóstico materno y fetal, ya que existe riesgo de volver a convulsionar (hasta el 20%), secuelas neurológicas y muerte materna.

SÍNDROME DE HELLP ^(15,16)

Constituye una etapa progresiva de la preeclampsia, y las formas de presentación dependen de la extensión del daño endotelial y el depósito de fibrina.

El síndrome HELLP se caracteriza por la presencia de hemólisis (H), elevación de las enzimas hepáticas (EL) y recuento de plaquetas bajo (LP).

En la anemia hemolítica microangiopática se observan hematíes deformados, consecuencia del paso de estos a través de vasos sanguíneos pequeños con depósitos de fibrina, y en la sangre periférica se detecta un patrón hemolítico típico con presencia de esquistocitos.

Alteraciones hepáticas: la clásica lesión hepática es la necrosis parenquimatosa periportal o focal, en la cual los depósitos hialinos se observan dentro de los sinusoides hepáticos. La obstrucción de los sinusoides por la fibrina causa daño hepatocelular, que se caracteriza por el aumento de las enzimas hepáticas y dolor en el cuadrante superior derecho y en el epigastrio.

El aumento de la presión intrahepática va aumentando progresivamente, pudiéndose formar hematomas subcapsulares que provocan una distensión de la cápsula de Glisson, con el consiguiente dolor intenso. Cuando estos eventos son continuados y excesivos, causan rotura hepática con peligro inminente para la vida, con una incidencia aproximada de 1/45.000.

La alteración de las enzimas hepáticas se manifiesta con aumento de la GOT por encima de 70 U/L, LDH mayor de 600 U/L y bilirrubinemia sobre 1,2 mg/dl.

Trombocitopenia: la disminución del recuento plaquetario se debe al consumo de plaquetas secundario al daño endotelial; es frecuente verlo tempranamente en la preeclampsia. Se observa además un recambio plaquetario aumentado, una disminución del tiempo de vida medio y un aumento de la adherencia plaquetaria al colágeno expuesto a la pared endotelial.

La incidencia del síndrome HELLP, es del 0,5- 0,9% y constituye una complicación de preeclampsia grave en un 4-12% de los casos.

En nuestra población, es del 11,9% de las pacientes con preeclampsia, lo que representa un 0,23% del total de partos.

Su forma de presentación más frecuente es antes del parto, hasta el 70% de los casos. En el 6% ocurre durante el parto y en el 24% en el posparto.

Suele ser más frecuente en gestantes multíparas y la hipertensión y la proteinuria pueden estar ausentes o estar sólo ligeramente alteradas.

Sobre su etiopatogenia, se puede decir que es una presentación multisistémica de una PE grave.

Al igual que la preeclampsia, la etiopatogenia y la fisiopatología de este síndrome no están aclarados.

DIAGNÓSTICO:

Clínicamente los signos y síntomas predominantes son los de la afectación hepática hasta en un 80 % de los casos: dolor en epigastrio o hipocondrio derecho, náuseas y vómitos.

Característicamente la hemólisis es de tipo microangiopático, demostrable por la presencia de esquistocitos y por el aumento de la haptoglobina, LDH y bilirrubina. La anemia, sin embargo, es poco común.

La trombocitopenia es secundaria a hiperdestrucción periférica, observándose en el 5-10% de las pacientes recuentos inferiores a 30.000 mm³.

Hasta en un 20% de los casos no hay hipertensión en el momento del diagnóstico.

En algunos casos, el síndrome de HELLP puede debutar con ictericia, hemorragia gastrointestinal o hematuria, por lo que frecuentemente estas pacientes son diagnosticadas erróneamente de hepatitis viral, úlcera péptica, nefrolitiasis, pielonefritis, hígado graso del embarazo, púrpura trombocitopénica trombótica o síndrome hemolítico urémico ⁽¹⁷⁾.

Los criterios analíticos propuestos por Sibai se expresan en la siguiente tabla:

Tabla 6. Criterios analíticos del diagnóstico de Síndrome de HELLP

Criterios diagnósticos de Síndrome de HELLP
1. Hemólisis: <ul style="list-style-type: none">- Bilirrubina > 1,2 mg/dl.- LDH > 600 UI- Presencia de esquistocitos
2. Enzimas hepáticas: <ul style="list-style-type: none">- Transaminasas > 70 UI- LDH > 600 UI
3. Plaquetas < 100.000/ml

COMPLICACIONES DEL SÍNDROME DE HELLP

Su aparición condiciona una morbilidad materna y fetal elevadas ⁽¹⁸⁾.

Las complicaciones asociadas al síndrome HELLP incluyen la coagulación intravascular diseminada con una incidencia del 21%, el desprendimiento prematuro de placenta con una incidencia que oscila entre el 7% y el 16%, el fracaso renal agudo, los hematomas hepáticos, la ascitis y el edema agudo de pulmón.

Las menos frecuentes, aunque las más difíciles de tratar, son la rotura del hematoma hepático y la hemorragia cerebral.

Tabla 7. Complicaciones del Síndrome de HELLP

Complicaciones del Síndrome de HELLP	
Manifestaciones clínicas	Incidencia %
Dolor epigástrico e hipocondrio derecho	70
Náuseas y/o vómitos	36
Cefalea y/o fotopsias	30
HTA	84
Proteinuria (>300 mg/ 24 horas)	74
Manifestaciones hemorrágicas	5-9
Ictericia	5
Dolor en hombro o cuello	5
Complicaciones	
CID	21
DPPNI	16
Insuficiencia Renal Aguda	8
Ascitis grave	8
Edema agudo de pulmón	6
Derrame pleural	6
Rotura hematoma hepático	1
Hemorragia cerebral	1
Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto	1

Hay que realizar el diagnóstico diferencial con: ⁽¹⁹⁾

- Hígado graso agudo del embarazo. De una a dos semanas previas al diagnóstico pueden aparecer los siguientes síntomas: malestar general, anorexia, náuseas y vómitos, dolor abdominal en cuadrante superior derecho, cefalea, ictericia, orina colúrica. Puede haber hipertensión y proteinuria en el hígado graso, ascitis, fiebre, hemorragia por coagulopatía severa o síntomas neurológicos como agitación, letargo o, incluso, coma.
Laboratorio: aumento de hematocrito, leucocitosis, plaquetas normales o plaquetopenia, aumento de creatinina y ácido úrico, la glucosa puede estar elevada en caso de pancreatitis secundaria, amilasa y lipasa también pueden elevarse, aumento de transaminasas y bilirrubina conjugada en > 5 mg/dl. La coagulación se puede alterar en caso de CID (disminuye el fibrinógeno y la antitrombina y se prolonga el tiempo de protrombina).
En el TAC abdominal: aumento de densidad hepática.
La mortalidad materna es inferior al 10 %. Hace años se consideraba que oscilaba el 70 %. La mortalidad perinatal oscila entre 10-13 %.
- Síndrome antifosfolípido.

- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT). La clínica se basa en los siguientes 5 síntomas: trombocitopenia severa (plaquetas $<20.000/mm^3$), anemia hemolítica microangiopática severa, disfunción renal con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal, fiebre en el 30-40 % de los casos y alteraciones neurológicas. En este caso se produce una agregación plaquetaria intrarrenal y microvascular que produce lesión endotelial. Existe un aumento de trombomodulina y multímeros de factor Von Willebrand. El ADAMTS13 es una metaloproteasa que divide y destruye estos multímeros. Sin embargo, en el caso de la PTT, la ADAMTS14 disminuye. Su determinación en suero materno nos puede servir para distinguir entre PTT y síndrome de HELLP
- Exacerbación de Lupus Eritematoso Sistémico. Plaquetas suelen ser $> 50.000/mm^3$.
- Síndrome Hemolítico urémico. Se produce por la toxina Shiga de la E. Coli. La hematuria microscópica y la proteinuria siempre están presentes. Produce una marcada alteración de la función renal. Responde peor que la PTT a las transfusiones de plasma o plasmaféresis. La mayoría suelen requerir diálisis.
- Sepsis viral sistémica (herpes diseminado).
- Shock séptico/síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- Otros: colestasis en embarazo, pancreatitis necrotizante, etc.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial Síndrome HELLP. Sibai 2009.

	SR. HELLP	HIGADO GRASO	PTT	SUH	LES
Plaquetas	$> 20,000$	$> 50,000$	$< 20,000$	$> 20,000$	$> 50,000$
CID	$< 20\%$	50-100 %	$< 20\%$	$< 20\%$	$< 20\%$
Hipoglucemia	Ausente	50-100 %	Ausente	Ausente	Ausente
ADAMTS13	Ausente	Ausente	70-100 %	$<10\%$	$<10\%$
Insuf Renal	50%	100%	30%	100%	40-80%
Amonio ↑	$<10\%$	50%	$<10\%$	$<10\%$	$<10\%$
Ac Antinucleares	raro	raro	raro	raro	80-100 %

EDEMA AGUDO DE PULMÓN ⁽²⁰⁾

El edema pulmonar se presenta en el 2-6% de las pacientes con preeclampsia grave. Consiste en la acumulación anormal y rápida de líquido en los componentes extravasculares del pulmón, lo que incluye tanto el intersticio pulmonar (fase intersticial del edema) como los espacios alveolares (edema alveolar).

Su etiología es multifactorial. Durante la gestación existen una serie de factores que favorecen el edema y que a grandes rasgos podrían sintetizarse en que existe una

disminución de la presión oncótica (hemodilución), un aumento de la permeabilidad vascular, especialmente a nivel pulmonar y una disfunción ventricular.

La administración de corticoides incrementa la retención hídrica y puede, a su vez, favorecer todavía más el traspaso vascular, lo que puede abocar, en ciertos casos, al cuadro del edema de pulmón.

Las gestantes añosas y las multíparas parecen ser más susceptibles a desarrollar un edema pulmonar en el transcurso de una preeclampsia.

El edema pulmonar se asocia frecuentemente a disfunción de otros órganos y sistemas, tales como CID (49%), fracaso renal agudo (27%), crisis hipertensivas (16%), paro cardiorrespiratorio (13%) o edema cerebral (5%).

El edema pulmonar constituye una emergencia clínica que requiere un diagnóstico y tratamiento inmediatos.

FRACASO RENAL AGUDO ⁽²¹⁾

El fracaso renal agudo ocurre en aproximadamente el 1-8% de las preeclampsias graves. Se asocia habitualmente a aquellos casos en los que coexiste una hemorragia importante o CID. Sin embargo, grados leves de insuficiencia renal pueden observarse como consecuencia, en parte, de la reducción de la permeabilidad de la pared del capilar glomerular.

Con la finalización de la gestación la función renal se recupera habitualmente en 48-72 horas, pudiendo en algunos casos tardar en normalizarse 8 semanas posparto.

1.5 MANEJO ANTENATAL

El único tratamiento realmente eficaz de la preeclampsia es la finalización de la gestación. Sin embargo, con el objetivo de prevenir la prematuridad del feto, frecuentemente se decidirá mantener el embarazo.

En este caso será necesario realizar un control estricto materno y fetal, e ir valorando el riesgo de mantener la gestación frente al riesgo de prematuridad del recién nacido para decidir la conducta a seguir.

La vía de parto preferible es la vaginal y la anestesia regional es la técnica de elección siempre que no existan contraindicaciones.

Manejo de la hipertensión gestacional o preeclampsia leve

El ingreso hospitalario es recomendable para completar el estudio inicial y establecer la pauta a seguir. No es imprescindible si el feto presenta pruebas de bienestar fetal correctas y la paciente sigue correctamente los controles.

Es necesario control antenatal estricto ya que la preeclampsia es extremadamente variable y puede empeorar bruscamente:

- Control 1 vez/semana.
- Restricción de la actividad a la gestante (reposo relativo) y dieta normal (normocalórica, normosódica y normoproteica).
- Información sobre la sintomatología prodrómica de eclampsia (recomendar una consulta en Urgencias ante su aparición).
- Control de la tensión arterial, peso y proteinuria cualitativa 1 vez/1-3 días.
- Control analítico 1 vez/1-2 semanas.
- Control de bienestar fetal: valoración de crecimiento fetal, índice de líquido amniótico, Doppler de arteria umbilical y arteria cerebral media y MNS 1 vez cada 1-2 semanas.

El tratamiento hipotensor en general no está indicado en la HTA leve. Se debe mantener una TAD entre 90-105 mmHg. Iniciar tratamiento en aquellas pacientes en que no se pueda realizar un control adecuado y/o con TA cercanas al rango de la HTA severa. Se pueden utilizar diferentes fármacos vía oral, aunque el labetalol se considera el fármaco de primera elección:

- Labetalol 50-100 mg/6 h (máximo 2.400 mg/día).
- Hidralazina 25-50 mg/día en 3-4 tomas (máximo 200 mg/día).
- Nifedipino 10 mg/6-8 h (máximo 60 mg/día) ⁽²²⁾.
- Alfa-metildopa 250 mg/8 h (máximo 2-3 g/día).

La finalización de la gestación se indicará entre las 37 y 40 semanas en función del Bishop y del pronóstico del parto.

Manejo de la preeclampsia grave⁽²³⁾

Se debe ingresar a la gestante para realizar una valoración del estado materno-fetal y establecer la necesidad de tratamiento.

Valoración inicial:

- Control de TA cada 5 minutos hasta la estabilización del cuadro. Posteriormente control horario.
- Exploración general (incluye la realización de un ECG).
- Exploración obstétrica general (incluye el MNS).
- Maduración pulmonar fetal entre las 24-34 +6 semanas.
- Control de diuresis horaria (con sonda de Foley).
- Suero fisiológico o Ringer lactato (100-125 ml/h) con el objetivo mínimo de mantener una
- Diuresis > 30-40 ml/h. En caso de terapia hipotensora administrar adicionalmente 500 ml de la misma solución.
- Control analítico.

El objetivo del tratamiento de la HTA severa es conseguir una TAD preparto entre 90 y 105 mmHg y posparto < 90 mmHg. Importante evitar descensos bruscos de la TA por el riesgo de hipoperfusión placentaria. Se pueden utilizar diferentes fármacos endovenosos, aunque el labetalol se considera el fármaco de primera elección:

- Labetalol: iniciar con un bolo iv lento de 20 mg, si no se controla la TA repetir cada 20 minutos (40, 80, 80 mg, máximo 220 mg). Seguir con perfusión continua (50-400 mg/6 h). Si la TA no se controla se aconseja asociar hidralazina.
- Hidralazina: iniciar con bolo iv lento de 5 mg (máximo 4 bolos en intervalos de 20 minutos). Continuar con perfusión de 3-7 mg/h. Máximo 200 mg/día.
- Nifedipina: iniciar 10 mg oral (se puede repetir en 30 min). Dosis de mantenimiento 10-20 mg/6-8 h. Máximo 60 mg/día.
- La prevención farmacológica de las convulsiones se indicará en todos los casos que cumplan criterios de gravedad. El fármaco de elección es el sulfato de magnesio:
- Sulfato de magnesio: bolo iv de 2-4 g y perfusión iv de 1-2 g/h con el objetivo de obtener unos niveles plasmáticos entre 4,2-8,4 mg/dl. Riesgo de paro cardiorrespiratorio si se acumula el fármaco, por lo que se debe controlar el reflejo rotuliano (debe estar presente), frecuencia respiratoria (debe ser > 14 respiraciones /minuto), diuresis (debe ser > 100 ml en 4 horas) y control de la saturación de O₂. La intoxicación se trata con gluconato cálcico en bolos de 1g iv en 3-4 min ^(24,25).

Los controles posteriores a la estabilización del cuadro consistirán en controlar:

- TA horaria. Peso y balance hídrico/24 horas.
- Control del bienestar fetal: MNS, control de líquido amniótico, Doppler uterino, umbilical y fetal, perfil biofísico cada 24-72 horas y siempre que existan cambios clínicos maternos.
- Control analítico 2 veces/semana.
- Monitorización hemodinámica (PVC, presión venosa central y/o TAC, TA cruenta): en los casos de oligoanuria persistente (< 100 ml/4 h), HTA severa refractaria al tratamiento, aparición de edema agudo de pulmón y/o insuficiencia cardiaca.
- Tratamiento diurético (furosemida 20-40 mg iv) si existe oligoanuria persistente a pesar de fluidoterapia correcta, edema agudo de pulmón, edema cerebral o indicación por cardiopatía o nefropatía.
- Se realizará profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular siempre que existan un mínimo de tres factores de riesgo trombótico asociados.
- Posología: en función del peso materno pregestacional
 - < 60 kg, 2.500 UI/24 h subcutáneo;
 - entre 60-90 kg, 5.000 UI/24 h subcutáneo, y
 - >90 kg, 7.500 UI/24 h subcutáneo.

La gestación debe finalizarse a partir de la semana 32, previa maduración pulmonar con corticoides.

Aunque existen criterios de finalización inmediatos, independientes de la edad gestacional:

- TA grave incontrolable farmacológicamente.
- Pródromos de eclampsia persistentes y que no ceden tras instauración del tratamiento profiláctico de las convulsiones.
- Signos de pérdida del bienestar fetal.
- Afectación orgánica materna progresiva: deterioro de la función renal y/o oligoanuria persistente y/o deterioro de función hepática.
- Aparición de complicaciones maternas graves: hemorragia cerebral, edema pulmonar, rotura hepática, DPPNI.

La vía del parto preferible es la vaginal. Realizar una cesárea electiva si edad gestacional < 32 semanas y Bishop < 5.

En el postparto debe realizarse un control exhaustivo materno en las primeras 24-48 horas:

- Balance hídrico estricto y monitorización de la saturación de O₂ (periodo de máximo riesgo de EAP).
- Mantener sulfato de magnesio mínimo de 24- 48 horas posparto y siempre que persista la clínica prodrómica de eclampsia.
- Profilaxis de la enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular siempre en caso de cesárea y cuando exista un factor asociado de riesgo trombótico en el parto vaginal.
- Inicio del tratamiento hipotensor vía oral a las 24-48 horas posparto.

Manejo del síndrome de HELLP⁽²⁶⁾

Valoración inicial y controles posteriores siguiendo igual pauta que en la preeclampsia grave.

El tratamiento con corticoides ha demostrado una mejoría clínica-analítica transitoria, lo que permite la utilización de una anestesia regional y mejora el pronóstico del parto vaginal.

Hay que iniciar tratamiento tan sólo si la cifra de plaquetas < 100.000/ μ l.

Los corticoides de elección son:

- Betametasona (de elección cuando se requiera realizar maduración pulmonar fetal): 12 mg/12 h IM durante 48 horas.
- Metilprednisolona (de elección cuando no se requiera realizar maduración fetal o si se precisa prolongar el tratamiento materno) 40 mg/12 h iv hasta evidenciarse ascenso de la cifra de plaquetas > 150.000 preparto y > 100.000 posparto, y después disminución de la dosis progresivamente.

En caso de no respuesta se puede aumentar a 40 mg/6 h.

Manejo de la eclampsia ⁽²⁷⁾

Control de las convulsiones:

Colocar a la paciente en decúbito lateral izquierdo, mantener una vía aérea permeable (tubo de Mayo) y aspirar las secreciones faríngeas ⁽²⁸⁾

Iniciar la administración de oxígeno a razón de 6 l/min (mascarilla al 30%) y evitar las lesiones maternas (proteger la lengua).

Colocar vía periférica e iniciar tratamiento iv con sulfato de magnesio bolo 4 g + perfusión continua de 2 g/h. En caso de no respuesta al tratamiento repetir un segundo bolo de 2 g de sulfato de magnesio y/o aumentar el ritmo de la perfusión continua a 4 g/h.

Si no hay respuesta se puede utilizar diazepam (10 mg IV en 1 min) o fenitoína (15 mg/kg IV en 1 hora + 250-500 mg/12 h VO o IV).

- En caso de que las medidas anteriores fallen se pueden utilizar barbitúricos (tiopental D: 50-100 mg IV) o la intubación y curarización.

Valoración del estado materno-fetal:

- Equilibrio ácido-base, gasometría y estudio de coagulación.
- Radiografía de tórax (recomendable para descartar la existencia de una aspiración).
- Control MNS: tener en cuenta que la presencia de patrones patológicos de la frecuencia cardíaca fetal durante la crisis convulsiva no es indicación de cesárea urgente ya que habitualmente se recuperan a los 3-15 minutos. La persistencia de los mismos debe hacer sospechar la presencia de un desprendimiento de placenta o de una pérdida del bienestar fetal.

Tratamiento de la HTA siguiendo igual pauta que en la preeclampsia grave.

La finalización del embarazo debe realizarse con la mayor urgencia posible dentro de las primeras 24 horas tras la convulsión y siempre después de la estabilización hemodinámica de la paciente.

2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

2.1 FISIOPATOLOGÍA

- ❖ TEORÍA INMUNOLÓGICA
- ❖ DEFICIENTE REMODELACIÓN VASCULAR EN LA INTERFASE MATERNO-PLACENTARIA EN PREECLAMPSIA
- ❖ HIPOXIA/REPERFUSIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PLACENTA
- ❖ TEORÍA DE LOS DETRITUS PLACENTARIOS
- ❖ ACTIVACIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN
- ❖ INTERACCIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN PLACENTARIA Y LA PREDISPOSICIÓN MATERNA
- ❖ GENÉTICA Y PREECLAMPSIA

2.2 RELACIÓN PREECLAMPSIA Y RETRASO DE CRECIMIENTO

2.3 MEDIDAS PREVENTIVAS

2.4 FACTORES DE RIESGO Y DETECCIÓN PRECOZ

- ❖ FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS
- ❖ DOPPLER ARTERIAS UTERINAS
- ❖ FACTORES HEMODINÁMICOS MATERNOS
- ❖ FACTORES BIOQUÍMICOS MATERNOS
- ❖ TESTS COMBINADOS

2 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico. Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y neonatal.

En la actualidad, el único tratamiento definitivo es la finalización de la gestación.

Se sabe que la placenta juega un importante papel en la patogénesis de la preeclampsia, existiendo una placentación anormal y una disminución de la perfusión placentaria. Se cree que la isquemia placentaria conduce a una activación y disfunción del endotelio vascular materno, resultando en un aumento de la producción de endotelina y tromboxano, un aumento de la sensibilidad vascular a la angiotensina II y una disminución en la formación de agentes vasodilatadores como el óxido nítrico y las prostaciclinas.

Todo ello da lugar a un estado multisistémico de aumento de las resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación del sistema de la coagulación y disfunción endotelial, que se traducen en los síntomas y signos clásicos de la enfermedad.

Sin embargo, las manifestaciones clínicas de la preeclampsia son la etapa final de la enfermedad, el origen de la cual se inicia en el momento en el que se produce el proceso de placentación.

La implantación placentaria es un proceso extremadamente complejo que involucra gran cantidad de interacciones biológicas para permitir que el tejido fetal, que representa un injerto para el sistema inmunológico materno, sea reconocido como tal. Este reconocimiento desencadena una respuesta inmunoprotectora, todavía hoy sólo parcialmente comprendida, único en biología humana y esencial para garantizar la supervivencia y el desarrollo fetoplacentarios.

Los aspectos más relevantes de este proceso de reconocimiento ocurren en la interfase maternofetal e implican, entre otros, mecanismos inmunológicos, estrés oxidativo y una intensa remodelación vascular uterina.

La alteración de cualquiera de estos mecanismos se asocia a una disfunción en el proceso reproductivo y puede manifestarse como aborto o retraso de crecimiento o incluso asociarse a una respuesta patológica materna en la preeclampsia.

2.1. FISIOPATOLOGÍA

Durante los últimos 10 años, se ha vivido un incremento drástico en el conocimiento de la fisiopatología de la preeclampsia como una enfermedad multisistémica compleja.

El Grupo de Trabajo para la investigación de la hipertensión durante el embarazo considera vital este conocimiento, ya que a partir de él, será posible guiar futuras terapias.

Existen diferentes teorías que justifican la fisiopatología de la preeclampsia:

1. Teoría inmunológica
2. Deficiente remodelación vascular en la interfase materno-placentaria en preeclampsia
3. Hipoxia/reperfusión y estrés oxidativo en la placenta
4. Teoría de los detritus placentarios
5. Activación endotelial e inflamación
6. Interacción entre la alteración placentaria y la predisposición materna
7. Genética y preeclampsia

❖ TEORÍA INMUNOLÓGICA

Estudios epidemiológicos apoyan el concepto de que en la preeclampsia existe una mala adaptación materna a los antígenos de la unión feto-placentaria ⁽²⁹⁻³¹⁾

El feto se comporta como un semi-injerto frente al cual la madre genera una respuesta de rechazo y dicha respuesta debe bloquearse para lograr un embarazo exitoso.

La gestación humana, como modelo de tolerancia natural del sistema inmunitario de la madre frente al feto, es uno de los fenómenos más interesantes de la biología desde la perspectiva inmunológica. La gestación constituye un estado transitorio de equilibrio en el que el sistema inmunitario de la madre debe, por una parte, tolerar los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés Major Histocompatibility Complex) paternos; y por otra, mantener una respuesta efectora adecuada de protección frente a agentes patógenos. A su vez, el feto desarrolla mecanismos de protección frente al sistema inmunitario materno.

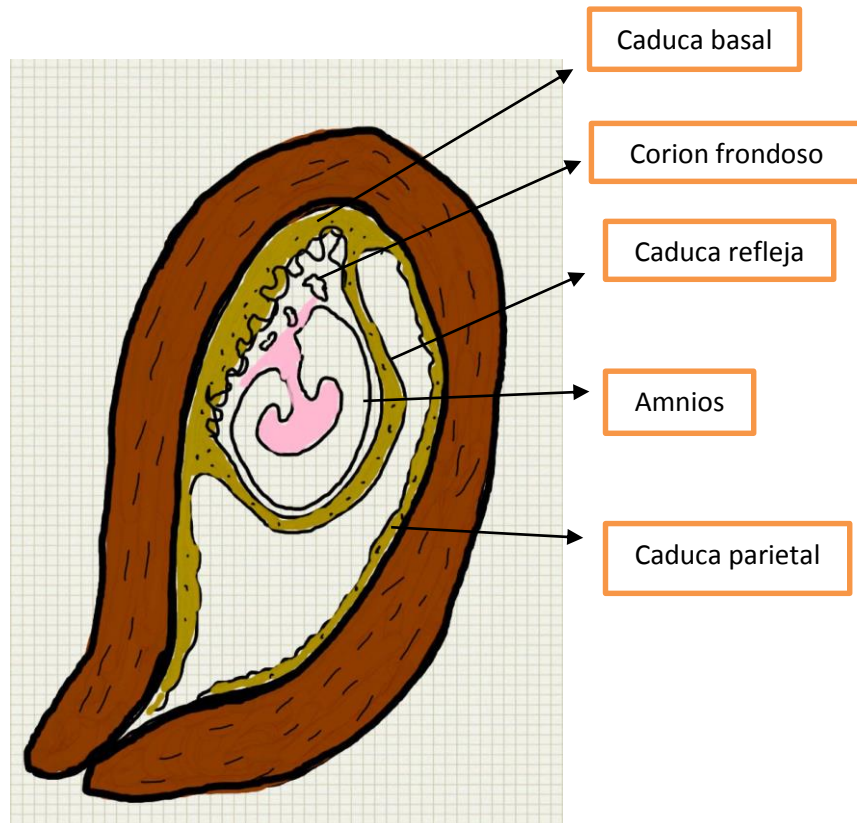


Ilustración 1. Membranas ovulares.

La exposición limitada al semen de la pareja es la explicación más plausible del mayor riesgo de preeclampsia en las adolescentes, en nulíparas y multíparas con nueva pareja. El depósito de líquido seminal en la vagina provoca una cascada de cambios celulares y moleculares que son parecidos a la respuesta inflamatoria.

El factor determinante parece ser el factor de crecimiento seminal de transformación (TGF- β 1) que inicia una reacción inmunológica tipo 2 contra los antígenos paternos. Dicha reacción evita que se produzca una reacción inmunológica tipo 1 contra el embarazo, que es el proceso que se ha asociado a una alteración en la placentación.

La repetida exposición al semen en el apropiado entorno de citoquinas (TGF-1) parece ser esencial para la tolerancia específica a los antígenos específicos de una pareja.

Se describen a continuación el conjunto de procesos inmunológicos complejos que actúan de forma integrada para favorecer el éxito gestacional.

1. Anatomía de la interfase maternofetal. La placenta.

La implantación del embrión ocurre entre el 6º - 7º día tras la fecundación. Durante la misma se produce la diferenciación de las células del estroma a células deciduales (decidualización), al mismo tiempo que el trofoblasto fetal invade el estroma endometrial (decidua), provocando la rotura de los vasos sanguíneos maternos y la

formación de cavidades lacunares que se llenan de sangre materna, fundamentales para el aporte adecuado de nutrientes y oxígeno al embrión en los primeros días y para generar la circulación útero-placentaria primitiva.

El trofoblasto pronto origina dos capas celulares, una externa, o sincitiotrofoblasto, encargada de erosionar el endometrio, y otra interna, o citotrofoblasto, con capacidad de división, a través del cual se produce el intercambio gaseoso y de nutrientes. Por tanto, el embrión o feto no entra en contacto directo con los tejidos maternos, sino que existe una interfase entre ambos generada por el trofoblasto, a través de la cual se realiza el reconocimiento de antígenos fetales y se desarrollan mecanismos efectores y reguladores inmunitarios.

El feto expresa moléculas del CMH de origen materno y paterno comportándose éstas últimas, desde el punto de vista materno, como aloantígenos.

La transformación de la mucosa endometrial en decidua viene determinada por un infiltrado de leucocitos. Al inicio de la gestación se acumulan las células Natural-Killer (cNK) alrededor del citotrofoblasto que intenta invadir la decidua y el miometrio. Este infiltrado desaparece alrededor de las 20 semanas de gestación, lo que coincide con la segunda fase de la invasión trofoblástica.

Las células NK producen citoquinas que están implicadas en la angiogénesis y que regulan a factores de crecimiento vascular: vascular endotelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PIGF) y angiopoyetina 2.

En la placentación normal las células del trofoblasto están en íntimo contacto con la decidua materna. Este infiltrado linfo-citario corresponde en un 70 % a las cNK, lo que resulta en un estrecho contacto entre células alogénicas.

Sin embargo, en el embarazo normal existe una inmunotolerancia que permite la invasión de las células del trofoblasto en las arterias espirales maternas.

La citotoxicidad y las otras funciones de las cNK están estrechamente reguladas por numerosos receptores activadores e inhibidores.

2. Sistema Mayor de Histocompatibilidad

Se cree que la inmunotolerancia se debe a la diferente expresión de HLA (Human Leukocyte antigen) por parte del trofoblasto. Así, no expresa el HLA de clase I clásicos, sino que expresa los antígenos HLA-G, HLA-C y HLA-E. Estos antígenos HLA del trofoblasto se unen a receptores de las cNK inhibidores, lo que produce la supresión de la actividad citotóxica de las cNK, protegiendo así a las células trofoblásticas de la lisis por cNK.

La activación de las cNK a través de los HLA- G del trofoblasto es esencial en el proceso de invasión de las arterias espirales maternas ya que las cNK sintetizan el INF- γ . Recientemente, se ha demostrado en estudios animales que el IFN γ es esencial en el proceso de invasión trofoblástica. Esta citoquina aumenta la producción de 2-macroglobulina y que a su vez estimula la óxido nitroso sintetasa (induciendo vasodilatación) y se une al factor de crecimiento endotelial (vascular endotelial growth factor- VEGF) (estimulando la angiogénesis).

Además, estudios in vitro indican que las c NK expresan mRNA del VEGF-C y placentaral growth factor (PIGF).

Por tanto, las células NK participan en la regulación de la remodelación vascular que ocurre durante la implantación placentaria.

Los estudios con ratones deficitarios en IFN γ han mostrado que las arterias no experimentan la remodelación normal inducida por la gestación, y que esta remodelación se corrige al administrar exógenamente IFN γ .

También se ha señalado que un exceso de inhibición de las c NK podría tener un papel en las pacientes con preeclampsia. Estudios recientes describen diferentes receptores (KIR: *killer cell immunoglobulin liker receptors*) de las c NK:

- Tipo A, que contienen la mayoría de genes que codifican los KIR inhibidores
- Tipo B, que codifican los KIR activadores.

Las células del trofoblasto fetal pueden presentar dos tipos de antígenos, los HLA- C2 y los HLA-C1. Los HLA- C2 tienen una mayor afinidad por los receptores KIRs inhibidores. Por lo tanto, la combinación de HLA- C2 fetal con KIRs AA de las células NK maternas, produce un mayor efecto inhibitorio de las células NK que otras combinaciones de HLA y KIRs.

Esta combinación materno-fetal estaba asociada a mayor riesgo de preeclampsia.

Por tanto, las cNK son necesarias para que el proceso de invasión el trofoblasto de desarrolle de manera correcta ⁽³²⁾.

3- Otros fenómenos por los cuales el feto se protege del rechazo materno son:

- La expresión de FasL (CD95L, molécula proapoptótica) en los tejidos placentarios.
- La depleción del triptófano fetal.
- Linfocitos T reguladores

La vía del FasL ha sido implicada en la inducción de procesos apoptóticos durante toda la gestación, necesarios para el recambio celular normal en tejidos que requieren gran crecimiento y proliferación celular como sucede en la placentación, pudiendo

representar un mecanismo de protección del feto para evitar agresiones por parte del sistema inmunitario materno.

En la especie humana, puede detectarse expresión de ARNm de FasL en la interfase materno-fetal, a partir del día 12 tras la concepción. Tanto en sincitiotrofoblasto como el citotrofoblasto de las vellosidades placentarias y el trofoblasto extravelloso producen FasL, molécula que promueve la apoptosis y/o la delección clonal de linfocitos maternos activados que reconocen antígenos paternos.

Depleción del triptófano fetal: El trofoblasto contiene una enzima, la indoleamina 2,3 dioxigenasa (IDO), que degrada en aminoácido esencial triptófano, necesario para la activación linfocitaria. De este modo, el embrión puede prevenir la puesta en marcha de la respuesta inmunitaria materna.

Se han postulado dos mecanismos diferentes de acción de la IDO en la interfase materno-fetal:

- Por agotamiento del triptófano local, los niveles de triptófano en la circulación materna disminuyen durante el embarazo.
- Los catabolitos del triptófano generados por la IDO podrían actuar directamente sobre las células inmunitarias frenando la activación y la proliferación de los linfocitos T y B, e induciendo la apoptosis de los linfocitos T maternos.

Linfocitos T reguladores (Tregs). Estas células cumplen un rol clave en la tolerancia materno-fetal. Son una subpoblación T con capacidad de suprimir la respuesta inmune. Sus marcadores fenotípicos de superficie son los receptores CD4 y CD25 y el factor de transcripción intracelular FoxP3.

Según el origen de las células Tregs se clasifican en Tregs naturales (nTregs) y Tregs inducidas (iTregs). Las nTregs se originan en la selección tímica durante la maduración de los linfocitos T. En cambio, las iTregs surgen a partir de linfocitos T vírgenes que reconocen su antígeno específico en un microambiente inmunosupresor y en presencia de las moléculas TGF- β e IL-10.

Las nTregs solo son capaces de suprimir respuestas contra antígenos propios, mientras que las iTregs también son capaces de suprimir respuestas contra antígenos extraños, en este caso, contra aloantígenos fetales de origen paterno.

En el endometrio, las nTregs se modulan durante el ciclo menstrual por las hormonas sexuales, en preparación para la posible implantación del trofoblasto.

El semen contiene varios antígenos HLA I y de clase II, asociados al esperma, leucocitos seminales o a células epiteliales descamadas. Estos conducen a la activación y proliferación de linfocitos T maternos. El líquido seminal contiene TGF- β y prostaglandina E₂, que crean un microambiente anti-inflamatorio propicio para la diferenciación de linfocitos T vírgenes a iTregs. Estos aloantígenos paternos son capturados y procesados por células dendríticas (CDs), que en presencia de las mencionadas citoquinas supresoras mantienen un perfil con baja expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86). Las CDs migran a los ganglios linfáticos

regionales donde presentan los aloantígenos capturados a los linfocitos T vírgenes. De esta manera, el semen contribuiría a la generación y mantenimiento de una población de iTregs antígeno-específicas contra los aloantígenos paternos previo a la implantación al embrión.

El mismo procedimiento tiene lugar en el trofoblasto con los aloantígenos de origen paterno.

Desde el punto de vista del feto, las células maternas presentan una serie de antígenos que no fueron heredados y por lo tanto, le resultan extraños. A partir de la semana 10 de gestación ya se pueden detectar células inmunes fetales y su sistema inmune ya es maduro, activo y capaz de generar una respuesta inmune control antígenos extraños. Sin embargo, su sistema inmune está principalmente orientado a generar una respuesta tolerógena.

Tanto la falta de reconocimiento de los aloantígenos, como la incapacidad de controlar la respuesta inmune hacia ellos por parte de la madre y/o el feto, son causas inmunológicas de problemas del embarazo.

Del concepto de la “placenta como barrera pasiva” pasamos a la “placenta como órgano inmune altamente activo en la generación de la inmunotolerancia”.

Asimismo, hoy en día se sabe que el feto tampoco tiene un rol pasivo, sino que presenta un sistema inmune maduro y participa activamente en la generación de células inmunes regulatorias.

Tabla 9. SISTEMA MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD.

HLA G	<ul style="list-style-type: none"> - Se expresen predominantemente en el trofoblasto. Presentan varias isoformas, que son tanto receptores de membrana como proteínas solubles. Esto limita la variedad de Ag que pueden presentar. Su función no es presentar Ag. - Inhiben acción citolítica de las cNK y los linfocitos T citotóxicos (CTL) maternos al estimular rcp inhibidores de estas células. - HLA-G del trofoblasto activan cNK para invadir arterias espirales maternas. - HLA-G solubles → inducen apoptosis en CTL activados y la citolisis de las cNK - HLA-G de membrana → ↓ proliferación Linf T CD4 + - Potencian expresión de HLA-E
HLA E	<p>Presenta péptidos derivados de HLA de clase I propias. HLA-E + péptidos → actúan como ligandos de los rcp inhibidores de las cNK.</p>
HLA C	<ul style="list-style-type: none"> • Trofoblasto expresa HLA-C de origen materno y paterno • Se unen a receptores de las NK inhibidores → supresión actividad citotóxica y protegen a las células trofoblásticas de la lisis • HLA-C2 de trofoblasto fetal tienen mayor afinidad con KIR inhibidores • Unión HLA-C2 con KIR AA de c NK maternas, produce un > efecto inhibidor → exceso de inhibición asociado a > riesgo preeclampsia y parejas con fallo gestacional recurrente en TRA

Tabla 10. POBLACIONES CELULARES QUE PARTICIPAN EN LA RESPUESTA INMUNE.

Células NK:	<p>Las NK circulantes: acción citotóxica. NK uterinas: inmunomoduladoras. Doble papel en reproducción: mantienen integridad endometrio durante ciclo menstrual + permiten la invasión del trofoblasto durante gestación.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 70 % del infiltrado linfocitario de la unión decidua-trofoblasto corresponde a las células NK uterinas. Infiltrado disminuye a partir sem 20 aprox. • Producen citoquinas implicadas en angiogénesis (INF-γ) y regulan a fact crecimiento vascular: VEGF, PlGF, angiopoyetina 2. • Sintetizan INF- γ, esencial en proceso de invasión trofoblástica. INF- γ \rightarrow aumenta producción β2-macroglobulina : Estimula óxido nitroso sintetasa \rightarrow vasodilatación Se une al VEGF \rightarrow estimula angiogénesis • Receptores NK: KIR 2DL4, LILRB1, ILT2 <p>KIR A: inhibidores // KIR B: activadores</p>
Células reguladoras T	<ul style="list-style-type: none"> - Expresan una molécula inhibitoria a los linfocitos T: CTLA-4 o CD152 - Marcadores fenotípicos de superficie CD4 y CD25 y factor de transcripción intracelular FoxP3 - Actúan en presencia de TGF-β e IL-10 y también secretan estas citoquinas inhibitoras - nTregs \rightarrow modulan respuesta inmune contra Ag fetales heredados de madre - iTregs \rightarrow modulan respuesta inmune contra Ag fetales heredados del padre - Llnf T maternos: reconocen Ag paternos expresados en trofoblasto - Linfocitos T fetales: reconocen Ag maternos no heredados.
Células dendríticas (CD)	<p>Durante la implantación son reclutadas en la interfase maternofetal, iniciando y coordinando respuesta innata y adaptativa.</p> <p>La presentación de antígenos por CD inmaduras induce tolerancia</p>
Macrófagos deciduales	

Tabla 11. Otros mecanismos inmunológicos

Fas L	Apoptosis y recambio celular
Depleción triptófano	Sus catabolitos frenan la activación y proliferación de linf T y B maternos
Microquimerismo	Presencia células fetales en circulación materna. Podría ser responsable de inducir estado de tolerancia en madre frente Ag del padre.
Progesterona	Estimulan producción de galectina-1 \rightarrow las CD pierden capacidad para activar linfocitos T, transformándose en CD tolerógenas, que inducen diferenciación de linfocitos Tregs.

❖ DEFICIENTE REMODELACIÓN VASCULAR EN LA INTERFASE MATERNO-PLACENTARIA EN PREECLAMPSIA

Durante las primeras semanas de gestación las células del trofoblasto migran hacia el interior de la decidua llegando a penetrar hasta el lecho miometrial. Cuando las células del trofoblasto alcanzan las arterias espirales maternas, éstas penetran en la luz de las arteriolas formando plugs intraluminales. Estos cúmulos intraluminales son necesarios en las primeras semanas de gestación ya que regulan el aporte de oxígeno, y en el caso de un exceso de vascularización produce un aumento brusco de la tensión de oxígeno que podía ser dañino para el embrión. Se ha descrito que la presencia de un flujo continuo al espacio intervelloso se asocia a pérdidas precoces de la gestación.

Un cierto grado de hipoxia fisiológica es necesaria para la síntesis del Factor 1- alfa que a su vez da lugar a la síntesis de factores de angiogénesis y de crecimiento por el trofoblasto.

A este nivel, estudios recientes describen que en las pacientes con preeclampsia existe una alteración en la expresión de las moléculas de crecimiento vascular placentarios (VEGF y PlGF) y sus receptores.

El VEGF y el PlGF se unen al receptor VEGF-R1, que mediante un *splicing* alternativo de su mRNA premensajero, puede dar lugar a una proteína soluble sin dominio citoplasmático (sFlt1). El sFlt1 circulante es un potente antagonista del VEGF y PlGF, ya que se une a estas proteínas y de esta forma evita la interacción de dichas proteínas con sus receptores. Estudios de inmunohistoquímica en placentas de gestantes preeclámplicas, indican una disminución de expresión de VEGF y PlGF y aumento de sVEGF-R1 y sFlt1.

Estudios in vitro muestran que si se bloquean los receptores del VEGF/PlGF mediante factores solubles, disminuye la capacidad de invasión del citotrofoblasto, por lo que la alteración de la síntesis trofoblástica de estos factores de crecimiento vasculares podría estar implicada en la anormal angiogénesis placentaria de la preeclampsia.

Maynard y cols demostraron en el año 2003 que el factor *soluble fms-like tyrosin kinasa 1* (sFlt-1) derivado de la placenta, antagonista del VEGF y el PlGF, está aumentado en las pacientes con preeclampsia en la circulación materna.

El aumento de sFlt-1 se acompaña de niveles más bajos de VEGF y PlGF libres. Los niveles de sFlt1 en plasma se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los niveles de sFlt1 en plasma se correlacionan con la gravedad de la enfermedad. En la fase clínica de la preeclampsia, y hasta cinco semanas antes del inicio de la clínica, se han detectado niveles de sFlt1 aumentados y disminuidos de PlGF en sangre periférica

materna. Además, la administración de sFlt1 a ratas gestantes induce hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular. Se ha postulado que un exceso de sFlt1 podría inducir la disfunción endotelial de la preeclampsia. De todas formas, estudios recientes han mostrado que las gestaciones con CIR sin hipertensión también presentan niveles plasmáticos elevados de sFlt1, hecho que podría indicar que el desarrollo del síndrome clínico materno de la preeclampsia requeriría la contribución de otros factores.

En una segunda fase, las células del trofoblasto reemplazan a las células endoteliales de las arterias espirales e invaden la media del vaso, destruyendo el tejido elástico, muscular y nervioso de esta capa vascular. Las células del trofoblasto se incorporan en la pared vascular. Para conseguir esta importante transformación, el citotrofoblasto endovascular debe transformar sus moléculas de adhesión celular de tal manera que se asemeje al de las células endoteliales a las que sustituye.

Se ha descrito que, en las pacientes que van a desarrollar preeclampsia este cambio de los receptores de adhesión vascular no se produce. Los estudios de inmunohistoquímica indican que en la preeclampsia, el citotrofoblasto muestra una persistencia de expresión de receptores características de células epiteliales como cadherina epitelial, y un fallo en la expresión de moléculas de adhesión de fenotipo vascular, como cadherina del endotelio vascular y α V β 3 integrina.

La invasión del trofoblasto en las arterias espirales maternas produce 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 ⁽³³⁾.

❖ HIPOXIA/REPERFUSIÓN Y ESTRÉS OXIDATIVO EN LA PLACENTA

Múltiples estudios indican que en los casos de PE existe estrés oxidativo a nivel placentario. En las placentas de pacientes preeclámpticas se han detectado niveles anormalmente altos de radicales libres como superóxido o productos de estrés oxidativo como lipoperóxidos, isoprostanos, carboniles proteicos y nitrotirosina. También existe un aumento de **xantina oxidasa** que es una enzima inductora de estrés oxidativo y que es estimulada potentemente en respuesta a la hipoxia/reperfusión.

La hipoxia / reperfusión podría ser secundaria a la anormal remodelación de las arterias espirales en la preeclampsia que conlleva el mantenimiento del músculo de la pared vascular respondiendo con vasoconstricción/vasodilatación a diferentes estímulos maternos.

Recientemente, también se han descrito la presencia de diversas unidades de **NAD(P)H oxidasa** a nivel del trofoblasto y de los vasos placentarios.

Esta enzima productora de radicales libres puede ser estimulada por citoquinas (TNF- α) y por anticuerpos contra el agonista del receptor de la angiotensina (ATR-AA) que recientemente han sido aislados en sangre de mujeres preeclámpicas.

En la preeclampsia también existe una reducción de la capacidad antioxidante en la placenta. Existe menor expresión de enzimas antioxidantes como cobre/zinc superóxido dismutasa (Cu/ZnSOD), glutatión peroxidasa o glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y una disminución de antioxidantes no enzimáticos como la vitamina E ⁽³⁴⁾.

❖ TEORÍA DE LOS DETRITUS PLACENTARIOS

En la gestación normal se produce un cierto grado de paso a la circulación materna de partículas del citotrofoblasto, de hecho este es uno de los campos sobre el que se está trabajando en la actualidad para el diagnóstico prenatal. A través de estos trabajos se sabe que en la preeclampsia se detecta una mayor cantidad de ADN fetal en sangre materna. La apoptosis de la superficie sincitial de lugar a la fragmentación de las células de forma controlada, lo que permite la remodelación continua, pero en la preeclampsia parece existir un aumento de la apoptosis.

El proceso de isquemia-reperfusión con el consiguiente estrés oxidativo parece ser el principal mecanismo que explicaría este hecho.

La alteración inmunológica también explicaría la apoptosis celular. Muchas citoquinas que se han descrito aumentadas en las placentas de mujeres con preeclampsia (TNF, INF- γ e IL-2) son mediadores de la apoptosis. Se ha visto que el suero de las mujeres con preeclampsia produce una disminución de la viabilidad del trofoblasto. Además, el aumento de detritus del trofoblasto en la circulación materna puede dar lugar a una respuesta inflamatoria sistémica.

❖ ACTIVACIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN

La disfunción y activación endotelial es el mecanismo que explica las manifestaciones típicas de la fase clínica de la enfermedad. Dicha activación endotelial forma parte de una reacción inflamatoria intravascular que incluye la activación del complemento y de la cascada de la coagulación.

Es importante señalar que estos cambios inflamatorios también se producen en la gestación normal durante el tercer trimestre, aunque de forma más leve.

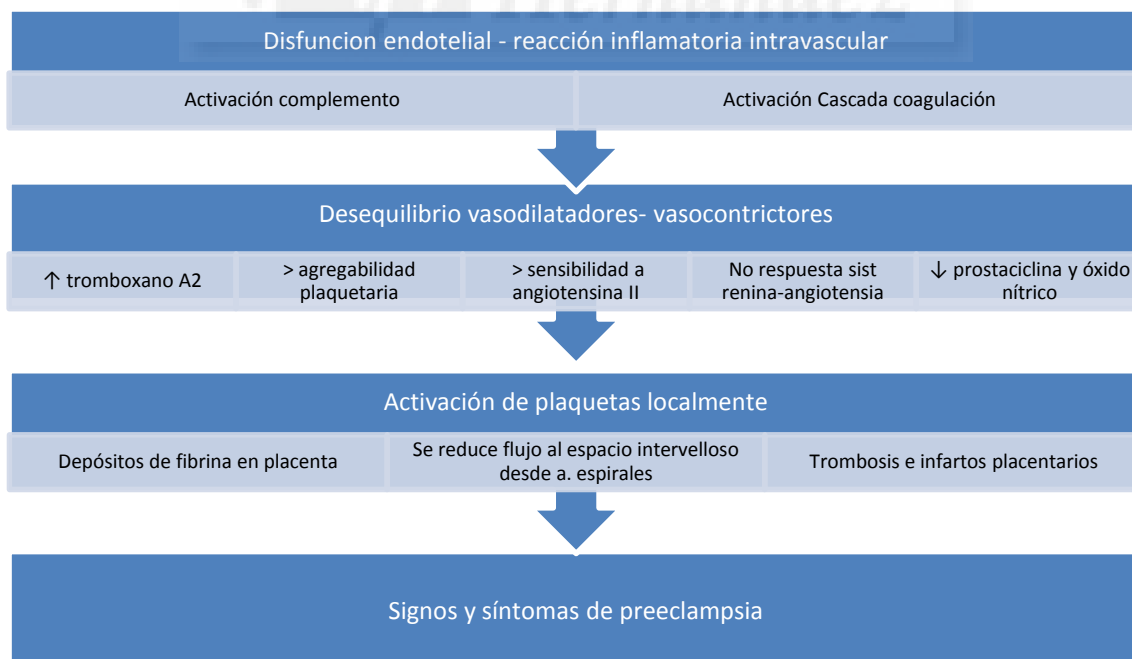
La disfunción endotelial explica una disminución en la actividad y producción de agentes vasodilatadores, sobretodo la prostaciclina y el óxido nítrico. Por otro lado, no se produce el estímulo del sistema renina-angiotensina a pesar de la hipovolemia característica de la enfermedad, sin que además existe una mayor sensibilidad a la angiotensina II ya la norepinefrina, lo que aumenta la vasoconstricción y el aumento de permeabilidad vascular.

El desequilibrio entre el tromboxano A2 (vasoconstrictor) y a la prostaciclina (vasodilatador) es otra de las alteraciones clásicas descritas en las pacientes con preeclampsia.

Todo ello da lugar a un estado multisistémico de aumento de resistencias vasculares, mayor agregabilidad plaquetaria, activación del sistema de la coagulación y disfunción endotelial, que se traduce en los síntomas y signos clásicos de la enfermedad.

En la preeclampsia la disfunción endotelial y la agregación plaquetaria preceden los depósitos de fibrina en la placenta, dando lugar a la activación de las plaquetas localmente. En las arterias espirales maternas, dicho estado de activación endotelial contribuye a reducir el flujo al espacio intervelloso acompañado de la formación de trombosis e infartos placentarios.

Tabla 12. ACTIVACIÓN ENDOTELIAL E INFLAMACIÓN.



❖ INTERACCIÓN ENTRE LA ALTERACIÓN PLACENTARIA Y LA PREDISPOSICIÓN MATERNA

Las alteraciones en la invasión trofoblástica y en la inmunotolerancia fetomaterna descritas en pacientes con preeclampsia son muy parecidas para las pacientes destinadas a presentar un feto con retraso de crecimiento pero sin repercusión materna, por lo que se cree que son necesarios uno o más factores predisponentes maternos, que en la presencia de placenta con mayor o menor grado de disfunción, se desarrolla la enfermedad sistémica endotelial.

Se han propuesto varios factores predisponentes, ya sean extrínsecos, como la dieta que condiciones déficits nutricionales, o bien intrínsecos, como enfermedades que predispongan a la alteración endotelial; dislipemias, trombofilias, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, nefropatías y otras.

Es importante señalar que el desarrollo de la enfermedad va a depender de múltiples factores y que en la mayoría de los casos se trata de una combinación de varios de ellos en el tiempo que favorecen y activan los mecanismos fisiopatológicos responsables de la enfermedad.

Una de las vías que se ha estudiado con mayor profundidad es la predisposición lipídica. Se sabe que la preeclampsia y la enfermedad vascular crónica comparten características epidemiológicas y bioquímicas.

❖ GENÉTICA Y PREECLAMPSIA

Inicialmente, algunos investigadores propusieron que la susceptibilidad podría ser heredada por un gen único materno, autosómico recesivo, o por un gen dominante con penetrancia incompleta.

Posteriormente, se postuló que la susceptibilidad a PE se condiciona por interacciones complejas entre dos o más genes maternos con factores ambientales, genotipos fetales y genotipos paternos. Es muy probable que la susceptibilidad se deba a la acción de varios genes que actúan en la madre y en el feto, modificados por factores ambientales. Esta heterogeneidad hace que la Preeclampsia sea considerada actualmente como una enfermedad genéticamente compleja que no sigue un patrón de herencia mendeliana. En los últimos años se han descrito una serie de genes susceptibles, muchos de ellos en relación con el sistema cardiovascular, desórdenes de la hemostasia o bien que actúan en la regulación del sistema inflamatorio. Dichos estudios han identificado al menos tres locis que presentan una asociación al desarrollo de la enfermedad: 2p12, 2p25 y 9p13. Sin embargo, esta asociación depende de las poblaciones estudiadas y además sólo representaría a un porcentaje de las mujeres con preeclampsia.

Otros estudios de asociación han relacionado otros genes con el desarrollo de PE (Tabla 12). Está considerada una enfermedad genéticamente compleja porque presenta variabilidad fenotípica y genotípica. Ello explica las limitaciones para reproducir un estudio de asociación a un gen candidato.

Tabla 13. Principales genes candidatos estudiados en la PE (Modificado de Williams PJ y cols)

Mecanismo fisiopatológico	Nombre del gen	Polimorfismo predominante investigado
Trombofilia	Factor V Leiden Metilentetrahidrofolato Protombiana Factor activador del plasminógeno Integrina glicoproteína IIIa	506Gln>Arg C667T G20210A I/D promotor C98T
Función endotelial	Óxido nítrico sintetasa 3 Receptor 1 del VEGF VEGF	298Glu>Asp TG repetido C936T
Proteínas vasoactivas	Angiotensinógeno ECA	235Met>Thr I/D intrón 16
Estrés oxidativo y metabolismo lipídico	Apoproteína E Epóxido hidrolasa microsomal Glutathion s transferasa	C866T 113Tyr>His A313G
Inmunogenética	Tumor de necrosis tumoral α Interleuquina 10	G-308A G1082A

2.2. RELACIÓN PREECLAMPSIA Y RETRASO DE CRECIMIENTO

La base fisiopatológica del retraso de crecimiento y preeclampsia es común: una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales.

Se define el CIR como:

- La presencia de un Peso Fetal Estimado (PFE) inferior al percentil 3; o
- la presencia de PFE entre los percentil 3 y 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.

La estimación ecográfica del peso fetal requiere 3 pasos:

A. LA CORRECTA ASIGNACIÓN DE UN FETO A SU EDAD GESTACIONAL:

Se datará la gestación según la primera exploración ecográfica:

- a. Si la LCC <84mm datación por CRL.
- b. Si la LCC > 84mm y DBP <70mm, datación por DBP.
- c. Si DBP > 70mm y FUR incierta, datación para PC.
- d. Si DBP > 70mm y FUR cierta, datación por FUR.

B. LA ESTIMACIÓN DEL PESO A PARTIR DE BIOMETRÍAS FETALES:

Se calculará el PFE según algoritmo que incluye DBP, PC, PA y LF (Hadlock FP AJOG 1985)⁽³⁵⁾.

C. EL CÁLCULO DEL PERCENTIL DE PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL:

Se estimará el percentil de tamaño fetal ajustado por EG (paso 1), el PFE (paso 2), el sexo del feto y el número de fetos (Figueras F EJOGR 2008; Kuno A Hum Reprod 1999).

La aplicación "Calculadora Gestacional" en su versión vigente permite todos los cálculos de este protocolo de manera automática.

<https://www.medicinafetalbarcelona.org/calc/>

Las revalorizaciones del PFE se realizarán en intervalos superiores a los 15 días.

PROTOCOLO DE ESTUDIO DEL FETO CON CIR: ⁽³⁶⁾

Ante el diagnóstico de feto con retraso de crecimiento intrauterino, se debe realizar el siguiente estudio:

- ❖ Estudio Doppler de la arteria umbilical (AU), cerebral media (ACM) y arterias uterinas (AUt). Cálculo del índice cerebroplacentario (ICP): IPACM / IPAU.
- ❖ Exploración anatómica detallada.
- ❖ Ecocardiografía anatómica/ funcional si se cumple alguno de los siguientes criterios:
 - CIR segundo trimestre (diagnóstico <23,6 semanas)
 - En CIR severo (<p3) y precoz (diagnóstico 24,0-27,6 semanas)
 - CIR I o superior
- ❖ Neurosonografía: En CIR severo (<p3)
- ❖ Revalorización del riesgo de cromosomopatía. Se aconseja estudio cariotipo en líquido amniótico si se cumple alguna de los siguientes criterios:
 - Asociación a malformaciones
 - CIR segundo trimestre (diagnóstico <23,6 semanas)
 - CIR severo (<p3) y precoz (24.0-27.6 semanas) sólo si: no se dispone de riesgo de primer trimestre o el riesgo es > 1 / 1000.
- ❖ Si TA <140/90, ratio proteínas / creatinina (P/C) en orina fresca (<30 mg / mmol). Si TA > 140/90 o ya dispone de ratio proteínas/ creatinina, proteinuria/24horas. Control ambulatorio de la TA 2-3/semana.
- ❖ Analítica completa (con perfil hepático y renal).
- ❖ Estudio infecciones:

- Si en primer trimestre IgG-Rubéola negativa o desconocida: solicitar IgG Rubéola
- Screening serológico materno IgG e IgM CMV sólo en los CIR (excluye PEG). La interpretación de estas serologías en el contexto del CIR se detalla en el anexo 2.

CLASIFICACIÓN

En función de los resultados de estas pruebas, se derivarán los siguientes grupos:

- ❖ PEG anormal: PFE <p10 con anomalía estructural mayor o genética o infecciosa.
- ❖ PEG normal: PFE > percentil 3 y <10 + todas las pruebas descritas normales.
- ❖ CIR:
 - **Tipo I:** Alguno de los siguientes criterios
 - PFE <p3
 - ICP <p5 [en dos ocasiones > 12h] (Bachat AA UOG 2003) ⁽³⁷⁾
 - IPACM <p5 [en dos ocasiones > 12h]
 - IP medio AU > p95
 - **Tipo II:** PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:
 - UA-AEDV (flujo diastólico ausente en AU: > 50% de ciclos en asa libre en ambas arterias, en dos ocasiones > 12h)
 - Flujo diastólico reverso en el Istmo Aórtico, en dos ocasiones > 12h
 - **Tipo III:** PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:
 - Flujo reverso diastólico en la arteria umbilical (en >50% ciclos, en las 2 arterias y en dos exploraciones separadas >12h)
 - IP ductus venoso (DV) > percentil 95
 - Pulsaciones venosas de manera dícrota y persistente en dos determinaciones en > 12h.
 - **Tipo IV :** PFE <p10 + alguno de los siguientes criterios:
 - Registro cardiotocográfico (CTG) patológico (variabilidad <5 en ausencia de medicación sedante y / o patrón desacelerativo)
 - Flujo diastólico reverso en el DV.

Sin embargo, no todas las pacientes preeclámplicas tienen fetos con retraso de crecimiento intrauterino.

En años recientes se ha aceptado que la preeclampsia de comienzo temprano y la preeclampsia de comienzo tardío están asociadas con hallazgos bioquímicos, histológicos y clínicos diferentes. La forma de comienzo temprano está casi invariablemente asociada con insuficiencia placentaria y restricción del crecimiento, mientras que la forma de comienzo tardío es más prevalente y, en general, el compromiso placentario está mínimamente presente.

Por otro lado, diversas líneas de evidencia indican que el pronóstico de la preeclampsia depende claramente de la edad gestacional al debut.

La preeclampsia precoz (previa a las 34 semanas) suele acompañarse de criterios de gravedad maternos, retraso de crecimiento, Doppler fetoplacentario patológico y alteraciones morfométricas placentarias. Por otra parte, la preeclampsia tardía tan sólo se acompaña de criterios de gravedad maternos y/o retraso de crecimiento en un 15-30% de los casos, y por lo tanto presenta mejor pronóstico.

Tabla 14. Diferencias entre Preeclampsia precoz y tardía.

	Preeclampsia precoz (<34 sem)	Preeclampsia tardía (> 34 sem)
Prevalencia	0.3 %	2-8 %
Criterios de severidad maternos	83 %	30%
CIR	78 %	15 %
Doppler anormal de arteria umbilical	78 %	43 %
Doppler anormal de arteria uterina	95 %	46 %
Anomalías placentarias	+++	+
Problema	prevención	diagnóstico
Predisposición materna	+	+++
Predicción	1º trimestre	2º-3º trimestre

Así mismo, el pronóstico del recién nacido dependerá en gran medida de la prematuridad. Sin embargo, la edad gestacional no se ha incluido en las principales guías y consensos internacionales como criterio diagnóstico o de gravedad, aunque será clave en el manejo y decisión de finalización del embarazo ^(38,39).

Hay múltiples marcadores de preeclampsia, los cuáles nos permiten seleccionar a aquellas mujeres que se pueden beneficiar de la realización del cribado.

La principal ventaja de los marcadores es que están especialmente asociados con preeclampsia de comienzo temprano, la cual es la forma clínica que más contribuye a los resultados maternos y perinatales adversos.

Como no existe una única prueba que prediga preeclampsia con suficiente exactitud para ser clínicamente útil, el interés por combinar varias pruebas dentro de modelos multiparamétricos ha sido creciente en los últimos años.

El momento de realizar el cribado también ha sido objeto de debate. Muchos marcadores son más sensibles en segundo trimestre. Por ejemplo, la tasa de detección en la arteria uterina es casi dos veces más alta en segundo que en el primer trimestre. Sin embargo, las intervenciones profilácticas en el segundo trimestre para las mujeres cribadas como positivas, parecen no ser efectivas.

2.3. MEDIDAS PREVENTIVAS

Se han propuesto varios tratamientos para la prevención de la enfermedad, como se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 15. Métodos propuestos para la prevención de preeclampsia.

	Reducción riesgo preeclampsia	Recomendación
Dieta y ejercicio (I)	No	Evidencia insuficiente
Restricción de sal y proteínas (II)	No	No recomendado
Magnesio/Zinc (I)	No	No recomendado
Aceite de hígado de pescado (I)	No	Evidencia insuficiente
Calcio (I)	Reducción en pacientes con déficit de Calcio	Poblaciones con baja ingesta de Ca o en pacientes con HTA crónica
AAS a bajas dosis (I)	Reducción del 15% en población de alto riesgo	En población de alto riesgo
Heparina (III)	Reducción en mujeres con trombofilias o enfermedad renal	No se recomienda por falta de estudios randomizados en la población general
Vitaminas antioxidantes (II)	Reducción en mujeres de alto riesgo	No suficiente evidencia para recomendar su uso
Niveles de evidencia (I-IV) definidos por la estadounidense <i>Preventive Task Force</i> .		

CALCIO: Únicamente se aconseja en población con baja ingesta ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Los países con más baja ingesta son India, Japón, países de África, Chile, Venezuela. La OMS en 2011 recomendó una ingesta diaria de calcio durante el embarazo de 1,5 – 2 gramos diarios en áreas con aporte de calcio dietético bajo. Sin embargo, estas cantidades exceden la recomendación de la RDA (recommended daily allowance) de 1 – 1,3 gramos diarios. Logísticamente, estas cantidades son difíciles de transportar. Tradicionalmente se ha relacionado el aporte bajo de calcio con preeclampsia, ya que, la ingesta de calcio por debajo de los niveles recomendados se relaciona con hipertensión fuera del embarazo, osteoporosis, litiasis renal, cáncer de colon y obesidad. Sin embargo, el exceso de aporte de calcio también tiene efectos adversos como es el riesgo de infarto de miocardio. En algunos estudios también se observó un incremento inesperado del síndrome de HELLP en gestantes. Por ello, en muchas revisiones, se aconseja el aporte de bajas dosis de calcio (\leq 1gramo diario). En un artículo publicado en marzo 2014 por Hofmeyr, los suplementos de calcio con baja dosis en mujeres de alto riesgo de preeclampsia, producen una reducción de la misma similar a la producida por los suplementos de altas dosis, tanto si estos suplementos tenían antioxidantes y/o ácido linoleico o no.

DIETA: Existen datos insuficientes para recomendar la dieta hiposódica en gestantes como prevención de la preeclampsia. Existen artículos que recomiendan un consumo adecuado de verduras, frutas y complementos de ácido fólico, ya que son factores protectores para el desarrollo de preeclampsia. Sin embargo, el consumo de café, la medida aumentada de la circunferencia braquial y la anemia, son factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia ⁽⁴⁴⁾. En un estudio realizado en población australiana por Schoenaker, se observó que la dieta mediterránea previa a la gestación, era un factor protector para el desarrollo de estados hipertensivos del embarazo. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmarlo ⁽⁴⁵⁾.

ANTIOXIDANTES: Su administración se basa en el hecho de que el estrés oxidativo se ha propuesto como un factor en el desarrollo de la preeclampsia. Por tanto, se pensó que la administración de antioxidantes podía prevenir o retrasar el inicio de la preeclampsia. Sin embargo, la vitamina C y la vitamina E, no sólo no han demostrado reducir la incidencia de preeclampsia, sino que incluso pueden aumentar alguna de sus complicaciones como el retraso de crecimiento intrauterino ^(46,47).

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO: Es el principal agente utilizado y el único del cual se ha demostrado su eficacia.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia es el desequilibrio entre la producción de prostaciclina y de tromboxano A₂, de manera que existe un relativo aumento de tromboxano A₂ producido por las plaquetas que explicaría la vasoconstricción característica de la fase clínica de la enfermedad.

El ácido acetil salicílico (AAS) inhibe a la enzima ciclo-oxigenasa, que da lugar al TX-A₂ en las plaquetas y en el endotelio, y por lo tanto, disminuye la síntesis de TX. Así pues, el tratamiento con AAS podría evitar la vasoconstricción y la hipercoagulabilidad características de la enfermedad. Esta hipótesis es la que ha llevado a pensar que el AAS podría prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad.

Hasta el momento, los resultados de la mayoría de los estudios randomizados muestran un efecto beneficioso del AAS en la prevención de la preeclampsia.

En una revisión sistemática realizada por la Cochrane (año 2000) sobre 29.331 mujeres incluidas en 32 estudios, se demostró que el uso de AAS disminuyó el riesgo de presentar preeclampsia en un 15%. Dicho estudio era independiente del riesgo de base de la paciente a desarrollar la enfermedad. Además, el AAS disminuyó el riesgo de parto prematuro en un 7% y el riesgo de muerte fetal y neonatal en un 14 %.

El efecto beneficioso de la AAS dependió de la dosis empleada y del inicio del tratamiento, así, a mayor dosis e inicio precoz (considerado inicialmente que era precoz antes de la semana 20) mejores resultados. No se encontraron diferencias en la

incidencia de retraso de crecimiento intrauterino entre el grupo tratado y el grupo control.

Es importante destacar que las mujeres en tratamiento con AAS a bajas dosis no presentaron mayor incidencia de desprendimiento de placenta ni metrorragia.

En otra revisión sistemática de la literatura realizada por Ruano y cols en el año 2005, intentó estudiar los datos discriminando entre población de bajo riesgo y mujeres de alto riesgo, que se definió por el antecedente de preeclampsia en la gestación previa, HTA crónica o la presencia de aumento de resistencias en el Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre. Los autores concluyen que en la población de bajo riesgo, el tratamiento con AAS a bajas dosis no tiene un efecto significativo en la disminución de la incidencia de la enfermedad. En cambio, en la población de alto riesgo mostró una reducción del 15 %.

Su uso en población de bajo riesgo no está justificado.

Así pues, el tratamiento con AAS a bajas dosis parecía mostrar una eficacia marginal en la prevención de preeclampsia en pacientes con alto riesgo, suponiendo una reducción del 15 % en la incidencia de preeclampsia. Sin embargo, todo ello, para una dosis de 75 mg administrada a partir de las 16-20 semanas de gestación.

Sin embargo, la placentación en la semana 16-20 ya se ha iniciado. De hecho, finaliza hacia la semana 24 aproximadamente. Una revisión reciente mostró que la aspirina debía administrarse antes de la semana 16 para reducir la incidencia de preeclampsia severa en mujeres con placentación anormal ^(48,49). Si se administra el AAS de forma profiláctica antes de la semana 16 en mujeres con alteración del Doppler de la arteria uterina, se puede llegar a reducir el riesgo de preeclampsia en un 50 %. Es decir, administrando el AAS a mujeres de alto riesgo se reduce la tasa de hipertensión gestacional, preeclampsia severa y partos pretérminos.

- Si se administra antes de la semana 16, la reducción de la preeclampsia puede llegar al 47 %.
- si se administra en mujeres de alto riesgo, la reducción puede alcanzar el 60 %.
- si se consideran las formas precoces la reducción es de incluso el 70 %.

Todo ello nos indica que es evidente la necesidad de un test de screening que permitan detectar a las pacientes con riesgo de preeclampsia antes de la semana 16 y, a ser posible, capaces de discriminar la vía fisiopatológica principal que contribuye al desarrollo de la enfermedad, de tal manera que se podría disminuir el número de pacientes necesarias a tratar para prevenir un caso.

En un estudio publicado este año 2015, se analizaron las placentas de mujeres con y sin preeclampsia. Las células de citotrofoblasto se cultivaron y algunas se trataron con AAS.

Se sabe que el VEGF (vascular endothelial growth factor) y el PlGF (placental growth factor) intervienen en la angiogénesis y placentación. El receptor de ambos es una proteína transmembrana, el FLT1 (fms-like tyrosine kinase 1) que se une con alta afinidad a ambos. Sin embargo, su forma soluble, el s-FIT1 es un antagonista de ambos, tanto el VEGF como el PlGF. En la preeclampsia se produce un desequilibrio entre factores angiogénicos (VEGF, PlGF, prostaciclina) y antiangiogénicos (s-FIT1, tromboxano, etc) En este estudio, se observó que la hipoxia y la isquemia, tenía como consecuencia un incremento del s-FIT1. Se observó que el AAS reducía la expresión y liberación del sFlt-1 en los citotrofbastos tratados. El efecto del AAS en la expresión del sFLT1 no había sido antes examinado ^(50,51).

2.4. FACTORES DE RIESGO Y DETECCIÓN PRECOZ

La preeclampsia es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad materna y perinatal. La incidencia de hipertensión no proteinúrica inducida por el embarazo es del 5-10 % aproximadamente y se asocia con un aumento mínimo del riesgo materno y fetal/neonatal y un peso al nacer similar a aun mayor que en los embarazos normotensos.

La preeclampsia y eclampsia, en cambio, son las causantes de la muerte de más de 200.000 mujeres embarazadas /año en todo el mundo. La hemorragia cerebral es la causa primaria de muerte más frecuente. También la preeclampsia es la principal causa de mortalidad y morbilidad perinatal como consecuencia de desprendimiento de placenta, restricción de crecimiento fetal y parto prematuro iatrogénico.

En la actualidad, el único tratamiento definitivo es la finalización de la gestación. Por ello, uno de los principales objetivos de la investigación en preeclampsia es el detectar a las pacientes con riesgo al desarrollo de la enfermedad y la de diseñar posibles intervenciones que permitan su prevención. Cualquier medida preventiva en medicina pretende evitar que un determinado proceso patológico se inicie (prevención primaria). La prevención primaria sólo es posible si se conocen las causas de la enfermedad.

En el caso de la preeclampsia la única forma de evitar que la enfermedad ocurra es evitando la gestación.

En la preeclampsia, la etiología y los mecanismos responsables de la patogénesis aún no se conocen con exactitud. La alteración en el proceso de invasión trofoblástica es uno de los factores fisiopatogénicos claves, sin embargo, no es suficiente para explicar la disfunción endotelial y el síndrome clínico que aparece en la circulación materna.

Parece ser que factores constitucionales maternos explicarían la susceptibilidad individual a padecer la enfermedad en el contexto de la alteración en la perfusión placentaria de distinto grado.

La teoría más aceptada en la actualidad es que la preeclampsia es una enfermedad multietiológica con vías fisiopatogénicas heterogéneas, que pueden contribuir en distinto grado al desarrollo de la enfermedad. Esta heterogeneidad dificulta el discernir los factores contribuyentes al desarrollo de la enfermedad y por tanto, establecer medidas terapéuticas según la posible etiología.

Existen numerosos factores de riesgo que pueden contribuir al desarrollo de preeclampsia. Sobre alguno de ellos sería posible intervenir para disminuir el riesgo.

Tabla 16. Factores de riesgo asociados a preeclampsia.

Factores de riesgo en relación a la pareja	<ul style="list-style-type: none"> • Nuliparidad/primoparternidad • Exposición limitada al esperma, inseminación de donante • Padre que ha dado lugar previamente a gestación con preeclampsia
Factores de riesgo maternos	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de preeclampsia • Edad materna elevada • Gran intervalo entre gestaciones • Donación de ovocitos • Historia familiar
Enfermedad materna subyacente	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión crónica • Enfermedad renal • Obesidad, síndrome de resistencia a insulina • Diabetes tipo 1 y Diabetes gestacional • Trombofilias (Factor V Leyden, déficit proteína S, etc) • Síndrome antifosfolípido
Factores de riesgo asociados a la gestación	<ul style="list-style-type: none"> • Embarazo múltiple • Mola hidatiforme • Hidrops fetal • Anomalías cromosómicas (Triploidia, trosomia 13)

La prevención secundaria de una enfermedad se basa en la detección precoz de las pacientes de riesgo.

Durante los últimos años se han propuesto numerosos tests clínicos, biofísicos o bioquímicos para la detección precoz de las mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia. Dicho test debe ser fácil de realizar, accesible a toda la población, no

invasivo y con capacidad de detectar a las pacientes de riesgo con suficiente antelación como para tener la posibilidad de aplicar un tratamiento preventivo.

No existe en la actualidad una prueba diagnóstica que cumpla estas expectativas.

El test que hasta el momento parece ser el que se acerca a estas premisas es la realización del Doppler de las arterias uterinas durante el segundo trimestre de gestación. El Doppler de las arterias uterinas refleja la perfusión placentaria y se ha correlacionado con el grado de invasión trofoblástica.

La sensibilidad del test aumenta para la detección de las pacientes con riesgo a padecer preeclampsia o CIR antes de las 32 semanas, cuando las repercusiones a nivel de la mortalidad y morbilidad fetales son mayores.

La combinación del Doppler de las arterias uterinas con los factores de riesgo maternos parece que aumenta de forma importante la sensibilidad y especificidad del test.

Para definir cuáles son las mujeres de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, hay que considerar una serie de factores:

- **Factores epidemiológicos**
- **Doppler arterias uterinas**
- **Factores hemodinámicos maternos**
- **Factores bioquímicos maternos**
- **Tests Combinados.**

❖ **FACTORES EPIDEMIOLÓGICOS**

Los factores epidemiológicos que contribuyen al desarrollo de preeclampsia son:

EDAD

El riesgo de preeclampsia se eleva con la edad materna. Después de los 34 años el riesgo aumenta un 30 % por cada año adicional. En las mujeres mayores de 40 años el riesgo aumento el doble, sin relación con el número de embarazos previos. Esto se debe al incremento de enfermedades preexistentes por el aumento de edad.

ORIGEN ÉTNICO

El riesgo de preeclampsia en la mujer de raza negra es más del doble que en la mujer de raza blanca.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal previa a la gestación igual o superior a 30, aumenta cuatro veces el riesgo de padecer la enfermedad. La obesidad está directamente relacionada con la resistencia a la insulina, otro de los factores de riesgo para padecer preeclampsia. El aumento de la obesidad en los países desarrollados probablemente tenga un impacto en la prevalencia de la enfermedad ^(52,53). En un estudio publicado en Octubre 2014 por la ACOG, en el que se incluían a 2637 mujeres, el factor de riesgo más relevante en EEUU fue el sobrepeso y obesidad. En el año 2012 hubo cerca de 4 millones de nacimientos en Estados Unidos. Considerando que la tasa de preeclampsia es cercana al 8%, se podrían prevenir 20.768 casos de preeclampsias con una reducción del 10 % en número de gestantes obesas. Por tanto, este factor de riesgo es de suma importancia.

El cálculo del IMC se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$IMC = \frac{\text{peso en kg}}{\text{Altura en metros al cuadrado}}$$

Las unidades del IMC son kg/m²

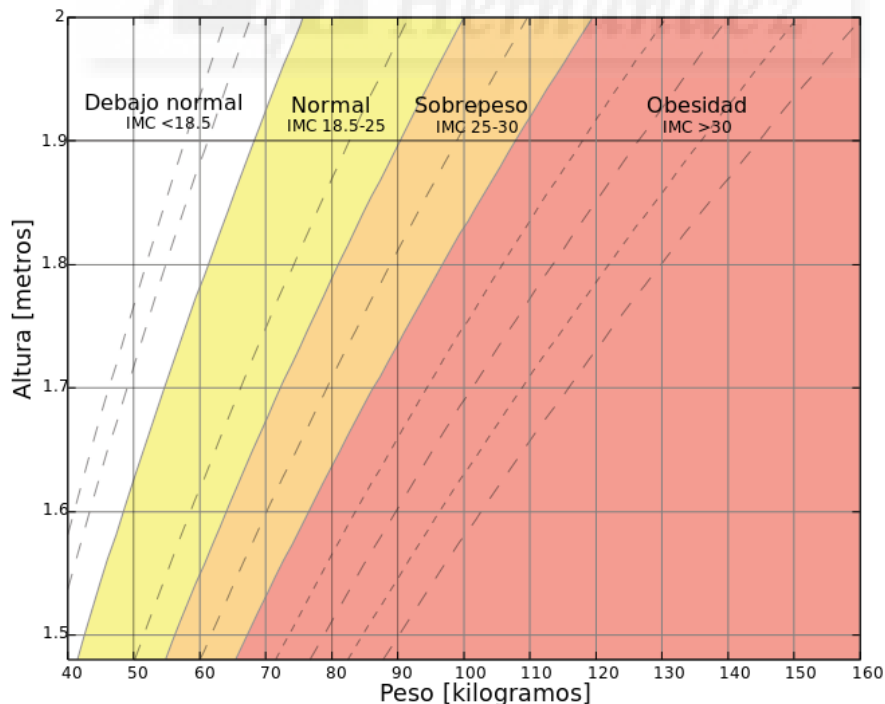


Ilustración 2. Índice de masa corporal

TABACO: El tabaquismo se ha asociado a una disminución del riesgo de preeclampsia del 30-40 %. Esta disminución del riesgo es para aquellas mujeres que dejaron de fumar previamente al inicio de la gestación, ya que si continuaban con el hábito, no disminuyó el riesgo, es más, las complicaciones asociadas como bajo peso o desprendimiento de placenta son mayores.

Por lo tanto, una medida de prevención primaria es la de recomendar el cese del hábito al planear la gestación. Si el tabaco se eliminara en mujeres gestantes, el número de fetos pequeños para edad gestacional se reduciría un 12 % ⁽⁵⁴⁾.

PARIDAD: En mujeres nulíparas el riesgo de preeclampsia es más del doble que en mujeres que han tenido partos previos. Una de las posibles hipótesis es la mala adaptación materna al trofoblasto relacionado con la exposición de antígenos paternos.

También aumenta el riesgo si la gestación se ha obtenido por inseminación artificial con semen de donante o tras donación de ovocitos.

Por otro lado, el cambio de pareja, supone equiparar el riesgo con una gestante nulípara. Se ha descrito la relación de la exposición al semen del futuro padre y el riesgo de la enfermedad, así es mayor cuanto menor ha sido la exposición previa a la gestación.

PERIODO INTERGENÉSICO: El riesgo de preeclampsia crece cuanto mayor es el tiempo transcurrido después del parto previo. El aumento es de un 10 % por año, de manera que para un intervalo de 10 años o más, el riesgo de preeclampsia es casi el mismo que en una mujer nulípara.

EMBARAZOS MÚLTIPLES: El riesgo en gestación gemelar es de tres veces mayor y en mujeres con gestación triple es unas ocho veces mayor. Este aumento del riesgo no depende de la corionicidad ni cigocidad. También la infertilidad y los tratamientos de reproducción asistida son un factor de riesgo independiente para preeclampsia ⁽⁵⁵⁾.

PREECLAMPSIA PREVIA

Tabla 17. Riesgo de desarrollar preeclampsia.

• PE previa/síndrome antifosfolípido	x 8
• IMC > 35 kg/m ² / Diabetes	x 4
• Nuliparidad/ Gestación múltiple / Historia familiar de PE	x 3
• Edad > 40 años, hipertensión, enfermedad renal o autoinmune, periodo intergenésico > 10 años	x 2

La Preeclampsia previa y síndrome Antifosfolípido son los principales factores de riesgo, ya que incrementan el riesgo de preeclampsia en 8 veces (LR =8).

La preeclampsia en gestación anterior es, por tanto, el principal factor de riesgo para recurrencia en posteriores gestaciones. Se ha demostrado que, el momento de aparición de la preeclampsia es más importante que la gravedad de la misma ⁽⁵⁶⁾.

El riesgo de recurrencia va en función de las semanas de gestación en el debut de la preeclampsia:

- Si se produce el debut de la preeclampsia por debajo de la semana 28, el riesgo de recurrencia oscila alrededor del 50 %.
- Entre las 28-34 semanas de gestación, el riesgo de recurrencia oscila alrededor del 40 %.
- Si se produce el debut de la preeclampsia entre la semana 34 y 37 de gestación, el riesgo de recurrencia oscila alrededor del 30 %.
- Si se produce el debut de la preeclampsia por encima de la semana 37, el riesgo de recurrencia oscila alrededor del 20 %

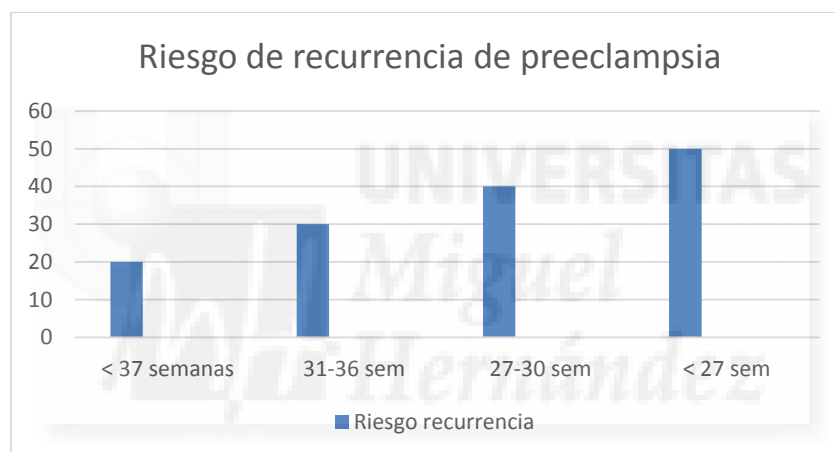


Ilustración 3. Riesgo recurrencia de preeclampsia. Barton. Obstet Gynecol 2008.

Sin embargo, si la preeclampsia se complica con un síndrome de HELLP, el riesgo de recurrencia es de tan solo el 20 %. Igualmente ocurre si aparece como complicación la Eclampsia. El riesgo de recurrencia en este caso es también del 20 %.

Los factores de riesgo epidemiológicos que se han relacionado con el retraso de crecimiento intrauterino son los siguientes:

- Preeclampsia o retraso de crecimiento previos. LR = 4-5.
- Condiciones médicas: diabetes con enfermedad vascular, hipertensión, enfermedad renal, enfermedad autoinmune, cardiopatía congénita cianótica. LR = 3.
- Edad superior o igual a 35 años, IMC < 20, periodo intergenésico mayor a 6 meses, nuliparidad, privación social. LR = 2.

Basar la recomendación de prevención según factores de riesgo epidemiológico, es una estrategia que han seguido varias sociedades.

El NHS anglosajón, en sus guías clínicas NICE clinical guideline 107, estableció unos factores de riesgo epidemiológicos, de tal manera que, a aquellas pacientes que cumplieran al menos 2 factores de riesgo moderados o al menos un factor de alto riesgo, se les administraba 75 mg de Ácido Acetilsalicílico desde la semana 12 hasta el nacimiento⁽⁵⁷⁾.

FACTORES DE RIESGO MODERADO PARA PREECLAMPSIA:

- Primer embarazo
- Edad \geq 40 años
- Periodo intergenésico $>$ 10 años.
- IMC \geq 35 kg/m² en la primera visita.
- Historia familiar de preeclampsia
- Gestación múltiple

FACTORES DE ALTO RIESGO:

- Enfermedad hipertensiva durante gestación anterior
- Hipertensión crónica
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido.
- Diabetes tipo 1 o tipo 2

La tasa de detección de los factores epidemiológicos para el diagnóstico de la preeclampsia precoz o CIR precoz, es del 30-40 % aproximadamente, según algunos estudios ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾.

El administrar un tratamiento a las mujeres con estos factores de riesgo epidemiológico, tiene dos implicaciones. Por una parte, se administrará el tratamiento al 25 % de la población gestante, y por otra parte, teniendo en cuenta que la tasa de detección de los factores epidemiológicos es del 30-40 %, se asume que 60-70 % restante ocurrirán en pacientes que no cumplen estos factores de riesgo epidemiológicos.

Por tanto, se necesitan otros parámetros que nos ayuden a aumentar la resolución de este método de cribado.

❖ DOPPLER ARTERIAS UTERINAS

Aunque no existe un acuerdo internacional sobre la utilización del Doppler de las arterias uterinas tras inicio de la clínica hipertensiva, muchos centros como el Hospital Clínico de Barcelona, sí lo incorporan como criterio diagnóstico y pronóstico debido a su alto valor predictivo, a la existencia de valores de normalidad en nuestra población y a su asociación al pronóstico sobre todo fetal ^(61,62).

La invasión trofoblástica se inicia a lo largo del primer trimestre y se completa alrededor de la semana 24-26.

La preeclampsia de comienzo temprano está caracterizada por una invasión trofoblástica defectuosa, llevando a una hipoperfusión placentaria. El Doppler de la arteria uterina nos aporta una buena correlación funcional y es usada para evaluar no invasivamente la invasión trofoblástica ^(63,64). Se han realizado investigaciones extensas en el valor de este parámetro para el cribado de preeclampsia.

Los reportes iniciales usaron apreciaciones cualitativas evaluando la presencia de muesca diastólica. En los últimos 10 años el uso de variables continuas ha llegado a ser extendido como más mediciones objetivas para cuantificar la impedancia vascular, principalmente el índice de pulsatilidad medio, del cual han sido publicados los rangos de normalidad de la semana 11 a 41.

El cribado en el segundo trimestre (semana 21 a 23) con el Doppler de las arterias uterinas ofrece unas tasas de detección para preeclampsia del 48 al 66 %, con tasas de falsos positivos del 13 al 20 %.

Consistente con el conocimiento sobre fisiopatología de la preeclampsia, el rendimiento del Doppler de las arterias uterinas es mejor para la preeclampsia de comienzo temprano, con una tasa de detección al segundo trimestre alrededor del 80% para unos falsos positivos del 5 al 10%.

El estudio más grande, llevado a cabo en el Reino Unido (65), incluyendo más de 30.000 mujeres de bajo riesgo, halló para el Doppler uterino del segundo trimestre (Índice de pulsatilidad media) una tasa de detección del 42,8 %, 31,6% y 77,8 % para preeclampsia en general, de comienzo tardío y de comienzo temprano (parto antes de la semana 34), para una tasa de falsos positivos fijada del 5 %.

Estudiando casos patológicos, se ha comprobado que en un 90 % de los casos de preeclampsia precoz, el Doppler de las arterias uterinas entre la semana 19-23 de gestación está alterado. Mientras que en los casos de preeclampsia de aparición posterior a la semana 34, únicamente en el 30 % de los casos existe una alteración del Doppler de las arterias uterinas.

En el caso del retraso de crecimiento intrauterino (CIR), la alteración del Doppler de las arterias uterinas entre la semana 19 y 23 de gestación está presente en el 75 % de los casos de CIR precoz y en el 30 % de los casos de CIR tardíos.

Por tanto, el Doppler de las arterias uterinas en semana 19 – 23 de gestación, es el mejor predictor individual de preeclampsia y CIR precoz.

El cribado de CIR y preeclampsia precoz mediante el Doppler de las arterias uterinas en semana 19 a 23 de gestación, tiene una Tasa de Detección de entre el 75 -80 %.

La principal limitación de este cribado, viene dado por el hecho que en estas semanas ya se ha iniciado el proceso de placentación. Por tanto, el administrar un tratamiento profiláctico no va a ser eficaz para la prevención de la preeclampsia o CIR precoces.

El siguiente paso natural fue mover el cribado al primer trimestre, con la idea de aportar de forma temprana en el embarazo, un riesgo individual para preeclampsia, de una forma similar al cribado para aneuploidias.

Un gran estudio aleatorizado también contribuyó a este cambio mostrando que el cribado a la semana 21-23 con Doppler uterino y tratando con aspirina a aquellas pacientes con flujo anormal, no resulta en una reducción en la incidencia de preeclampsia ⁽⁶⁶⁾.

El rendimiento del cribado en el primer trimestre para preeclampsia en general fue desalentador, con tasas de detección que oscilan del 20 al 31 % para una tasa de falsos positivos del 5%. Sin embargo, para preeclampsia severa (incluyendo el comienzo clínico antes de la semana 34) la tasa de detección agrupada fue del 40% para unos falsos positivos del 10 %.

En mujeres de alto riesgo (incidencia de preeclampsia del 10,6 %) un estudio demostró una tasa de detección del 21,4 % para una tasa de falsos positivos del 10% ⁽⁶⁷⁾.

También se ha sugerido que el Doppler uterino del lado placentario refleja mejor la invasión trofoblástica.

La evaluación Doppler de la arteria uterina tiene un rendimiento diagnóstico aceptable para preeclampsia en general. Su rendimiento es aún mejor para preeclampsia de comienzo temprano y para preeclampsia asociada con restricción de crecimiento intrauterino, las cuales son las formas clínicas con más alto riesgo de morbilidad materna y neonatal.

Esta medición tiene también una reproducibilidad aceptable, es realizable y económica cuando es incorporada en la ecografía de rutina. Así, el Doppler de la arteria uterina en el segundo (permitiendo mayores tasas de detección) o en el primer trimestre

(permitiendo una identificación temprana del riesgo) es el candidato más sólido para ser incluido en estrategias preventivas.

Sin embargo, la baja tasa de detección de la art uterina hace que no se haya extendido su uso.

❖ FACTORES HEMODINÁMICOS MATERNOS

Se han propuesto parámetros hemodinámicos como:

- Gasto cardíaco materno.
- Estudio hemodinámico cerebral.
- Análisis de la onda de pulso. Son parámetros complejos.
- Medición de la presión arterial en primer trimestre. Es un método factible y de rendimiento diagnóstico aceptable. Aporta una tasa de detección del 50 % para preeclampsia precoz y del 20 % para retraso de crecimiento precoz para un 10 % de falsos positivos. Son tasas de detección comparables al Doppler de la arteria uterina. Por tanto, es un parámetro a considerar por su sencillez, y precisamente por ello, ha sido frecuentemente olvidado.

❖ FACTORES BIOQUÍMICOS MATERNOS

Entre los marcadores bioquímicos propuestos para el cribado de la preeclampsia encontramos:

- **PAPPA (Pregnancy associated Plasma Protein A)**

La PAPP-A es una glucoproteína de gran tamaño con un peso molecular de 200 KDa que pertenece a la superfamilia de las peptidasas dependientes del zinc. La PAPP-A fue aislada inicialmente en el suero de las embarazadas, donde su concentración aumenta permanentemente hasta la fecha del parto. Es producida por el trofoblasto y secretada al suero materno donde circula como un complejo heterotetramérico, junto con las dos subunidades de la proforma de la proteína básica más importante del eosinófilo.

El estudio de este marcador es interesante desde el punto de vista práctico-económico, ya que al estar incluido en el test de cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de gestación, es realizado a todas las gestantes junto a la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (β hCG). Si se confirmase su utilidad como predictor de PE y/o complicaciones asociadas al embarazo proporcionaría un valor adicional al diagnóstico clínico. Diversos estudios han demostrado que menores concentraciones de PAPP-A durante el primer trimestre están asociadas con PE y otras complicaciones del embarazo.

Los marcadores utilizados para la detección de síndrome de Down no han demostrado tener un rendimiento clínico aceptable y tienen una capacidad predictiva pobre como para incluirlos en la práctica clínica asistencial.

Sin embargo, los factores bioquímicos que tienen mejor rendimiento son los factores angiogénicos:

- **Inhibina A**
- La **Proteína PP13**. Es una proteína producida por el trofoblasto y que se une a los residuos de azúcar de la matriz extracelular, lo cual interviene en la implantación placentaria. La PP13 favorece la liberación de prostaglandinas para favorecer la remodelación vascular en el desarrollo placentario temprano. Sus valores descendidos se relacionan con el desarrollo de preeclampsia. Su determinación individual en suero presenta tasas de detección para preeclampsia precoz del 40 % y para retraso de crecimiento precoz del 30% (Tasa falsos Positivos 10 %). En un artículo publicado en junio 2010, la PP13 combinada con el Placental Growth Factor (PIGF) predecían el 54 % de las PE para un 10 % de falsos positivos. El valor predictivo era mayor si la PE se complicaba con CIR. Sin embargo, la PP13 no se relaciona con la severidad de la PE ⁽⁶⁸⁾.
- **Endogлина soluble** ⁽⁶⁹⁾.
- **PIGF** (Placental Growth Factor). Es una proteína pro-angiogénica que interviene en la regulación del desarrollo vascular placentario y en la función del endotelio materno durante el embarazo. En casos de PE, se observa que sus valores descienden tanto en primer como en segundo trimestre.
- **SFlt**, (receptor soluble -1 fms – like de la tirosin kinasa)
- **Índice PIGF/SFlt**,
- **VEGF-1**
- **Leptina** ^(70,71).

Sus tasas de detección en primer trimestre de gestación, oscilan alrededor del 50 % para la preeclampsia precoz, y alrededor del 40 % para el retraso de crecimiento precoz (para una Tasa de Falsos Positivos del 10 %).

Recientemente se han publicado varios artículos, como el publicado en Ultrasound Obstet Gynecol 2015 en el cual se valora la ratio SFlt- 1/PIGF ⁽⁷²⁾.

La preeclampsia es una causa importante de morbi-mortalidad materna y fetal/neonatal en todo el mundo. El diagnóstico clínico y definición de preeclampsia se basa en la presencia de hipertensión y proteinuria. Sin embargo, es bien conocido que la valoración de la proteinuria presenta imprecisiones y, el hecho que, las complicaciones de la preeclampsia ocurran a menudo antes de que la proteinuria se encuentre en rangos significativos, ha motivado el desarrollo de varias guías en las cuales el diagnóstico de la

preeclampsia se basa en la hipertensión y en signos de disfunción orgánica materna diferentes de la proteinuria.

Además, la presentación clínica y el curso de la preeclampsia es variable, desde preeclampsia precoz severa rápidamente progresiva y que requiera parto pretérmino, hasta preeclampsia de inicio tardío a término.

Todo ello, sugiere que los estándares clásicos para el diagnóstico de preeclampsia no son suficientes para englobar la complejidad del síndrome.

Indudablemente, el manejo correcto de la mujer embarazada con alto riesgo para preeclampsia precisa de una detección temprana y fiable y una monitorización intensificada para reducir de forma sustancial la morbilidad materna, fetal y neonatal.

En el año 2003, Maynard publicó un artículo alegando que la producción excesiva por parte de la placenta del receptor soluble 1 fms – like de la tirosin kinasa (sFlt-1), un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario (PlGF), contribuía a la patogénesis de la preeclampsia ⁽⁷³⁾.

A partir de este momento, se han realizado múltiples estudios mostrando la utilidad de los marcadores angiogénicos tanto en el diagnóstico como en la predicción y manejo de la preeclampsia y alteraciones relacionadas con la placenta.

Por tanto, el desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos está implicados en el desarrollo de la preeclampsia y tienen una relevancia tanto en el diagnóstico como el pronóstico de esta enfermedad.

Los niveles elevados de sFlt-1 y niveles disminuidos de PlGF, resultan en un incremento del índice sFlt-1/ PlGF. Esta ratio puede determinarse en segundo trimestre en mujeres diagnosticadas de preeclampsia, fetos con retraso de crecimiento intrauterino e incluso fetos muertos.

La alteración de esta ratio es más pronunciada en los casos con debut precoz que en los casos con debut tardío, y se asocian con la severidad de cuadro clínico.

Además, este desequilibrio de factores angiogénicos puede ser detectado incluso antes de que aparezcan los síntomas clínicos. Esto permitiría identificar a las gestantes normales de aquellas que presentan un alto riesgo de desarrollar complicaciones durante la gestación, principalmente preeclampsia ⁽⁷⁴⁻⁷⁹⁾.

❖ TESTS COMBINADOS

En el síndrome preeclampsia interactúan varias líneas fisiopatológicas y factores etiológicos ⁽⁸⁰⁾. Existe una gran evidencia de que la estrategia de combinar todos los factores: factores de riesgo epidemiológicos, doppler de las arterias uterinas, factores bioquímicos ^(81,82) y cifras de tensión arterial, detecta la inmensa mayoría de pacientes que van a desarrollar preeclampsia y retraso de crecimiento precoz ^(83,84).

Las tasas de detección para una TFP del 10 %, oscilan alrededor del 80 % para la preeclampsia precoz y alrededor del 75 % para el retraso de crecimiento precoz.

La mayoría de estas series se han realizado en población anglosajona, con una gran proporción de raza negra y de origen afro-caribeño, en las cuales el riesgo de preeclampsia ya está aumentado, así como en una población con una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

Por tanto, habrá que estudiar en nuestra población qué sucede. El Hospital Clínico de Barcelona ha realizado un estudio con 5170 pacientes. En su estudio, las tasas de detección para el preeclampsia precoz son similares a los resultados obtenidos en estudios previos: 80 % de detección para preeclampsia precoz para un 10 % de Falsos Positivos y 71 % de detección para una tasa de falsos positivos del 5 %.

En primer trimestre se calcula de forma individual el riesgo de la paciente para desarrollar preeclampsia utilizando un algoritmo disponible en su página web.

El punto de corte para considerar un cribado positivo, se establece en función de la tasa de falsos positivos que se quiere asumir, que en este caso se ha establecido que sea un 5%. Esta consideración permitiría detectar al 71 % de las pacientes que van a desarrollar preeclampsia precoz.

Esto supone un punto de corte individual superior a 1/75 ⁽⁸⁵⁻⁹¹⁾.

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



3 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO E HIPÓTESIS

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica, progresiva e impredecible caracterizada por la existencia de daño endotelial que precede al diagnóstico clínico.

Esta fase preclínica sólo se detecta en una exploración prenatal de rutina mediante la detección de hipertensión, proteinuria y, en algunos casos, la velocitometría Doppler de la arteria uterina para determinar la insuficiencia placentaria.

La preeclampsia afecta alrededor del 2 al 8 % de embarazos y es un contribuyente mayor a la mortalidad materna con una prevalencia estimada de 100.000 muertes anuales a nivel mundial.

Es también la primera causa de admisión materna a unidades de cuidados intensivos y está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, siendo responsable del 10 % de los mortinatos y del 15 % de los nacimientos pretérminos, especialmente cuando se trata de casos severos y/o precoces.

Su etiología sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que no está causada por un único factor sino por una etiología multifactorial.

La importancia del estudio viene marcada por la morbimortalidad materna y fetal.

Al ser considerado un problema obstétrico sin resolver y la evidencia de que muchos de los cambios asociados a la patogenia de la PE preceden en el tiempo al establecimiento de la enfermedad clínica, ha motivado la continua búsqueda de marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos de los cambios sucedidos en el entorno placentario y en la circulación materna, que puedan tener utilidad como predictores precoces de PE.

Esto sería teóricamente posible, ya que las hipótesis más aceptadas opinan que el origen de la misma está íntimamente ligado a un anormal desarrollo placentario durante la primera mitad del embarazo, antes de que aparezcan los síntomas.

La importancia del diagnóstico precoz está resaltada cuando investigaciones recientes muestran que, en una proporción considerable de casos de muertes fetales debidas a preeclampsia, un manejo diferente podría haber alterado el resultado.

El análisis de los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia puede, por lo tanto, seleccionar a las gestantes con probabilidad de desarrollar la enfermedad, así como permitir una asignación más eficiente de recursos para la monitorización y mejoría de resultados maternos y perinatales.

La principal ventaja de los marcadores es que están especialmente asociados con preeclampsia de comienzo temprano, la cual es la forma clínica que más contribuye a los resultados maternos y perinatales adversos. Como no existe una única prueba que prediga preeclampsia con suficiente exactitud para ser clínicamente útil, el interés por combinar varias pruebas dentro de modelos multiparamétricos ha sido creciente en los últimos años.

El momento de realizar un cribado de preeclampsia también ha sido objeto de debate. Muchos marcadores son más sensibles en segundo trimestre. Por ejemplo, la tasa de detección en la arteria uterina es casi dos veces más alta en segundo que en el primer trimestre. Sin embargo, las intervenciones profilácticas en el segundo trimestre para las mujeres cribadas como positivas, parecen no ser efectivas. Una revisión reciente mostró que la aspirina administrada antes de la semana 16 reduce la incidencia de preeclampsia severa en mujeres con placentación anormal.

Por tanto, en nuestro estudio se analiza la preeclampsia en nuestro Departamento de Salud para conocer si la prevalencia de esta enfermedad en nuestro medio, es similar a la conocida según datos actuales.

Así mismo, analizaremos las características físicas, epidemiológicas y bioquímicas de las gestantes con diagnóstico de preeclampsia. Todo ello orientado a mejorar el diagnóstico precoz, permitir predecir qué gestantes tienen riesgo de desarrollar preeclampsia y mejorar nuestros resultados perinatales y maternos.

El conocimiento de la fisiopatología y factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, es la base para el diagnóstico precoz.

El presente estudio se divide en varios bloques.

1. BLOQUE 1: Estudio de los estados hipertensivos del embarazo comprendidos desde el 1 de Enero del año 2011 hasta el 31 de Diciembre del año 2014.
2. BLOQUE 2: Descripción del cribado de preeclampsia establecido en el Hospital en Enero 2014. Se estudian los cribados realizados desde el 1 de Enero 2014 hasta el 30 de Septiembre 2014.

HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) son una de las principales complicaciones obstétricas y de mayor repercusión en la salud materno-fetal. Conocer y diferenciar las dos entidades principales que se engloban dentro del ente conocido como EHE, la preeclampsia y la hipertensión gestacional, es de vital importancia para el buen desarrollo del parto y de la salud de la madre.

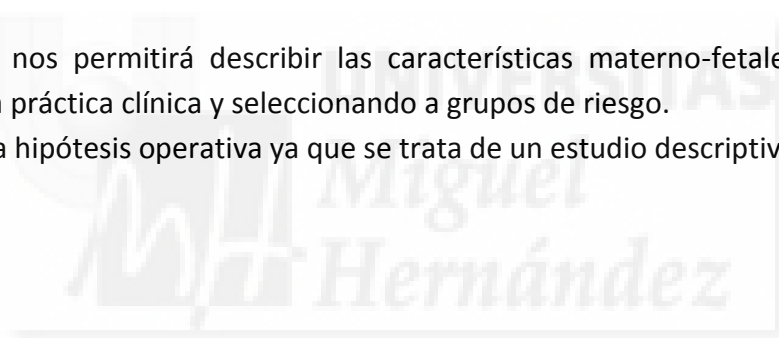
Predecir la preeclampsia es un reto mayor en la obstetricia contemporánea.

Los estados hipertensivos del embarazo suponen uno de los motivos de consulta más importantes en las unidades de riesgo y una considerable inversión de recursos. A pesar de todo ello, la etiología y mecanismos responsables de la patogénesis de la preeclampsia aún no se conocen con exactitud.

Por ello, es importante la determinación de marcadores bioquímicos, epidemiológicos y clínicos que puedan suministrarnos información adicional sobre qué embarazos requieren un control más estrecho por tener un mayor riesgo a padecer preeclampsia-eclampsia.

Este estudio nos permitirá describir las características materno-fetales de los EHE mejorando la práctica clínica y seleccionando a grupos de riesgo.

No existe una hipótesis operativa ya que se trata de un estudio descriptivo.



4. OBJETIVOS

4.1 BLOQUE 1: Estudio de Estados Hipertensivos del Embarazo desde el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2014.

- ❖ OBJETIVO PRINCIPAL
- ❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS

4.2 BLOQUE 2: Descripción del cribado establecido en el Hospital Universitario Vinalopó desde Enero de 2014 a Septiembre 2014.

- ❖ OBJETIVO PRINCIPAL
- ❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS



4. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar las características físicas, epidemiológicas y bioquímicas de las gestantes con estados hipertensivos del embarazo en el Departamento de Salud Elche-Crevillente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

4.1 BLOQUE 1: Estudio de Estados Hipertensivos del Embarazo desde el 1 de Enero 2011 al 31 de Diciembre 2014.

❖ OBJETIVO PRINCIPAL:

Conocer la prevalencia de preeclampsia en el área del Hospital Vinalopó en los años 2011 al 2014, tanto según los criterios tradicionales como con los criterios actualizados por la ACOG en 2013.

❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Analizar las características de las gestantes que han desarrollado trastornos Hipertensivos del Embarazo en general y preeclampsia en particular durante los años 2011 al 2014 en el Departamento de Salud Elche-Crevillente.
2. Analizar la prevalencia de preeclampsia precoz y preeclampsia tardía en el Hospital Vinalopó desde el año 2011 al año 2014.
3. Analizar las complicaciones entre preeclampsia precoz y tardía.
4. Analizar la tasa de gestaciones hipertensas crónicas que desarrollan preeclampsia sobreañadida.
5. Analizar el valor de la PAPPa como marcador bioquímico para la detección de preeclampsia.
6. Confirmar el valor que tiene la hormona BHCG como predictor de preeclampsia.
7. Analizar los valores de PAPPa en gestantes con Estados Hipertensivos del embarazo en general y preeclampsia en particular. Determinaremos los percentiles p3 y 97 en nuestra población.
8. Analizar los traslados de gestantes a otros centros con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, a causa de la Preeclampsia.
9. Analizar la influencia de los factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de Preeclampsia.
10. Determinar un modelo que discrimine entre las pacientes con EHE, aquellas con mayor riesgo a preeclampsia.
11. Analizar los resultados perinatales de los estados hipertensivos.

4.2 BLOQUE 2: Descripción del cribado establecido en el Hospital Universitario Vinalopó desde Enero de 2014 a Septiembre 2014.

❖ OBJETIVO PRINCIPAL:

Describir las características de las pacientes incluidas en el Cribado de Preeclampsia en 1º trimestre durante el año 2014.

❖ OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Analizar los resultados obtenidos del cribado facilitado por el Hospital Clínico de Barcelona, como método de detección de los casos de preeclampsia.
2. Estudiar el valor del ácido acetilsalicílico 100 mg para prevenir los Estados hipertensivos del embarazo.



5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

5.2 SUJETOS A ESTUDIO

5.3 VARIABLES A ESTUDIO

5.4 RECOGIDA DE DATOS

5.5 PLAN DE TRABAJO

5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

UNIVERSITAS
Miguel
Hernández

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la realización de este trabajo de investigación se han seguido las distintas etapas de la metodología científica.

En una primera etapa del actual estudio, tras varias reuniones con el director del trabajo y expertos en el tema, se marcó un objetivo inicial y se realizó una revisión bibliográfica sobre la preeclampsia, con la finalidad de elaborar un marco teórico que sirviera de guía para el diseño.

A partir de ahí, se definió el objeto de la investigación, así como las características de los individuos que compondrían el estudio, y los recursos materiales y humanos necesarios para llevarla a cabo.

El estudio actual es un estudio descriptivo transversal que consiste en determinar qué factores de riesgo influyen para la aparición de Estados Hipertensivos del Embarazo, así como los factores que influyen para la progresión hacia preeclampsia –eclampsia. Entre las variables que se consideran están incluidas las características epidemiológicas maternas, antecedentes personales, factores biométricos, bioquímicos y parámetros analíticos necesarios para el diagnóstico.

Un estudio descriptivo es aquél en que la información es recolectada sin cambiar el entorno (es decir, no hay manipulación). En ocasiones se conocen como estudios “correlacionales” o “de observación. La Oficina de Protección de Investigación Humana (OHRP) define un estudio descriptivo como “cualquier estudio que no es verdaderamente experimental.”

En investigación humana, un estudio descriptivo puede ofrecer información acerca del estado de salud común, comportamiento, actitudes u otras características de un grupo en particular. Los estudios descriptivos también se llevan a cabo para demostrar las asociaciones o relaciones entre las cosas en el entorno.

Este tipo de estudio a menudo se realiza antes de llevar a cabo un estudio experimental o ensayo clínico, para saber específicamente qué cosas manipular e incluir en el experimento.

En el estudio actual, se estudian los casos de Trastornos Hipertensivos del Embarazo desde el día 1 de Enero 2011 hasta el día 31 de Diciembre 2014.

Durante el trascurso de recogida de datos para la tesis doctoral, se instauró un Cribado de Preeclampsia en primer trimestre facilitado por la Fundación Medicina Fetal Barcelona y por el Hospital Clínico de Barcelona.

Este hecho no supuso una pérdida en el seguimiento de nuestro estudio, sino que se aprovecha este hecho y se introduce dentro de la tesis doctoral actual, ya que nos puede aportar evidencia científica de gran importancia para el estudio de los Estados Hipertensivos del Embarazo.

El cribado de preeclampsia, se inició en el Hospital en Enero 2014. Se han recogido los casos de cribado realizados desde el 1 de Enero 2014 hasta el 30 de Septiembre 2014.

Por tal motivo separamos el estudio de la tesis en los tres bloques mencionados anteriormente:

1. BLOQUE 1: Estudio de los estados hipertensivos del embarazo comprendidos desde el 1 de Enero del año 2011 hasta el 31 de Diciembre del año 2014.
2. BLOQUE 2: Descripción del cribado de preeclampsia establecido en el Hospital en Enero 2014. Se estudian los cribados realizados desde el 1 de Enero 2014 hasta el 30 de Septiembre 2014.
3. BLOQUE 3: Discutir la efectividad del cribado actual.

5.2 SUJETOS A ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ❖ BLOQUE 1: Gestantes con Estados Hipertensivos del Embarazo.

La población estudiada incluye a todas las gestantes del Departamento de Salud Elche – Crevillente desde el 1 de Enero 2011 hasta el 31 de Diciembre 2014.

De entre las gestantes, se han seleccionado a todas aquellas diagnosticadas según la Clasificación Internacional de Enfermedades, con el código 642, el cual incluye:

-642 HIPERTENSIÓN QUE COMPLICA EMBARAZO, PARTO O PUERPERIO

642.0 HIPERTENSIÓN ESENCIAL BENIGNA EN EMBARAZO, PARTO O PUERPERIO

642.1 HIPERTENSIÓN RENAL EN EMBARAZO, PARTO O PUERPERIO

642.2. OTRA HIPERTENSIÓN PREEXISTENTE EN EMBARAZO, PARTO O PUERPERIO

642.3. HIPERTENSIÓN TRANSITORIA DEL EMBARAZO

642.4. PREECLAMPSIA LEVE O NEOM

642.5. PREECLAMPSIA GRAVE

642.6. ECLAMPSIA

642.7. TOXEMIA SOBRE HIPERTENSIÓN PREEXISTENTE

642.9. HIPERTENSIÓN NEOM EN EMBARAZO, PARTO O PUERPERIO

❖ BLOQUE 2: Cribados de Preeclampsia

Se ha realizado el cribado de preeclampsia a mujeres embarazadas que acuden a la Ecografía de Primer Trimestre realizada entre la semana 11 a la 13+6 de gestación y que cumplen alguno de los factores de riesgo para el desarrollo de preeclampsia, los cuales se exponen a continuación:

- Nulíparas
- Gestación múltiple.
- Edad < 18 años ó > 40 años.
- Índice de Masa Corporal > 30
- Antecedente de preeclampsia en gestación anterior.
- Historial familiar de preeclampsia.
- Hipertensión crónica
- Enfermedad renal crónica.
- Síndrome antifosfolípido o trombofilia hereditaria.
- Enfermedad vascular o conectivopatía.
- Diabetes Mellitus (pregestacional y gestacional)
- Raza negra.
- Antecedente de CIR de causa inexplicada o abruptio placentae.
- Intervalo intergenésico > 10 años.
- Factores relacionados con el varón: pareja nueva, exposición limitada a semen (uso previo de método barrera) , varón cuya madre o anterior pareja haya desarrollado preeclampsia
- Hidrops fetal
- Mola hidatiforme
- Mujeres que ellas mismas hayan sido pequeñas para edad gestacional

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se han excluido de la base de datos de cribados de preeclampsia, a las pacientes cuyos datos de fin de parto se desconocen por alguna de las siguientes causas:

- Traslado a otro centro hospitalario por otro motivo distinto a la preeclampsia, como por ejemplo, amenaza de parto prematuro.
- Parto en otro centro por decisión materna u otras causas sociales.

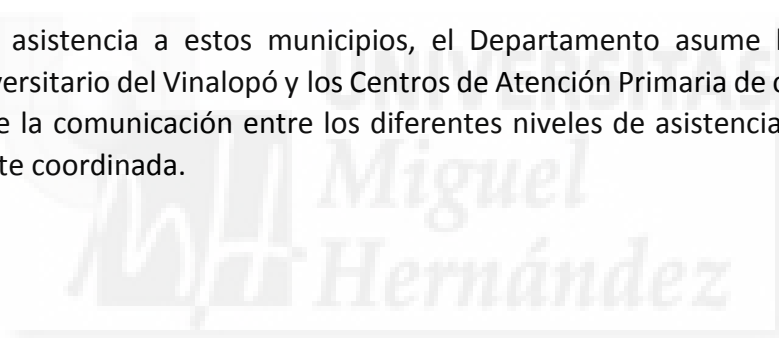
A las mujeres a las cuales se les podía realizar el cribado de preeclampsia, se les entregó un documento informativo (ANEXO 3) y tras ser informadas de la existencia de este cribado y su relevancia clínica, aceptaron verbalmente a que se les realizara.

El estudio se realiza en el Departamento de Salud Elche-Crevillente, población que es atendida en el Hospital Universitario del Vinalopó.

El Departamento de Salud Elche-Crevillente ocupa el área 24 de los Departamentos de Salud de la Comunidad Valenciana.

Desde su nacimiento, Vinalopó Salud se encarga de la prestación de una Atención Sanitaria Integral, que comprende la Asistencia Especializada y la Asistencia en Atención Primaria, posicionándose como un Departamento de Salud capaz de prestar un servicio sanitario público de la máxima calidad. En este sentido, presta servicio a una población de más de 150.000 habitantes de los municipios de Crevillente, Aspe, Hondón de las Nieves, Hondón de los Frailes y parte de la ciudad de Elche.

Para prestar asistencia a estos municipios, el Departamento asume la gestión del Hospital Universitario del Vinalopó y los Centros de Atención Primaria de cada localidad, de forma que la comunicación entre los diferentes niveles de asistencia se encuentra perfectamente coordinada.



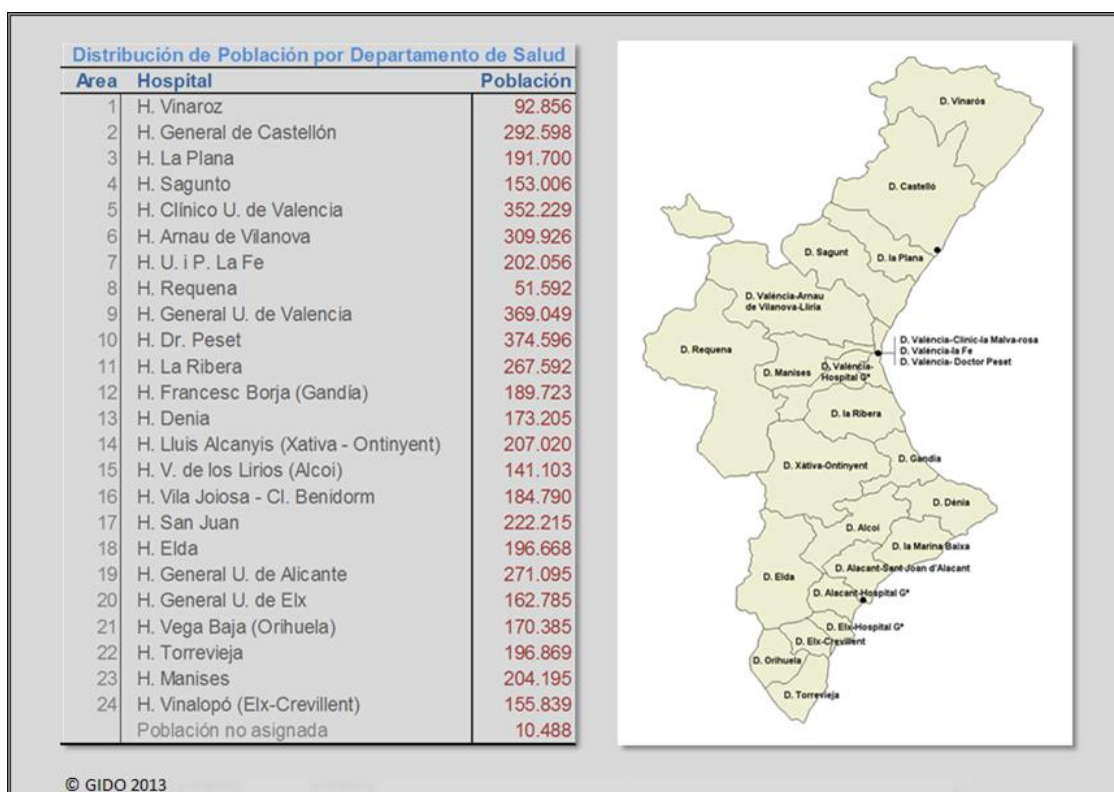


Ilustración 4. Departamento de Salud Elche- Crevillente

En el Hospital del Vinalopó fue inaugurado el día 1 de Junio de 2010. Se asisten alrededor de 1500 partos anuales.

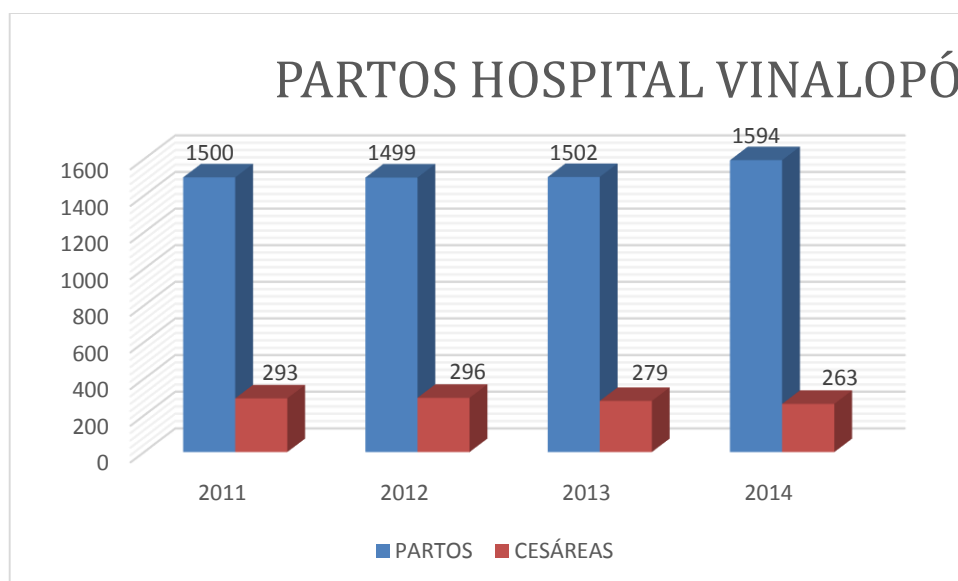


Tabla 18. Partos en el Hospital Vinalopó 2011- 2014

PARTOS	2011	2012	2013	2014
Partos	1500	1499	1502	1594
Cesáreas	293	296	279	263
% Cesáreas	19,50%	19,70%	18,60%	16,50%

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para conseguir una precisión del 1 % en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico Normal al 95% bilateral, asumiendo que la proporción es del 3% de casos de preeclampsia, será necesario incluir 1117 unidades experimentales en el estudio.

En el periodo de estudio se atendieron 6059 partos. De ellos, fueron diagnosticadas de estados hipertensivos del embarazo 210 casos excluyéndose 2 por aborto tardío, quedando para el estudio una muestra de 208 casos de Estados Hipertensivos del Embarazo.

De estos casos de EHE se obtuvieron según los criterios tradicionales de preeclampsia, 102 casos de preeclampsia y, 142 casos de preeclampsia según criterios actualizados en Noviembre 2013.

De esos 208 casos se produjeron 13 traslados a otros Hospitales, todos ellos por presentar preeclampsia de debut temprano (<34 semanas de gestación).

De los traslados, se consiguió los datos perinatales de 7 pacientes por medio de llamada telefónica.

BLOQUE 2

El total de partos de 2014 fue de 1594. Para el estudio de cribado se consiguió una muestra de 160 pacientes que cumplían los criterios de selección para ser seguidas según los criterios establecidos en el cribado de preeclampsia.

De esos 160 se produjeron 13 traslados, no teniendo información de datos perinatales.

Únicamente uno de estos traslados se debió a preeclampsia. Por ello, los 12 traslados de los cuales se desconocen los datos del final de la gestación y se desconoce si desarrollaron finalmente preeclampsia o no, fueron eliminados.

5.3 VARIABLES A ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio datos maternos, datos de la gestación y del neonato.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS:

- ❖ Edad de la paciente en la ecografía de primer trimestre.
- ❖ Paridad: nuliparidad o múltipara. Nulípara es aquella gestante que no ha tenido ningún parto previo. No se tienen en cuenta los abortos. Múltipara es aquella gestante que sí ha tenido algún parto anterior. Variable cualitativa
- ❖ Antecedentes obstétricos:
 - Antecedentes de abortos. Considerado si ≥ 3 abortos espontáneos. No se contabilizan las interrupciones voluntarias de embarazo.
 - Muerte antenatal en gestaciones anteriores
 - DPPNI en gestación anterior
 - Crecimiento fetal deficiente: feto pequeño para edad gestacional o retraso de crecimiento intrauterino en gestación anterior.
 - Cromosomopatías en gestación previa (tanto si se ha realizado Interrupción Legal del Embarazo o no) o malformaciones fetales.
 - Patología uterina o anexial: Se incluyen malformaciones uterinas congénitas (útero arcuato, septo, bicorne, didelfo), miomas actuales o miomectomía previa, cirugía anexial, endometriosis.
 - Diabetes Gestacional en gestación anterior.
- ❖ Antecedentes familiares:
 - Diabetes
 - Hipertensión
 - Renales
 - Coagulopatías
 - Preeclampsia
 - Enfermedades autoinmunitarias
 - Cromosomopatías – enfermedades congénitas (como Charcot-Marie- Tooth, etc)
 - Hipotiroidismo
 - Obesidad
- ❖ Embarazo conseguido con técnicas de reproducción: se ha incluido inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, inseminación artificial con semen conyugal o de donante y Fecundación In Vitro (con ovodonación u ovocitos propios) variable cualitativa.
- ❖ Embarazo gemelar: variable cualitativa.

- ❖ Tabaco. Se consideran fumadoras aquellas pacientes que refieren haber abandonado el hábito tabáquico al inicio de la gestación así como aquellas que continúan con su hábito tabáquico durante la gestación. Variable cualitativa.
- ❖ Etnia. País de origen de la paciente. Variable cualitativa.
 - Española
 - Africana- Magreb
 - Otros
- ❖ Preeclampsia previa en gestación anterior
- ❖ Hipertensión crónica.
- ❖ Diabetes previa a gestación
- ❖ Enfermedades renales crónicas previa a la gestación
- ❖ Coagulopatías: Síndrome antifosfolípido, Lupus Eritematoso sistémico, trombofilias (mutación factor V Leyden, gen de la protrombina, déficit proteína S o C, mutación del gen de la MTHFR, etc) antecedente de trombosis venosa profunda.
- ❖ Otros antecedentes personales:
 - Enfermedades autoinmunes: hipotiroidismo autoinmune, enfermedad de Crohn, psoriasis
 - Alteraciones endocrinas no autoinmunes
 - Factores de riesgo cardiovascular: cardiopatía materna, dislipemia, Síndrome Ovario Poliquístico
 - Neurológicas: Arnold Chiari I intervenido, glioma, Enfermedad congénita de Charcot- Marie- Tooth, Microprolactinoma, epilepsia, hipoacusia congénita, migrañas.
 - Depresión- ansiedad
 - OTROS: Tuberculosis tratada, VIH, Asma, enfermedades hematológicas como talasemia, hernia de hiato, colon irritable, etc

DATOS BIOMÉTRICOS

- ❖ Índice de Masa Corporal: calculado a través de calculadoras informatizadas en internet.
- ❖ Ganancia ponderal hasta el tercer trimestre en kilogramos.
- ❖ PAPP (Proteína A específica del embarazo).

DATOS DE LA GESTACIÓN

- ❖ Incidencias durante la gestación:
 - Amenaza de Parto Prematuro
 - RPM pretérmino
 - CIR

- Metrorragia
- Cólico Renal, Infecciones urinarias.
- Colestasis – Cólico biliar
- Alteración metabolismo Hidratos de Carbono: Diabetes Gestacional Insulinizada, no insulinizada e Intolerancia a Hidratos de Carbono
- Anomalías estructurales fetales
- Cáncer durante gestación.
- ❖ Administración de Ácido Acetilsalicílico 100 mg o no.
- ❖ Tipo de Trastorno Hipertensivo del embarazo según criterios tradicionales:
 1. Hipertensas crónicas.
 2. Hipertensión gestacional. Proteinuria < 300 mg.
 3. Preeclampsia leve
 4. Preeclampsia grave
 5. Preeclampsia atípica
 6. Preeclampsia sobreañadida a Hipertensión crónica
- ❖ Tipo de Trastorno Hipertensivo del embarazo según criterios actualizados por la ACOG en Noviembre 2013.
 1. Hipertensión crónica (esencial o secundaria)
 2. Hipertensión gestacional
 3. Preeclampsia-eclmipsia. Se distinguen si existen criterios de gravedad o no.
 4. Hipertensión crónica con PE sobreañadida
- ❖ Debut del trastorno hipertensivo:
 - Precoz < 34 semanas
 - Tardío > 34 semanas
- ❖ Semanas de gestación en las que se finaliza embarazo
- ❖ Necesidad de traslado a otro centro hospitalario. El Hospital del Vinalopó es un hospital comarcal, por tanto, no existe UCI neonatal. Se trasladan por motivos neonatales a aquellas gestaciones menores de 34 semanas.
- ❖ Forma de inicio del parto:
 - Espontáneo. La gestante inicia el periodo activo de parto de forma espontánea.
 - Inducción por preeclampsia
 - Inducción por otros motivos: inducción por ruptura prematura de membrana, embarazo cronológicamente prolongado, diabetes gestacional insulinizada o colestasis gravídica.

- Cesárea electiva. La cesárea se programa por cesárea anterior, presentación podálica o transversa.
- ❖ Forma de finalización del parto:
 - Parto Eutócico.
 - Parto Instrumentado mediante ventosa o espátulas.
 - Cesárea urgente. Es aquella que se realiza una vez iniciado el periodo activo del parto.
 - Cesárea programada. Se programa la cesárea antes del inicio del periodo activo de parto.
- ❖ Complicaciones del parto
 - Atonía uterina
 - Locales: hematoma, seroma postquirúrgico, edema vulvar, desgarro III grado
- ❖ Complicaciones maternas como consecuencia del trastorno hipertensivo:
 - Síndrome de HELLP. Se incluyen en este grupo a las gestantes que presentan síndrome de HELLP + DPPNI, así como aquellas que desarrollan Sr. HELLP + DPNNI + eclampsia.
 - DPPN
 - Eclampsia

DATOS NEONATALES:

- ❖ Complicaciones fetales secundarias al trastorno hipertensivo
 - Prematuridad. Aquellas gestaciones que finalizan antes de la semana 37 de gestación.
 - CIR. Se define como retraso de crecimiento intrauterino a Se incluyen como CIR a aquellos neonatos que presentan prematuridad + CIR.
 - Muerte fetal
- ❖ Peso del neonato al nacimiento en gramos. Peso en Sala de Partos con báscula eléctrica.
- ❖ Test de Apgar al minuto de vida, 5 y 10 minutos.
- ❖ Gasometria: ph de arteria umbilical y vena umbilical.

DATOS ANALÍTICOS:

- ❖ PAPPa. Se toma el valor de PAPPa en mU/ml y MoMs facilitado por el servicio de Análisis Clínicos del Hospital Vinalopó. La analítica que realiza la paciente para tal determinación se extrae entre la semana 9 y 11 de gestación.
- ❖ BHCG en mu/ml y MoMs. Se obtiene el valor de la analítica realizada entre las semana 9 – 11 de gestación.

CRIBADOS DE PREECLAMPSIA

En los casos de cribado de preeclampsia, los datos epidemiológicos y los datos biométricos recogidos son los mismos que para los casos con Trastornos Hipertensivos, anteriormente citados.

DATOS DE LA GESTACIÓN

- ❖ Incidencias durante la gestación
- ❖ Desarrollo de Trastorno Hipertensivo del Embarazo: si o no. Variable cualitativa.
- ❖ Semanas de gestación en las que se finaliza embarazo
- ❖ Necesidad de traslado a otro centro hospitalario
- ❖ Complicaciones del parto

DATOS ECOGRÁFICO:

En los casos de cribados se han registrado los siguientes datos recogidos de la ecografía de Primer Trimestre:

- ❖ CRL o Longitud cráneo-nalgas del embrión en milímetros. Esta medida se toma en la ecografía realizada en primer trimestre para la realización del cribado de aneuploidias o Test Combinado. Se realiza entre la semana 11 y la 13 + 6. El CRL debe oscilar entre 45 y 84 mm.
- ❖ Traslucencia Nucal en milímetros. Éste valor es útil para el cálculo de riesgo para aneuploidias.
- ❖ Resultado del Test Combinado: Bajo Riesgo o Alto riesgo. El punto de corte para considerar alto o bajo riesgo es 1/ 260.
 - < 1/260 se considera Bajo Riesgo
 - 1/260 a 1/1000 se considera riesgo intermedio
 - >1/260 se considera Alto Riesgo. En este caso se ofrece estudio genético mediante Biopsia Corial antes de la semana 14 de gestación vs Amniocentesis genética en la semana 16-17 de gestación.
- ❖ Índice de Pulsatilidad medio de la Arteria Uterina.

El cribado se realiza basándose en:

- Datos epidemiológicos: paridad, antecedente de preeclampsia previa, hipertensión, diabetes, enfermedad renal, coagulopatía y grupo étnico.
- Datos biométricos: edad de la paciente, peso en kilogramos, altura en centímetros.
- Datos recogidos durante la ecografía de I trimestre: CRL en mm, PAPP-A en la analítica realizada en semana 9-11, valor de tensión arterial sistólica en mmHg, valor de tensión arterial diastólica en mmHg, Índice de Pulsatilidad medio de arterias uterinas.

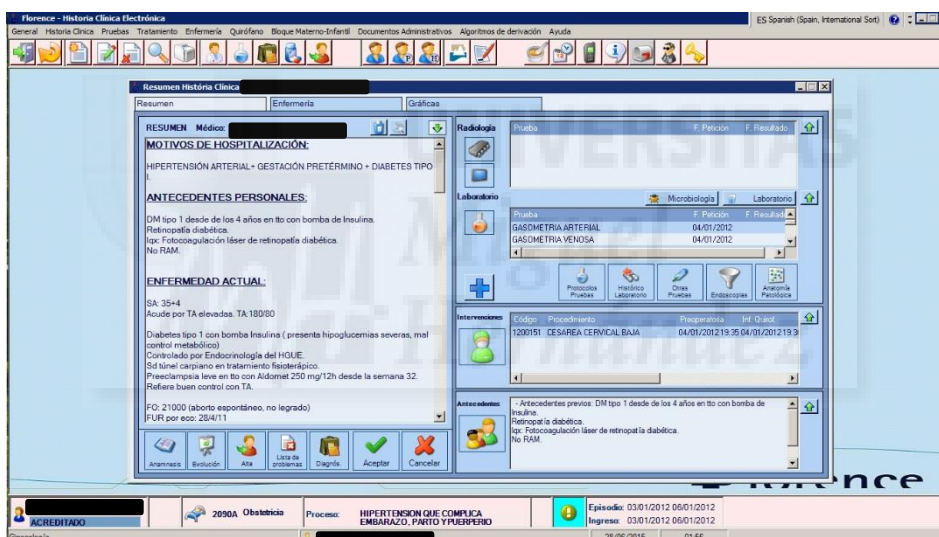
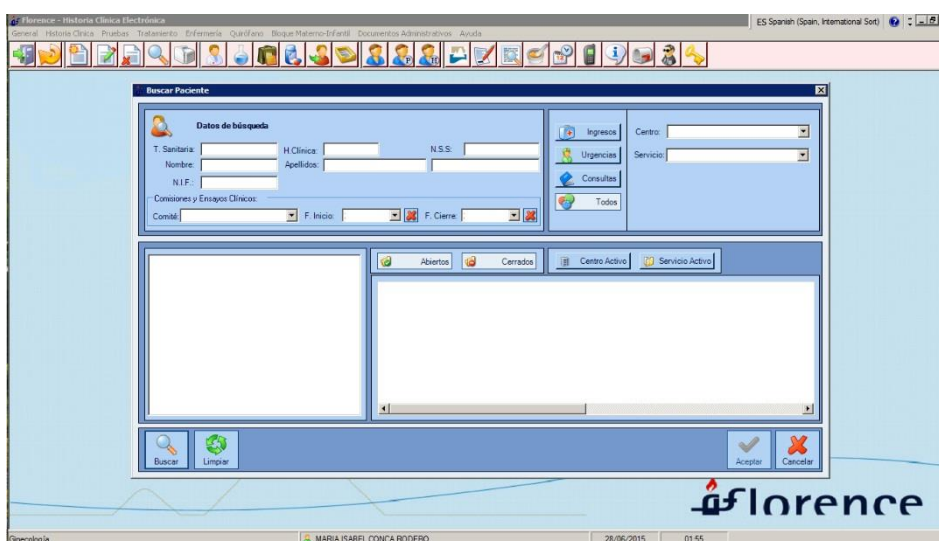
5.4 RECOGIDA DE DATOS

La búsqueda de la muestra de estudio se ha realizado mediante una revisión de historias clínicas mediante el programa informático Florence, disponible en el Hospital Vinalopó. Este programa es la herramienta básica de trabajo para los profesionales de la salud en el nuestra área de Salud. Aquí quedan registrados todos los episodios de consultas, ingresos, urgencias que solicita la paciente, tanto de obstetricia como de cualquier otra especialidad. Por tanto, cualquier contacto de la paciente con los servicios sanitarios del Departamento de Salud de Elche-Crevillente, queda registrado en este sistema informático.

❖ BLOQUE 1: Gestantes con Estados Hipertensivos del Embarazo.

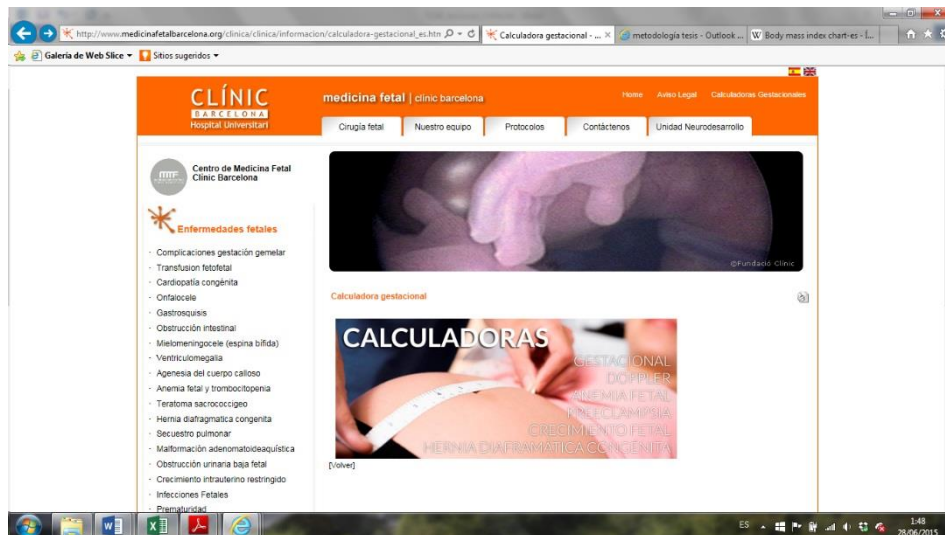
Los datos se han recogido mediante una revisión de historias clínicas a través del programa informático Florence utilizado en el Departamento de Salud Elche-Crevillente.



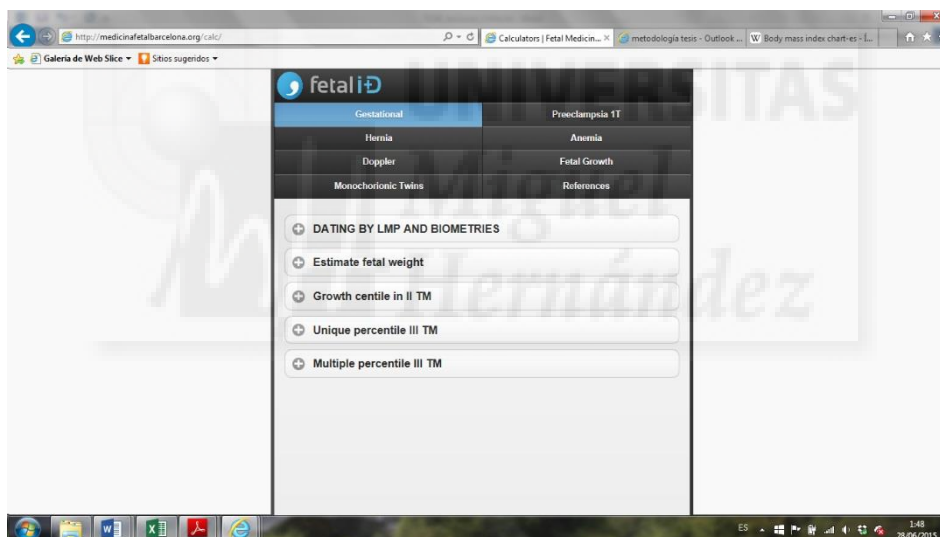


Para la estimación del percentil del peso fetal estimado, se utiliza la aplicación “Calculadora Gestacional” en su versión vigente, lo cual permite obtener los cálculos de percentiles tanto del peso fetal como de los parámetros ecográficos Doppler, de manera automática.

La página web de acceso público es <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>



Para establecer el diagnóstico de feto con Retraso de Crecimiento se utilizan los protocolos establecidos por el Hospital Clínico de Barcelona.



El número total de gestantes con diagnóstico de Estados Hipertensivos incluidos en el código CIE 642, ascendía a 617. Hay que tener en cuenta que, se contabilizan como varias pacientes a una misma paciente cuyo diagnóstico se ha realizado en diversos episodios de obstetricia, urgencias, ingreso hospitalario o diagnostico generado por su médico de Atención Primaria.

Por tanto, al eliminar pacientes duplicadas, diagnósticos erróneos, e historias incompletas con datos insuficientes, el número real de pacientes incluidas en el estudio ha sido de 208 pacientes repartidas por años de la siguiente forma:

- 45 pacientes del año 2011
- 58 pacientes del año 2012
- 49 pacientes del año 2013
- 56 pacientes del año 2014

Posteriormente, se eliminaron 5 casos más por falta de datos para diagnosticar correctamente a las gestantes. Por tanto, el total de Trastornos Hipertensivos es de 208 casos.

En muchas historias clínicas, falta el registro de alguna variable en concreto, lo cual se anota en la base de datos de recogida como un valor vacío.

La clasificación de las gestantes en su Estado Hipertensivo correspondiente, se ajusta a las definiciones exactas definidas anteriormente, no al diagnóstico dado en la historia clínica. Ya que, en ocasiones, difiere en diagnóstico dado por el ginecólogo al establecido por definición.

❖ BLOQUE 2: Cribados de preeclampsia

Se han recogido los datos de los cribados realizados en el Departamento de Salud Elche-Crevillente durante el periodo que oscila entre el 1 de Enero 2014 hasta el 30 de septiembre 2014.

Para la obtención de la muestra, se ha realizado una revisión de historias clínicas, analizado las consultas de Diagnóstico Prenatal en este periodo de tiempo, analizando una a una las consultas de Ecografía de Primer Trimestre, seleccionando las historias de las gestantes a las cuales se les había realizado el cribado de preeclampsia durante la ecografía de Primer Trimestre. Se ha tratado de un cribado oportunista.

Para la toma de las cifras de tensión arterial, se utiliza un esfigmomanómetro de mercurio marca Drager.

Para conocer el peso de la paciente se utiliza un peso eléctrico de la marca Drager modelo Seca.

Este cribado se basa en una calculadora que permite la introducción de una serie de datos y mediante un cálculo de regresión logística multivariante estima una probabilidad de riesgo.

The screenshot shows the fetalID web application interface. The main heading is 'Preeclampsia 1T' with the subtitle 'Epidemiologic data'. Below this, there are several dropdown menus for data entry: Parity (Nullipara), Previous PE (No), Hypertension (No), Renal disease (No), Coagulopathy (No), Diabetes (No), and Ethnic group (European). At the bottom of this section, there is a heading for 'Biometric data'.

The screenshot shows the fetalID web application interface for 'First Trimester Data'. It features several input fields: Age (years), Height (cm), Weight (kg), CRL (mm), PAPP-A (MoMs), Systolic BP (mmHg), Diastolic BP (mmHg), and IPinALT. Below these fields are two buttons: 'Calculate' and 'Risk early PE'.

El punto de corte para considerar Alto o Bajo Riesgo para Trastornos Hipertensivos es 1/75.

$\geq 1/75$ se considera Alto Riesgo para Preeclampsia precoz.

$< 1/75$ se considera Bajo Riesgo para Preeclampsia precoz

Este test de cribado tiene una Tasa de detección del 71 % para preeclampsia precoz y de un 50 % para CIR precoz, para un 5 % de Falsos positivos.

Todos los datos se han registrado en plantillas confeccionadas con este fin, así como transcritas a una base de datos informatizada para su análisis.

Inicialmente, los datos se introducen en un archivo de *Excel versión 2013*. Se han registrado en una hoja las pacientes con Estados Hipertensivos del Embarazo y en otra hoja las pacientes a las cuales se les ha realizado cribado de preeclampsia.

Se codifica a las pacientes mediante un número identificativo, con el objetivo de mantener el anonimato de las pacientes, cumpliendo así con la Ley de Protección de Datos.

Para el análisis de los datos se utiliza en programa informático IBM- SPSS versión 18.

Las medidas de la arteria uterina, se realizaron con un ecógrafo Philips U2 equipado con una sonda transvaginal y transabdominal. La medida se toma de forma transabdominal por algunos clínicos y mediante ecografía transvaginal por otros ⁽⁹²⁻⁹⁸⁾.

Para la medida via transabdominal, se debe seguir el siguiente procedimiento:

- Obtener un plano sagital del útero visualizando el orificio cervical interno. Se amplía la zona de interés mediante el zoom.
- A continuación se mueve el transductor poco a poco lateralmente utilizando el Doppler color hasta visualizar el “aliasing” de la arteria uterina. Al aplicar el Doppler color hay que reducir el cuadro de la imagen y ajustar la velocidad y el filtro.
- Se aplica la onda de Doppler pulsado con un tamaño de muestra de 2 mm para cubrir el vaso completo. En ángulo de insonación debe ser $< 30^\circ$. Se debe coger la rama ascendente de la arteria uterina, cercana al orificio cervical interno
- Cuando se obtienen 3 ondas similares consecutivas, se mide en Índice de Pulsatilidad y se calcula la media de este índice entre las 2 arterias uterinas izquierda y derecha.
- La pulsatilidad es la diferencia entre el piso de velocidad sistólica (S) y el final de la velocidad diastólica (D), dividido entre la media de la velocidad (Vm): $IP = (S - D)/Vm$.

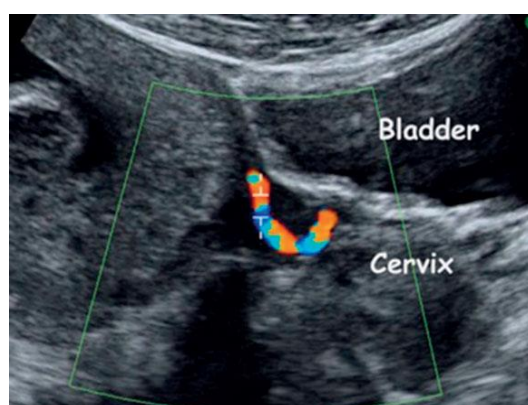


Ilustración 5. Identificación arteria uterina via transabdominal. Nicolaidis.

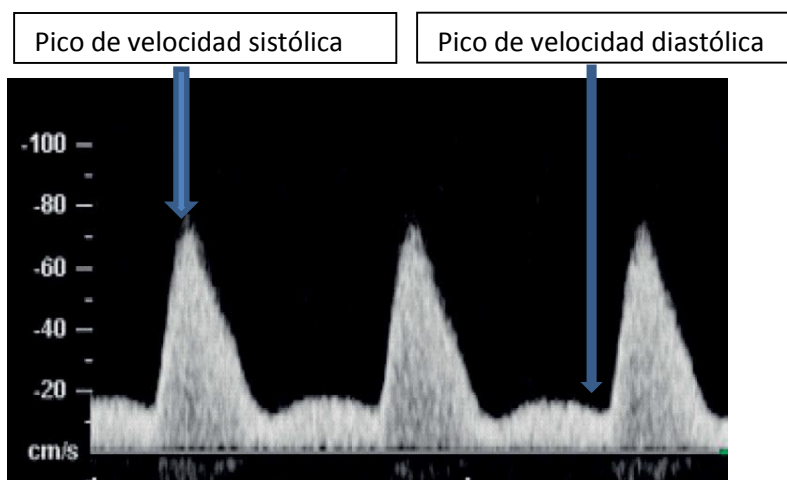


Ilustración 6. Onda de velocidad de flujo de arteria uterina.

Si se toma de forma transvaginal, se localiza el orificio cervical interno y se mueve lateralmente en un plano longitudinal hasta localizar el plexo vascular cervical. Se aplica el Doppler color para identificar la arteria uterina en la unión cervico-corporal antes de que se bifurque la arteria uterina en las arterias arcuatas.

Los valores de referencia del índice de pulsatilidad de la arteria uterina entre las semanas 11 a la 41, se recogen en el siguiente artículo publicado en el año 2008 por el equipo del Hospital Clínico de Barcelona:

Se adjunta la tabla de datos en el ANEXO 2.

Otros autores, han recogido también el índice de pulsatilidad de la arteria uterina entre la semana 11 a la 14. Estos datos se recogieron a partir de 409 gestantes sanas en Brasil (99).

Week	n	Pulsatility index			
		Mean	SD	5th percentile	95th percentile
11	61	1.6	0.5	0.8	2.5
12	188	1.5	0.6	0.7	2.6
13	133	1.4	0.4	0.8	2.2
14	27	1.3	0.4	0.7	1.9

SD: standard deviation.

Ilustración 7. Índice pulsatilidad A. Ut 11-14 sem.

Week	Resistance index			
	Mean	SD	5th percentile	95th percentile
11	0.7	0.1	0.5	0.8
12	0.7	0.1	0.5	0.8
13	0.6	0.1	0.5	0.8
14	0.6	0.1	0.5	0.8

SD: standard deviation.

Ilustración 8. Índice resistencia Arteria Uterina 11-14 semanas.

5.5 PLAN DE TRABAJO

1. Recogida de datos, periodo de inicio 2011 a finales de 2014.
2. Informatización, creación de nuevas variables, etiquetado y depuración de la base. Inicio Enero 2014 hasta Enero 2015.
3. Búsqueda de bibliografía relevante. Enero 2011 hasta Junio 2015.
4. Análisis estadístico Marzo 2015 a Mayo 2015.
5. Redacción tesis. Enero 2015 hasta principios de Julio 2015.

5.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

ANALISIS DE LOS DATOS

Respecto a la metodología del estudio estadístico se ha realizado un estudio descriptivo de cada variable del estudio atendiendo a su tipo, para las variables categóricas se presenta tablas de frecuencia en las que se indica el tamaño y el porcentaje, para las variables de tipo numérico se presenta la media y desviación típica, así como el valor máximo y mínimo. Se ha asumido normalidad en las variables de tipo numérico por el tamaño de la muestra.

En los estudios bivariados en los que se estudia las asociación entre dos variables, se han empleado las siguientes técnicas: Prueba T de Student para muestras independientes en el caso de tratarse de una variable numérica y una variable categórica y, en el caso de dos variables categorías la prueba Chi-cuadrado, en los casos en los que el tamaño

de muestra era escaso para la distribución asintótica se ha calculado el Chi-cuadrado exacto.

Se ha realizado un estudio de Regresión Logística binaria multivariante de forma predictiva. Para el estudio de Regresión Logística se ajustará el modelo por aquellas variables que en el estudio bivariado han sido significativas y que por las que por la literatura se conocen como factores de riesgo, quedando en el modelo ajustado solo aquellas que son significativas, y que consiguen un mejor modelo predictivo.

El método usado para el ajuste del modelo partirá del modelo saturado, eliminándose las variables menos significativas hasta que el ajuste global y las variables nos den el mejor modelo predictivo posible.

Los resultados se presentan en una tablas con los Odds Ratio de Prevalencia (ORP) tanto crudos como ajustados, Intervalo de Confianza para el ORP al 95%, tamaño de cada grupo, p-valor y ajuste global del modelo mediante la Chi-cuadrado de máxima verosimilitud. Al presentar los ORP crudos y ajustados nos permite ver si la variable es confusora o no en el modelo ajustado.

Del modelo ajustado se obtendrán las probabilidades pronosticadas con el fin de validar el poder predictivo mediante el uso de curvas ROC calculando el mejor punto de corte que discrimine óptimamente entre los dos grupos.

Se presentará tablas sobre los principales resultados obtenidos mediante curvas Roc con un gráfico ilustrativo correspondiente. Así mismo, se ha ajustado un modelo de Regresión Logística binaria multivariante de forma asociativa por todas las variables predictoras a estudio quedando las más significativas y atendiendo al tamaño de la muestra.

El estudio está dividido en 2 bloques:

BLOQUE 1

Se creó una variable dependiente que asignó a las pacientes del estudio a alguno de los grupos según los criterios de clasificación según tradicionales y actuales. Se estudió la relación entre las variable dependiente y explicativas, mediante pruebas bivariadas. Posteriormente se realizó un estudio de Regresión Logística con fines predictivos con todas aquellas variables explicativas que eran significativas en el estudio bivariado, y además no estuviesen altamente correladas entre ellas, en tal caso se cogía la más relevante. Se excluyendo del estudio las variables que presentaban un tamaño muestral reducido, con el fin de no perder observaciones y poder estadístico. Del modelo predictivo se obtuvieron las probabilidades pronosticadas con las que se calculó el punto de corte que mejor discriminaba entre ambos grupos y optimizaba la sensibilidad y especificidad mediante el estudio de la curva ROC. Y se ha ajustado un modelo de Regresión Logística binaria multivariante de forma asociativa por todas las variables predictoras.

BLOQUE 2

Se creó una variable dependiente partiendo de la variable Riesgo separando en 2 grupos Alto: si el riesgo obtenido según programa Clínico de Barcelona era $\leq 1/75$ y bajo riesgo en caso contrario. Se estudió la relación entre las variable dependiente y explicativas según objetivos a estudio. Y se ajustará un modelo de Regresión Logística binaria multivariante.

6. RESULTADOS



6. RESULTADOS

BLOQUE 1: ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO ENTRE EL 1 DE ENERO 2011 HASTA EL 31 DE DICIEMBRE 2014.

- **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Conocer la prevalencia de preeclampsia, según la definición tradicional de preeclampsia, así como según criterios actualizados por la ACOG nov 2013.

En el año 2011, se han diagnosticado 44 casos de Estados Hipertensivos del Embarazo. Esto supondría un 2,93 % de la población gestante. Esto incluiría pacientes con Hipertensión crónica, Hipertensión gestacional, Preeclampsia leve, Preeclampsia grave y preeclampsia atípica.

En el año 2012 se han diagnosticado 56 casos de Estados Hipertensivos del Embarazo. Esto supondría una prevalencia de 3,74 % en la población gestante.

En el año 2013, se han asistido 49 pacientes con EHE (3,26 % de la población gestante) y en el año 2014, 54 gestantes con estado hipertensivo del embarazo (3,39 % de la población gestante).

Todo ello, nos indica que los Estados Hipertensivos del Embarazo en su conjunto, tienen una prevalencia global en la población gestante del 3,33 % en el Departamento de Salud Elche-Crevillente en el periodo de tiempo estudiado.

Tabla 19. Prevalencia de Estados Hipertensivos en Hospital Vinalopó de 2011 a 2014

ESTADOS HIPERTENSIVOS	2011	2012	2013	2014	TOTAL
CASOS TOTALES	44	56	49	54	208
PREVALENCIA	2,93%	3,74%	3,26%	3,39%	3,33%

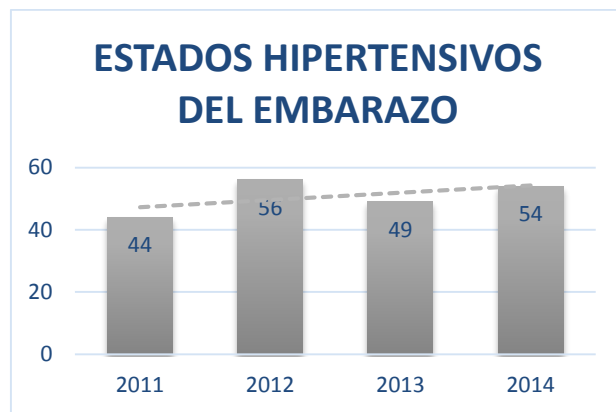


Ilustración 9. Distribución de Estados Hipertensivos por años.

Según los criterios tradicionales utilizados hasta el momento para definir la preeclampsia, el número total de gestantes con diagnóstico de preeclampsia fue de 102 casos, lo cual supone una prevalencia global de la preeclampsia del 1,67 %. Se distribuye por años de la forma ilustrada en la siguiente tabla:

Tabla 20. Prevalencia de la preeclampsia según criterios tradicionales.

Criterio tradicional			
Año	Partos	PE	Prevalencia%
2011	1500	18	1,20
2012	1499	26	1,73
2013	1502	28	1,86
2014	1594	30	1,88
TOTAL	6095	102	1,67

Según los criterios actualizados en Noviembre 2013 por la ACOG, el número total de pacientes con diagnóstico de preeclampsia asciende a 143 casos. Lo cual supone una prevalencia del diagnóstico de preeclampsia del 2,35 % del total de la población gestante.

La distribución por años se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 21. Prevalencia de preeclampsia según criterios actualizados.

Criterio actualizado			
Año	Partos	PE	Prevalencia%
2011	1500	34	2,27
2012	1499	35	2,33
2013	1502	38	2,53
2014	1594	36	2,26
TOTAL	6095	143	2,35

Respecto a la clasificación de los estados hipertensivos del embarazo, si nos basamos en los criterios tradicionales para diagnosticar preeclampsia (hipertensión + proteinuria > 300 mg), nos encontramos con un 37,9 % de hipertensas gestacionales; un 6,8 % de preeclampsias leves; un 24,8 % de preeclampsias graves; 5,8 % de preeclampsias atípicas; 12,6 % de hipertensas crónicas y 12,1 % de preeclampsias sobreañadidas a hipertensión crónica.

El 50,5 % de los casos de EHE (un total de 104 gestantes) tuvieron hipertensión que no evolucionó a preeclampsia (HTA crónica + HTA gestacional) y un 49,5 % de todos los estados hipertensivos fueron catalogados como preeclampsia. Tabla 22.

Tabla 22. Clasificación de los EHE según criterios tradicionales y actualizados por la ACOG Nov 2013.

Variable		n	%
Criterio tradicional	Hipertensa crónica	26	12,6
	Hipertensión gestacional	78	37,9
	Preeclampsia leve	14	6,8
	Preeclampsia grave	51	24,8
	Preeclampsia atípica	12	5,8
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	25	12,1
Grupo agrupación tradicional	Hipertensas sin PE	104	50,5
	Preeclampsia-eclampsia	102	49,5
Criterio actualizado	Hipertensa crónica	27	13,3
	Hipertensión gestacional	33	16,3
	Preeclampsia-eclampsia	115	56,7
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	28	13,8
Grupo según Criterios 2014 actualizados	Hipertensas sin PE	60	29,6
	Preeclampsia-eclampsia	143	70,4
Criterios Gravedad	No	77	44,5
	Si	96	55,5

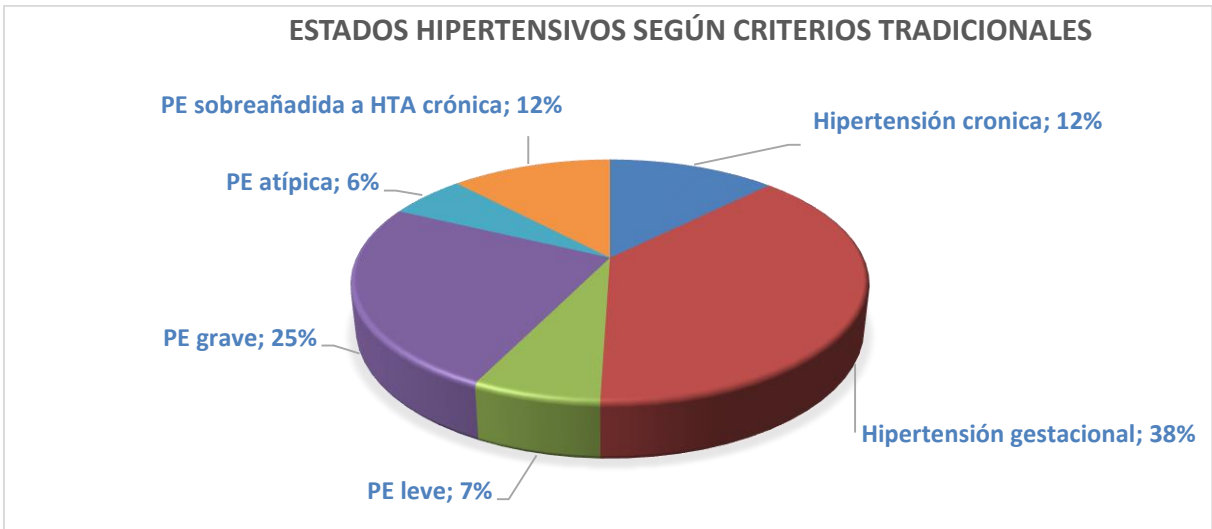


Ilustración 10. EHE según criterios tradicionales.

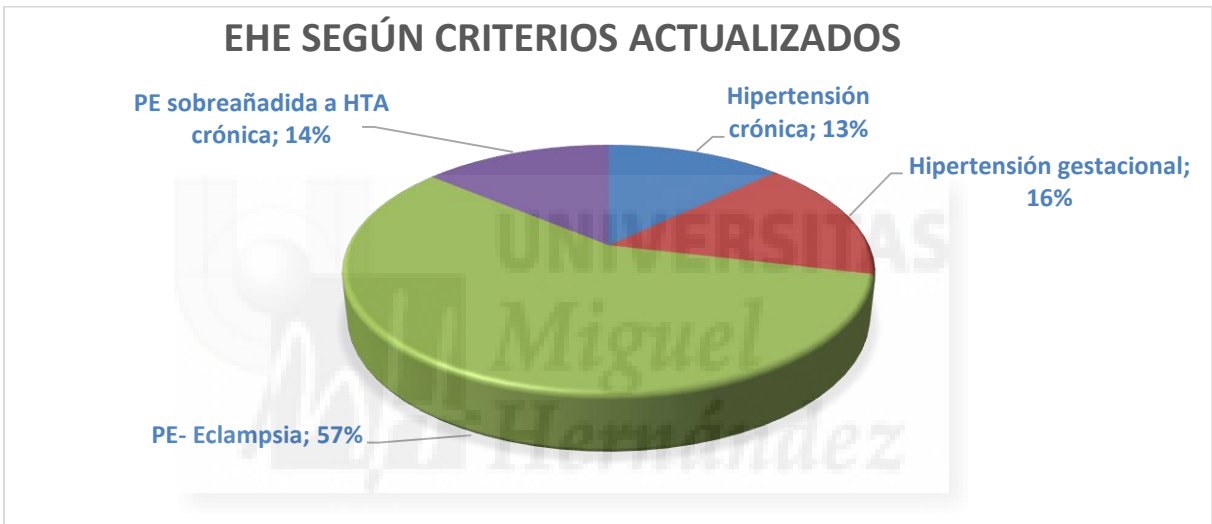


Ilustración 11. EHE según criterios actualizados.

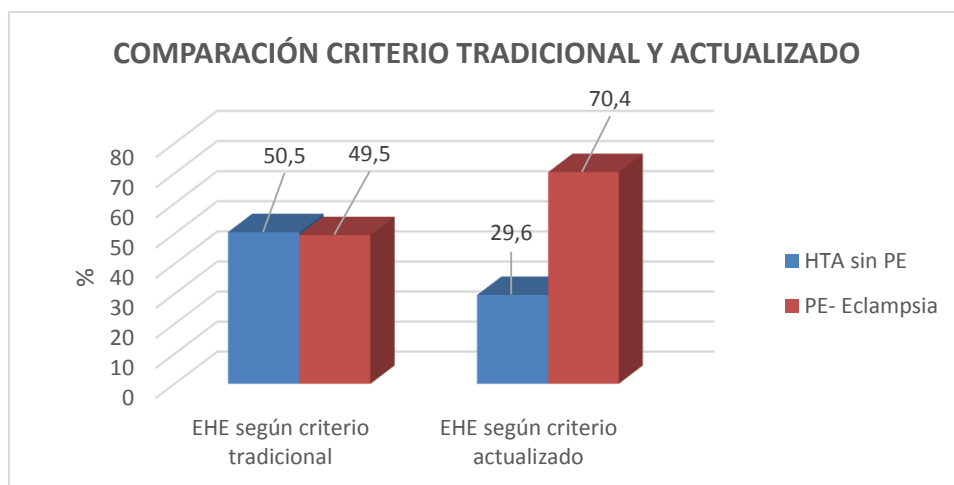


Ilustración 12. Comparación criterio tradicional y actualizado.

Si clasificamos a las pacientes según los criterios actualizados según la ACOG Nov 2013 (mantiene los criterios tradicionales, con la salvedad que en casos sin proteinuria, si existen criterios de gravedad, también se define como preeclampsia) el 70,4 % (143 casos) de las pacientes presentan preeclampsia frente a un 29,6 % que no la tienen (HTA crónicas + HTA gestacionales).

Por tanto, la definición actualizada de preeclampsia establecida por la ACOG, incrementa la prevalencia de la preeclampsia en un 20,9 %.

Del grupo de preeclampsias definidas según la actualización de la ACOG, el 55,5 % tienen criterios de gravedad (96 pacientes).



- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

OBJETIVO 1: Describir las características de las gestantes con diagnóstico de trastornos hipertensivos.

El 81,3 % de las gestantes que tuvieron trastornos hipertensivos del embarazo entre el 1 de Enero de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2014, tenían nacionalidad española; un 9,6 % tenían nacionalidad Magrebí o africana; un 4,8 % procedían de Sud-América; un 2,9 % tenían nacionalidad asiática y un 1,4 % tenían otras nacionalidades (Europa, Rusia, EEUU).

En cuanto a la obesidad, tenían obesidad el 24,5 % (51 pacientes) de las gestantes con trastornos hipertensivos. Respecto a las técnicas de reproducción asistida, el 7,7 % (16 pacientes) habían quedado gestantes mediante técnicas de reproducción, existiendo un 4,8 % (10 gestaciones) de las pacientes con trastornos hipertensivos con gestación gemelar.

56,3 % (117 pacientes) de los trastornos hipertensivos sucedieron en gestantes nulíparas, mientras que el 43,8 % restante (91 pacientes) eran multíparas.

El 33 % de estas gestantes multíparas tenía el antecedente de preeclampsia en su gestación anterior (30 pacientes). De ellas, 16 gestantes tuvieron también un diagnóstico de preeclampsia en la gestación actual. Por tanto, la tasa de recurrencia global de la preeclampsia en nuestro Departamento de Salud es del 53,3 %.

Respecto al antecedente de Diabetes, un 6,3 % de las gestantes tenían el diagnóstico de diabetes antes de quedar gestantes (13 pacientes) y hubo un 3,4 % de gestantes con coagulopatías (7 gestantes).

El 16,3 % de las gestantes fumaban (34 pacientes). Ver tabla 23.

Tabla 23.Descriptivos maternos.

Variable		n	%
Etnia	Española	169	81,3
	Magrebí-Africana	20	9,6
	Sub-Americana	10	4,8
	Asia	6	2,9
	Otras	3	1,4
Obesidad 1er trimestre	No	157	75,5
	Si	51	24,5
Técnicas reproducción asistida	No	192	92,3
	Si	16	7,7
Parto Múltiple	No	198	95,2
	Si	10	4,8
Paridad	Nulípara	117	56,3
	Múltipara	91	43,8
Abortadora de repetición*	No	199	95,7
	Si	9	4,3
Diabetes previa embarazo	No	195	93,8
	Si	13	6,3
Problemas renales previo embarazo	No	199	95,7
	Si	9	4,3
Hipertensión	No	152	73,1
	Si	56	26,9
Fuma	No	174	83,7
	Si	34	16,3
PE previa**	No	61	67,0
	Si	30	33,0
Coagulopatía	No	201	96,6
	Si	7	3,4

* 3 ó más abortos

**Se considera al total de múltiparas (91 gestantes)

Con respecto a los antecedentes obstétricos de las gestantes con trastornos hipertensivos, el antecedente más prevalente fue la existencia de anomalías uterinas o anexiales, como la existencia de miomas, miomectomía o cirugía anexial previa. Sin embargo, el 89,9 % de las pacientes no tenían ningún antecedente obstétrico de interés. Entre los antecedentes personales de interés, el 78,3 % (163 pacientes) de las gestantes con EHE no tenían ningún antecedente médico de interés. Los antecedentes más destacados con una frecuencia de 6,7 y 6,3 % fueron las enfermedades autoinmunes (incluye hipotiroidismo autoinmune) y las enfermedades endocrinas no autoinmunes.

En cuanto a los antecedentes familiares, únicamente se encontraron en las historias datos al respecto en 17 pacientes (8,2 %), siendo el antecedente familiar más frecuente la diabetes (6 pacientes), suponiendo un 2,9 % del total de pacientes con trastornos hipertensivos (Tabla 24).

Tabla 24. Antecedentes maternos de interés.

Variable		n	%
Antecedentes Obstétricos	Ninguno	187	89,9
	Muerte antenatal	2	1,0
	Crecimiento fetal deficiente	1	0,5
	Cromosomopatías en gestación previa ILE o no, malformaciones fetales	2	1,0
	Anomalías uterinas	11	5,3
	Diabetes Gestacional	2	1,0
	Varios	3	1,4
	Antecedentes Personales enfermedad	Sin interés	163
Enfermedades autoinmunes		13	6,3
Alteraciones endocrinas no autoinmunes		14	6,7
Factores de riesgo cardiovascular		6	2,9
Neurológicas		4	1,9
Depresión-Ansiedad		2	1,0
Varios		6	2,9
Antecedentes Familiares		Ninguno	191
	Diabetes	6	2,9
	Hipertensión	2	1,0
	Coagulopatías	1	0,5
	Cromosomopatías	5	2,4
	Hipotiroidismo	3	1,4

Respecto a las características de la gestación, el 85,4 % (158) de las pacientes con EHE tuvieron un debut tardío y únicamente al 14,6 % de ellas se les diagnosticó un trastorno hipertensivo antes de las 34 semanas de gestación (Tabla 25).

De todas las gestantes con Estados Hipertensivos, tomaron AAS 100 mg 11 pacientes de 208 EHE (5,3 %). 7 de ellas (63,6 %) tuvieron EHE leves (HTA crónica sin progresión, hipertensión gestacional o preeclampsia leve), mientras que 4 de ellas (36,4%), a pesar del tratamiento presentaron preeclampsia con criterios de gravedad.

Tabla 25. Datos de la gestación y complicaciones.

Variable		n	%
Tratamiento con AAS	No	197	94,7
	Si	11	5,3
Debut: Edad gestacional en el parto	Precoz < 34 EG	27	14,6
	Tardío ≥34 EG	158	85,4
Incidencias durante gestación	Ninguna	152	73,1
	APP	2	1
	RPM pretérmino	2	1
	Metrorragia	1	0,5
	Cólico renal , ITUs	6	2,9
	Alteraciones metabolismo HC	31	14,9
	Anomalías estructurales fetales	7	3,4
	Varios	6	2,9
	Cáncer durante gestación	1	0,5
Complicaciones del parto	Ninguna	187	95,4
	Atonía uterina	4	2,0
	Locales: hematoma, seroma,..	5	2,6
Complicaciones maternas PE	ninguna	190	91,3
	HELLP	10	4,8
	DPPN	2	1,0
	Insuficiencia renal	4	1,9
	Eclampsia	2	1,0
Traslado Hospital	No	195	93,8
	Si	13	6,3

Un 73,1 % de las gestantes no presentaron incidencias de interés durante la gestación, exceptuando el EHE. Un 14,9 % de los casos (31 gestantes) desarrollaron alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono (Intolerancia a Hidratos de Carbono o Diabetes Gestacional insulinizada o no). A 3,4 % de las gestantes se les diagnosticaron anomalías estructurales fetales (7 pacientes).

Precisaron traslado a otro centro hospitalario de referencia con disponibilidad de UCI neonatal, 13 pacientes (6,3 %). Las edades gestacionales de estas pacientes oscilaron entre 24 + 6 semanas a 33 + 4 semanas.

Todos los traslados debidos a preeclampsia cumplían criterios de gravedad. Según los criterios tradicionales, 3 de ellas eran clasificadas como hipertensión gestacional ya que la proteinuria era < 300 mg.

Respecto a las complicaciones maternas, el 91,3 % (190) de las gestantes no tuvieron ninguna complicación derivada del EHE. Tuvieron síndrome de HELLP el 4,8 % (10 gestantes) y desprendimiento de placenta el 1 % (2 gestantes). 1,9 % (4 gestantes)

tuvieron insuficiencia renal transitoria (Creatinina > 1,1) con recuperación en el postparto (Tabla 25).

En un 71,2 % de los casos, no hubieron complicaciones fetales derivadas de los estados hipertensivos (148 casos). De los neonatos que nacieron en el Hospital Vinalopó, un 3,6 % precisaron ingreso por riesgo infeccioso y un 2,5 % presentaron distrés respiratorio.

Un 24,3 % (50 casos) precisaron finalización de la gestación antes de la semana 37 y un 15,4 % (32 casos) fueron diagnosticados de CIR. En 15 casos existió prematuridad + CIR (7,2%).

La forma de inicio del parto fue espontánea en un 23,3 % de los casos, frente a un 56,4 % de casos en los que se inició el parto mediante inducción por preeclampsia y un 14,4 % de casos de cesárea electiva.

El 49 % del total de gestantes con EHE tuvieron un parto eutócico, frente a un 31,3 % de cesáreas urgentes, 13,1 % de partos instrumentados y 6,6 % de cesáreas programadas. (Tabla 26)

Tabla 26. Datos del parto.

Variable		n	%
Forma inicio Parto	Espontáneo	47	23,3
	Inducción por Preeclampsia	114	56,4
	Inducción por otros motivos	12	5,9
	Cesárea electiva	29	14,4
Tipo de parto Final	Eutócico	97	49,0
	Instrumentado	26	13,1
	CST urgente	62	31,3
	CST Programada	13	6,6
Incidencias neonato	No incidencias	185	93,9
	Riesgo infeccioso	7	3,6
	Distrés respiratorio	5	2,5
Parto a término	A término (≥37 semanas)	157	75,8
	Pretérmino (< 37 semanas)	50	24,2
CIR	No	176	84,6
	Si	32	15,4
Complicaciones fetales PE	ninguna	148	71,2
	Prematuridad + CIR	15	7,2
Muerte Fetal	No	203	97,6
	Si	5	2,4
Ingreso UCIN	No	183	88,0
	Si	25	12,0

Hubo 5 casos de muertes fetales:

1. Gestación de 25+4 semanas con antecedente de preeclampsia en primera gestación (precisó cesárea urgente en semana 28) e hipertensa crónica. En tratamiento con metildopa y tuberculostáticos. Etnia africana. Gestación del año 2011. Presentó LDH 960 UI/L, cifras máximas de TA de 170/ 104 mmHg y proteinuria de 2,9 gr/24 horas. Acudió a un control gestacional, evidenciándose ausencia de latido cardiaco.
2. Gestación de 24+6 semanas. Es la misma paciente que en el caso previo pero en la gestación de 2012. Presentó cifras de TA 170/ 105 y proteinuria de 9,5 gramos /24 horas. Precisó traslado y el neonato falleció a los pocos días.
3. Gestación de 30 semanas. Procedencia europea. Como factores de riesgo es la edad > 40 años, nulípara e hipertensión crónica en tratamiento con metildopa. No tuvo proteinuria. Algún valor aislado de tensión arterial de 170/100 mmHg.
4. Gestación de 31 semanas con preeclampsia de evolución fulminante. En una semana evolucionó de preeclampsia leve (índice prot/cr 800 mg/ gr) a índice prot/cr de 5440 mg/ gr, LDH de 1600 UI/L, desprendimiento de placenta con muerte fetal anteparto.
5. Gestación de 39 semanas procedente del Magreb. Acude por no percepción de movimientos fetales. Se evidencia ausencia de latido cardiaco fetal al ingreso. Mortinato de 2400 gr. Presentaba cifras de TA al ingreso de 160/ 100 mmHg y un índice proteína/creatinina de 2300 mg/gr.

En estos últimos tres casos, se realizó el estudio completo de muerte antenatal, descartando otras causas de muerte fetal.

En cuanto a las variables numéricas, el peso medio de las pacientes en primer trimestre fue de 77,8 kg. La ganancia ponderal media en el embarazo es de 10 kg hasta el tercer trimestre. La edad gestacional media en el parto de todas las gestantes con trastornos hipertensivos es de 37 semanas, oscilando entre 24 semanas hasta 41 semanas. El valor del pH en la gasometría realizada en el momento del parto, osciló entre 7,12 y 7,42. Tabla 27.

Tabla 27. Variables numéricas.

Variable	n	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad madre inicio gestación en años	208	33,20	5,21	15,00	46,00
Peso madre 1er trimestre	185	77,86	19,11	43,00	137,00
Ganancia Ponderal durante gestación en kg	159	10,08	6,21	-5,00	32,00
PAPPA MoMs	167	0,94	0,58	0,13	3,12
BHCG MoMs	167	1,08	0,66	0,21	3,54
EG en semanas	207	37,44	3,14	24,00	41,00
peso RN	187	2981,75	634,76	1100,00	4260,00
Apgar 1´	186	8,67	1,14	2,00	10,00
Apgar 5´	185	9,76	0,62	5,00	10,00
Apgar 10´	169	9,92	0,35	7,00	10,00
PH	56	7,30	0,07	7,12	7,42

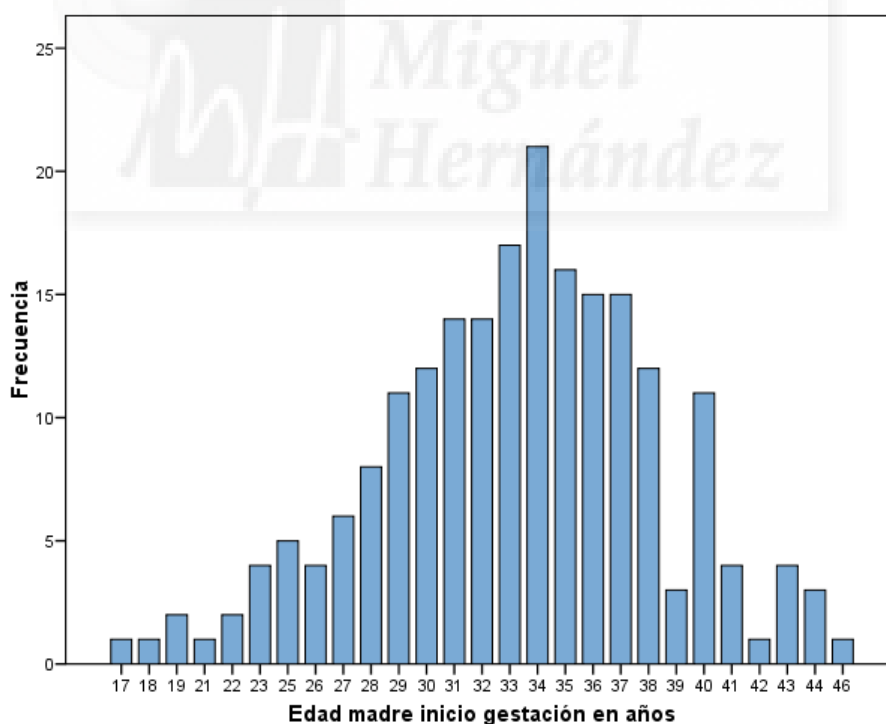


Ilustración 13. Tabla de frecuencias: Edad.

La edad media de las gestantes fue de 33 años (percentil 50), con un intervalo que oscila de 17 a 46 años. El percentil 25 son 29 años y el percentil 75 de la edad son 36 años.

Más del 75 % de las mujeres tienen más de 30 años.

Como se muestra en la gráfica anterior, todos los estados hipertensivos del embarazo suceden en mujeres > 30 años.

Tabla 28. Distribución de la edad en percentiles.

N	Válidos	208
	Perdidos	0
Media		33,1971
Desv. típ.		5,20726
Mínimo		17,00
Máximo		46,00
Percentiles	25	30,0000
	50	34,0000
	75	37,0000

OBJETIVO 2: Determinar la prevalencia de preeclampsia precoz y preeclampsia tardía.

Según se ha comentado previamente, hay 102 casos de preeclampsia según el criterio tradicional. De ellos 22 son preeclampsias precoces (21,6%), y 80 son tardías (78,4 %).

Tabla 29. Prevalencia preeclampsia precoz según criterios tradicionales.

DEBUT			
Año	Partos	PRECOZ < 34 EG	Prevalencia%
2011	1500	6	0,4
2012	1499	4	0,26
2013	1502	7	0,46
2014	1594	5	0,31
TOTAL	6095	22	0,36

Tabla 30. Prevalencia preeclampsia tardía según criterios tradicionales.

DEBUT			
Año	Partos	TARDIO ≥ 34 EG	Prevalencia%
2011	1500	12	0,8
2012	1499	22	1,46
2013	1502	21	1,39
2014	1594	25	1,57
TOTAL	6095	80	1,31

Según el criterio actualizado de preeclampsia, hay 143 casos diagnosticados de preeclampsia. De ellos, 27 casos son preeclampsias precoces (18,9 %) y 116 casos son preeclampsias tardías (81,1%).

Tabla 31. Prevalencia preeclampsia precoz según criterio actualizado.

DEBUT			
Año	Partos	PRECOZ <34 EG	Prevalencia%
2011	1500	9	0,6
2012	1499	5	0,33
2013	1502	7	0,46
2014	1594	6	0,37
TOTAL	6095	27	0,44

Tabla 32. Prevalencia preeclampsia tardía según criterio actualizado.

DEBUT			
Año	Partos	TARDIO \geq 34 EG	prevalencia
2011	1500	25	1,67
2012	1499	30	2
2013	1502	31	2,06
2014	1594	30	1,88
TOTAL	6095	116	1,9

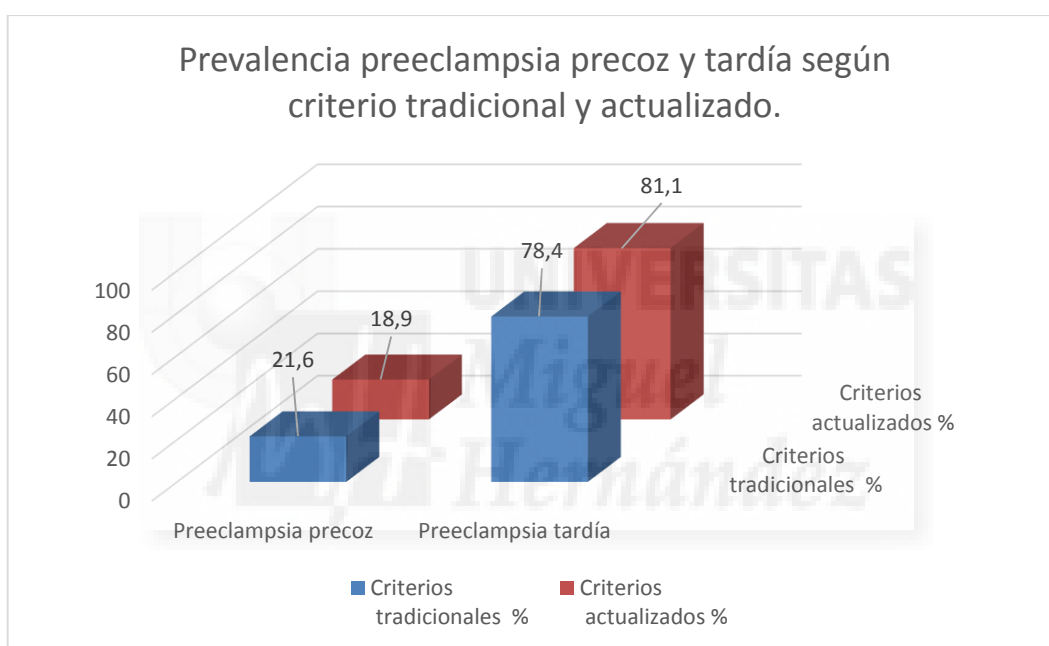


Ilustración 14. Comparación preeclampsia precoz y tardía según criterios diagnósticos.

OBJETIVO 3. Analizar las complicaciones entre la preeclampsia precoz y la preeclampsia tardía.

Considerando a las pacientes clasificadas como preeclampsia según el criterio tradicional, se aprecian diferencias significativas entre la variable CIR y tipo de debut de la preeclampsia, presentándose una menor proporción de nacimientos con CIR un 11,3% (9 de 80) entre la que presentan un debut tardío.

Desarrollan CIR 19 pacientes. El 52,6 % de los fetos con retraso de crecimiento aparecen en casos de PE precoz y el 47,4 % restante se producen en las mujeres con PE tardía, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

El 75 % de las muertes fetales aparecen en las gestantes con preeclampsia precoz (se contabilizan 4 muertes por preeclampsia. Hubo una muerte más en un caso de hipertensión gestacional).

También la variable prematuridad tiene diferencias estadísticamente significativas según el debut de la preeclampsia precoz o tardío, ya que un 59,5 % de los prematuros se producen en las gestantes con preeclampsia precoz ($p < 0,001$).

Las complicaciones del parto (atonía uterina, desgarros, hematomas) no se relacionan con el debut de la preeclampsia.

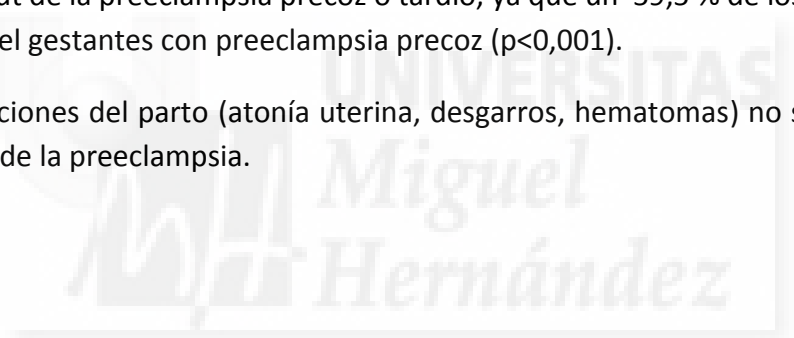


Tabla 33. Complicaciones PE precoz vs PE tardía según definición tradicional de PE.

VARIABLE		DEBUT				P-valor
		PRECOZ <34 EG		TARDIO ≥ 34 EG		
		n	%	n	%	
CIR	No	12	14,5	71	85,5	<0,001*
	Si	10	52,6	9	47,4	
Muerte Fetal	No	19	19,4	79	80,6	0,031*
	Si	3	75,0	1	25,0	
Prematuridad	No	0	0	65	100,0	<0,001*
	Si	22	59,5	15	40,5	
Complicaciones en el parto	Ninguna	14	15,9	74	84,1	0,724
	Atonía uterina	0	0,0	2	100	
	Locales: hematoma, seroma,...	0	0,0	4	100	
Complicaciones maternas	Ninguna	18	19,6	74	80,4	0,295
	HELLP	4	44,4	5	55,6	
	DPPN	0	0,0	1	100	
Ingreso UCIN	No	11	12,8	75	87,2	<0,001*
	Si	11	68,8	5	31,3	
Tipo Parto Final	Eutócico	2	5,1	37	94,9	0,029*
	Instrumental	2	13,3	13	86,7	
	Cesárea Urgente	11	30,6	25	69,4	
	Cesárea Programada	1	16,7	5	83,3	

Prueba Chi-cuadrado

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

Del total de casos de síndrome de HELLP (9 casos), 5 casos de ellos, el 55,6 % se produjeron en preeclampsia tardía, aunque no es estadísticamente significativo.

Un 68,8 % de los ingresos en UCI también se produjeron en PE precoces.

Se aprecian diferencias significativas entre la variable tipo de parto y tipo de debut precoz o tardío. De las pacientes que tienen un debut temprano el 66,6% tiene un final de parto mediante cesárea (13 de 18 totales), mientras que en la preeclampsia de debut tardío, el 61,2 % finalizan la gestación mediante parto vía vaginal (71 de 116 totales) (Tabla 33).

Teniendo en cuenta las mismas variables pero considerando a las pacientes clasificadas como preeclampsia según los criterios actualizados de la ACOG 2013:

- Desarrollan CIR 26 pacientes en total. 14 de ellas (53,8 %) se produjeron en preeclampsias precoces y el 46,2% restante en preeclampsia tardía, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

- El 80 % de las muertes (4 casos) se producen en preeclampsias precoces, mientras que el 20 % restante se produce en PE tardía (1 caso) ($p=0,005$)
- En cuanto a la prematuridad, el 57,4 % de los prematuros por preeclampsia se producen en preeclampsia precoz, siendo estadísticamente significativo ($p<0,001$)
- El ingreso en UCI se produce en un 58,3 % de la pacientes en casos de PE precoz ($p <0,001$).
- En la preeclampsia tardía la forma de finalización de gestación más frecuentes es la vía vaginal en un 61,2 % (parto vaginal + instrumentado). Mientras que en la PE precoz, la forma más frecuente de finalizar la gestación es mediante cesárea urgente.
- Hay por tanto, una diferencia significativa entre las variables CIR, muerte fetal, prematuridad, ingreso en UCI y fin de parto con respecto al debut precoz y tardío de la preeclampsia, existiendo más casos en la PE precoz.

Tabla 34. Complicaciones PE precoz vs PE tardía según definición actualizada de PE.

VARIABLE		DEBUT				P-valor
		PRECOZ <34 EG		TARDIO \geq 34 EG		
		n	%	n	%	
CIR	No	13	11,1	104	88,9	<0,001*
	Si	14	53,8	12	46,2	
Muerte Fetal	No	23	16,7	115	83,3	0,005*
	Si	4	80,0	1	20,0	
Prematuridad	No	0	0,0	96	100,0	<0,001*
	Si	27	57,4	20	42,6	
Complicaciones en el parto	Ninguna	16	12,6	111	87,4	0,999
	Atonía uterina	0	0,0	2	100	
	Locales: hematoma, seroma,...	0	0,0	3	100	
Complicaciones maternas	Ninguna	22	16,7	110	83,3	0,034*
	HELLP	5	50,0	5	50,0	
	DPPN	0	0,0	1	100,0	
Ingreso UCIN*	No	13	10,9	106	89,1	<0,001*
	Si	14	58,3	10	41,7	
Tipo Parto	Eutócico	3	5,3	54	94,7	0,052
	Instrumental	2	10,5	17	89,5	
	Cesárea Urgente	11	22,0	39	78,0	
	Cesárea Programada	2	25,0	6	75,0	

*UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

OBJETIVO 4: Estudiar la tasa de gestantes hipertensas crónicas que desarrollan preeclampsia sobreañadida.

Del total de gestantes hipertensas en nuestro departamento de salud, del 43,63 al 49,1 % han desarrollado preeclampsia sobreañadida. La hipertensión es un factor de riesgo importante para el desarrollo de preeclampsia, y ello se demuestra en el porcentaje de pacientes hipertensas que desarrollan preeclampsia sobreañadida.

Tabla 35. Hipertensas que desarrollan PE sobreañadida.

Criterio tradicional			
Año	HTA crónica	PE sobreañadida	TASA%
2011	15	6	40,00
2012	15	6	40,00
2013	9	8	88,89
2014	16	4	25,00
TOTAL	55	24	43,63

Criterio actualizado			
Año	HTA crónica	PE sobreañadida	TASA%
2011	15	10	66,67
2012	15	4	31,25
2013	9	8	88,89
2014	16	5	31,25
TOTAL	55	27	49,1

OBJETIVO 5: Analizar el valor de PAPPa como marcador bioquímico para la detección de preeclampsia.

Basándonos en la definición tradicional de preeclampsia, para analizar el valor de la PAPPa como marcador bioquímico para la detección de preeclampsia, se realizó un análisis mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) como se muestra en la figura. El área bajo la curva, como se muestra en esta curva ROC es de 0,604.

CRITERIO TRADICIONAL

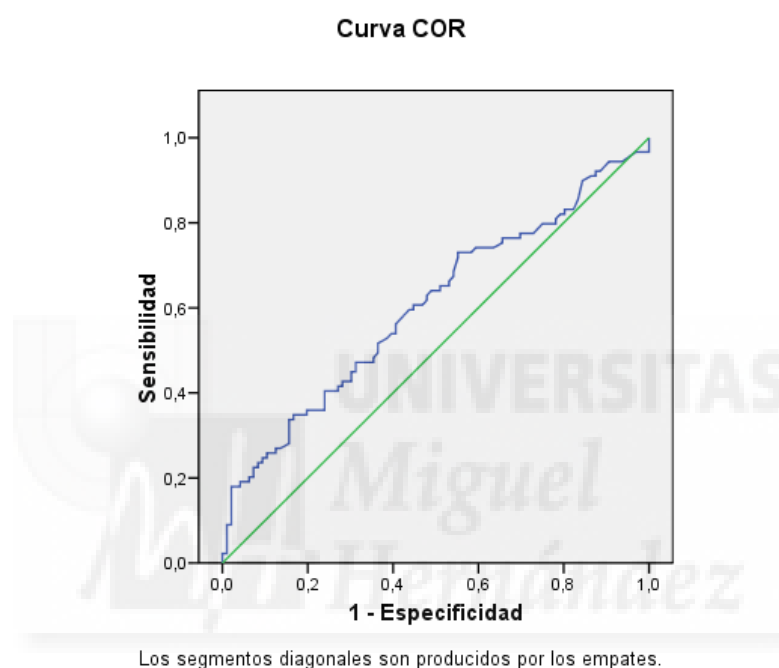


Ilustración 15. Curva ROC de la PAPPa como detección de PE. Tradicional.

Valores reales	n
Positivo ^a	89
Negativo	96

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo tradicional.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,604	0,042	0,522 0,686	0,015*

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

Criterio: PAPPa mu/ml >=

PUNTO CORTE	0,595	0,645
Sensibilidad	73	71,9
Especificidad	41	44,8

Considerando como punto de corte el valor de PAPPa $\geq 0,59\mu\text{g/ml}$, la sensibilidad de la prueba es del 73 % y una especificidad del 41 %, se muestra también la sensibilidad y especificidad para el valor de PAPPa $\geq 0,645$ siendo estas de 71,9 % y 44,8 %, respectivamente. Esto nos muestra que la PAPPa no discrimina bien los casos de preeclampsia, no siendo un buen test diagnóstico si se valora de forma aislada.

CRITERIO ACTUALIZADO 2014

Curva COR

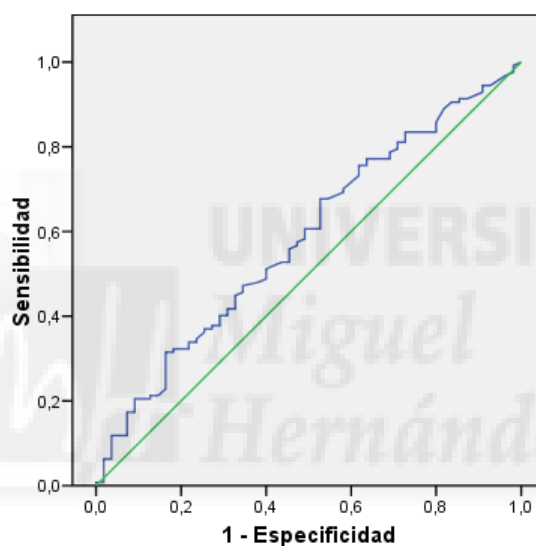


Ilustración 16. Curva ROC de la PAPPa para PE. Criterio actualizado.

Valores reales	n
Positivo ^a	127
Negativo	55

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo actualizado.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,584	0,045	0,495 0,673	0,073

a. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

b. De Long et. al. 1988

Criterio: PAPP A mu/ml >=

PUNTO CORTE	0,555	0,625
Sensibilidad	71	67,7
Especificidad	40	47,3

Para el criterio actualizado, el valor de PAPP A como marcador de preeclampsia tiene un área bajo la curva de 0,58, siendo más bajo que para los criterios tradicionales. Tomando como punto de corte 0,55 del valor de PAPP A, la sensibilidad es del 71 % y la especificidad del 40 %. Para el punto de corte 0,625 la sensibilidad y especificidad son también bajas.

Por tanto, la PAPP A es un marcador con baja capacidad predictora de preeclampsia considerando la definición de preeclampsia tanto por los criterios tradicionales como actualizados.

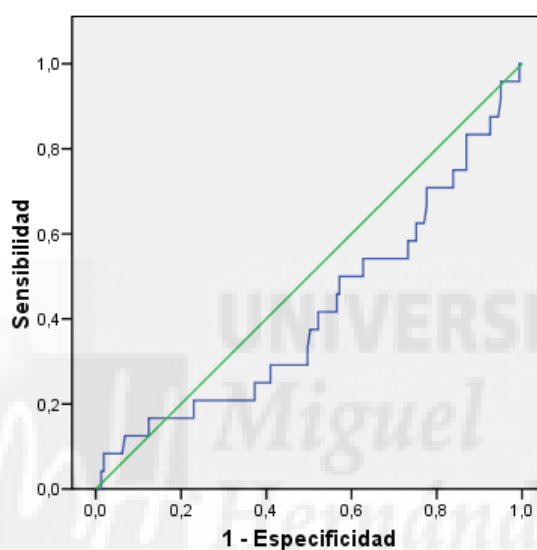


OBJETIVO 6: Confirmar el valor que tiene la hormona BHCG como predictor de preeclampsia

En esta curva ROC se confirma que el área bajo la curva es de 0,419 según el análisis de las pacientes clasificadas según definiciones tradicionales de preeclampsia y un área bajo la curva de 0,43 según los criterios actualizados. En ambos casos, el área es menor a 0,75. Por tanto, es un marcador no válido para la detección de preeclampsia.

CRITERIO TRADICIONAL

Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Valores reales

	n
Positivo ^a	24
Negativo	161

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo tradicional.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

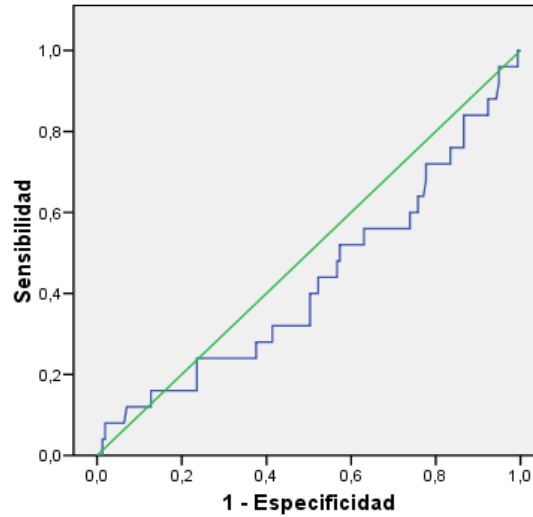
Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,419	0,066	0,289 0,598	0,201

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

CRITERIO ACTUALIZADO

Curva COR



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Valores reales	n
Positivo ^a	25
Negativo	157

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo actualizado.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,431	0,065	0,304 0,559	0,272

c. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

d. De Long et. al. 1988

OBJETIVO 7: Analizar los valores de PAPPa en gestantes con estados hipertensivos en general y con preeclampsia. Determinar los percentiles p3 y p97 en nuestra población.

En nuestra población el valor de la PAPPa oscila entre 0,03 y 21,2. La media es 1,46. El percentil 3 es el valor 0,14 y el percentil 97 es el valor 6,16.

Tabla 36. p3 y p97 de la PAPPa en mU/ ml.

VARIABLE	n	Percentil					Descriptivos			
		P3	P25	P50	P75	P97	media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
PAPPa mu/ml	187	0,14	0,47	0,9	1,79	6,16	1,46	2,16	0,03	21,2
PAPPa MoMs	167	0,23	0,5	0,86	1,18	2,41	0,94	0,58	0,13	3,12

Con el fin de determinar si existen diferencias en los valores de la PAPPa en gestantes con estados hipertensivos, con el fin de considerar la PAPPa como un predictor de preeclampsia, se ha realizado un análisis para comparar el valor medio de la PAPPa en pacientes con preeclampsia respecto a hipertensas crónicas o hipertensas gestacionales atendiendo a ambos criterios de clasificación propuestos: tradicional o actualizado.

Tabla 37. T-Student para comparar valor medio de la PAPPa por grupos, según criterio tradicional.

Variable. Criterio tradicional		n	Media	Desv. típ.	P-valor
PAPPa mu/ml	Hipertensas sin PE	96	1,08	1,17	
	Preeclampsia-eclampsia	89	1,88	2,83	0,015*
PAPPa MoMs	Hipertensas sin PE	91	0,88	0,54	
	Preeclampsia-eclampsia	74	1,01	0,64	0,146

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

Tabla 38. T-Student para comparar valor medio de la PAPPa por grupos, según criterio actualizado.

Variable		n	Media	Desv. típ.	P-valor
PAPPa mu/ml	Hipertensas sin PE	55	1,19	1,87	0,277
	Preeclampsia-eclampsia	127	1,57	2,3	
PAPPa MoMs	Hipertensas sin PE	50	0,89	0,52	0,466
	Preeclampsia-eclampsia	112	0,95	0,61	

El resultado del test informa que existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos cuando se considera la variable PAPPa en mu/ml, atendiendo a la clasificación tradicional, obteniendo un valor medio más alto en gestantes con preeclampsia, como se muestra en la Tabla 29. Sin embargo, si consideramos el valor de la PAPPa en múltiplos de la mediana (MoMs), al estar el valor ajustado por edad gestacional, la diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa.

En el caso de considerar la distribución de las gestantes en función de la definición actualizada de preeclampsia, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de la PAPPa ni en mu/ml ni en múltiplos de la mediana entre hipertensas sin PE y preeclámplicas.

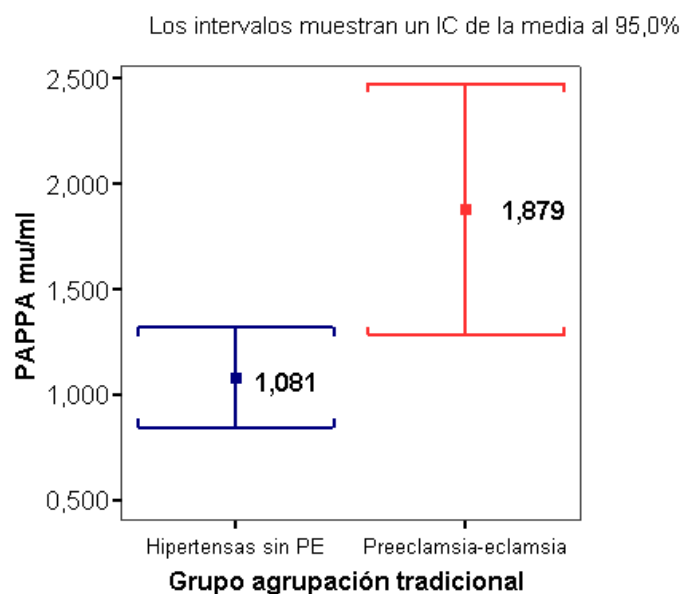


Ilustración 17. Intervalos de Confianza valores PAPPa en hipertensas vs preeclampsias.

Sin embargo, el mismo test realizado según criterios actualizados, no permite obtener resultados estadísticamente significativos. No existen diferencias estadísticamente significativas en el valor de la PAPPa entre hipertensas sin preeclampsia y gestantes con preeclampsia.

Por tanto, la PAPPa no discrimina bien entre hipertensas sin preeclampsia y preeclampsias.



OBJETIVO 8: Describir el estado clínico de las gestantes trasladadas a otros centros a causa de la preeclampsia.

Se produjeron 13 traslados a causa de preeclampsia precoz.

4 de las pacientes que precisaron traslado, tenían como antecedente Preeclampsia previa (57,1 %) y 3 de ellas eran hipertensas crónicas (23,1%). 3 de ellas tenían 40 o más años. También una de ellas tenía como factor de riesgo la edad de 41 años y presentó un episodio de trombosis venosa profunda en el puerperio. 6 gestantes de las que precisaron traslado, no tenían ningún factor de riesgo para preeclampsia salvo la nuliparidad (46,2 %).

El feto de la gestante de 24 + 6 semanas que fue trasladada, murió en el hospital al que se trasladó.

Tabla 39. Traslados de preeclampsias a otros centros.

Variable		n	%
Etnia	Española	8	61,5
	Magrebi-Africana	1	7,7
	Sub Americana	1	7,7
	Asia	2	15,4
	Otras	1	7,7
Obesidad 1er trimestre	No	11	84,6
	Si	2	15,4
Técnicas reproducción asistida	No	11	84,6
	Si	2	15,4
Parto Múltiple	No	13	100,0
	Si	0	0,0
Paridad	Nulípara	6	46,2
	Múltipara	7	53,8
Abortadora repetición*	No	13	100,0
	Si	0	0,0
Diabetes previa embarazo	No	12	92,3
	Si	1	7,7
Problemas renales previo embarazo	No	13	100,0
	Si	0	0,0
Hipertensión	No	10	76,9
	Si	3	23,1
Fuma	No	13	100,0
	Si	0	0,0
PE previa*	No	3	42,9
	Si	4	57,1
Coagulopatía	No	13	100,0
	Si	0	0,0

* ≥ 3 abortos

**Solo en múltiparas.

El 69,2 % de las gestantes trasladadas no tuvieron otra incidencia durante la gestación salvo la preeclampsia.

Ninguna de las gestantes trasladadas tomó AAS. Todos los traslados fueron en gestantes < 34 semanas.

El 46,2 % de los neonatos de las gestantes trasladadas tuvieron CIR y prematuridad.

Tabla 40. Gestación y parto de los traslados.

Variable		n	%
Tratamiento con AAS	No	13	100,0
	Si	0	0,0
Diagnóstico de PE	Precoz <34 EG	13	100,0
	Tardío ≥ 34 EG	0	0,0
Complicaciones maternas PE	ninguna	9	69,2
	HELLP	2	15,4
	Insuficiencia renal	1	7,7
	Síndrome de HELLP+DPPNI	1	7,7
Complicaciones fetales PE	ninguna	0	0,0
	Prematuridad	4	30,7
	Prematuridad + CIR	8	61,5
	Muerte fetal	1	7,7
Estado neonato*	Riesgo infeccioso	7	100,0
Tipo de parto Final*	Eutócico	1	16,7
	CST urgente	5	83,3
Ingreso UCIN	No	6	46,2
	Si	7	53,8

*Solo de los casos en los que se pudo obtener por revisión de historia o contacto telefónico

De los traslados realizados 3 no eran catalogados como preeclampsia según los criterios tradicionales. Tenían criterios de gravedad el 92,3 % de los traslados.

Tabla 41. Catalogación de los traslados en EHE.

Variable		n	%
Criterio tradicional	Hipertensa crónica	3	23,1
	Preeclampsia grave	7	53,8
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	3	23,1
Grupo agrupación tradicional	Hipertensas sin PE	3	23,1
	Preeclampsia-eclampsia	10	76,9
Criterio actualizado	Preeclampsia-eclampsia	10	76,9
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	3	23,1
Grupo según Criterios 2014 actualizados	Preeclampsia-eclampsia	13	100,0
Criterios Gravedad	No	1	7,7
	Si	12	92,3

La edad media de las gestantes trasladadas fue de 34,6 años. La edad gestacional media de los traslados fue de 29,4 semanas gestacionales y el peso del neonato medio de 1.555 gramos.

Tabla 42. Variables numéricas de los traslados.

Variable	n	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad madre inicio gestación en años	13	34,62	4,50	28	41
Ganancia Ponderal durante gestación en kg	6	7,17	4,36	0	11
PAPPA mu/ml	9	3,08	6,81	0,23	21,2
BHCG mu/ml	9	57,44	29,43	21,2	111
PAPPA MoMs	8	0,67	0,44	0,27	1,39
BHCG MoMs	8	1,10	0,48	0,59	2,04
EG en semanas*	13	29,46	2,67	24	33
peso RN	6	1555,00	288,63	1100	1840

*EG: Edad Gestacional

OBJETIVO 9: Analizar la influencia de los factores de riesgo epidemiológicos para el desarrollo de preeclampsia.

Siendo estos factores de riesgo: edad, etnia, gestación conseguida con técnicas de reproducción, gemelaridad, paridad, antecedentes personales y obstétricos, antecedentes familiares, diabetes, enfermedades renales, coagulopatías, existencia de hipertensión crónica, antecedentes de preeclampsia en gestación anterior y obesidad, así como ganancia ponderal hasta el III trimestre.

ESTUDIO SEGÚN CRITERIOS TRADICIONALES:

Tabla 43. Estudio bivariado comparando factor de riesgo epidemiológicos entre PE vs hipertensas sin PE. Criterio tradicional.

Agrupación tradicional		Hipertensas sin PE		Preeclampsia-eclampsia		P-valor
Variable		n	%	n	%	
ETNIA	Española	94	56,30	73	43,70	0,001*
	Africana-Magrebí	3	14,30	18	85,70	
	Otras	7	38,90	11	61,10	
Obesidad 1er trimestre	No	73	47,10	82	52,90	0,107
	Si	31	60,78	20	39,22	
Téc. Reprod. asistida	No	97	51,05	93	48,95	0,612
	Si	7	43,75	9	56,25	
Parto Múltiple	No	100	51,00	96	49,00	0,536
	Si	4	40,00	6	60,00	
Paridad	Nulípara	56	48,28	60	51,72	0,486
	Múltipara	48	53,33	42	46,67	
Abortadora repetición	No	100	50,76	97	49,24	0,747
	Si	4	44,44	5	55,56	
Diabetes previa	No	99	51,03	95	48,97	0,567
	Si	5	41,67	7	58,33	
Problemas renales	No	99	50,25	98	49,75	0,756
	Si	5	55,56	4	44,44	
Fuma	No	83	47,98	90	52,02	0,128
	Si	21	63,64	12	36,36	
Coagulopatía	No	99	49,75	100	50,25	0,445
	Si	5	71,43	2	28,57	
Ant. Obstétricos	No	91	42,90	94	50,80	0,358
	Si	13	61,90	8	38,10	
Ant. Pers. enfermedad	No	81	51,59	76	48,41	0,625
	Si	23	46,94	26	53,06	
Ant. Familiares	No	95	50,53	93	49,47	0,849
	Si	9	52,94	8	47,06	
PE previa**	No	34	56,70	26	43,30	0,502
	Si	14	46,70	16	53,30	

Prueba Chi-cuadrado.

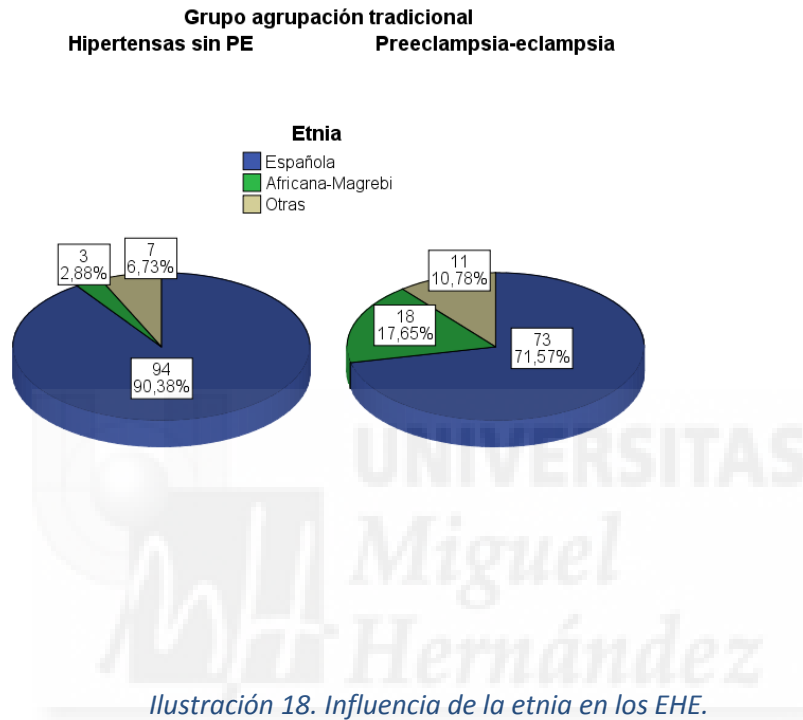
*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

** Solo en múltiparas

Tras realizar un estudio bivariado para analizar la asociación entre las variables anteriormente citadas con respecto a las pacientes hipertensas sin PE vs a las pacientes

con PE según criterios tradicionales, se obtienen una variable estadísticamente significativa:

- **La etnia.** El 71,5 % de los casos de preeclampsia estudiados, se ha producido en pacientes españolas y 17,65 % son pacientes de etnia africana-magrebí. Por otra parte, de todas las españolas incluidas en el estudio, el 56,3 % han sido hipertensas sin PE, mientras que del total de mujeres de etnia africana-magrebí, el 85,7 % de ellas, han desarrollado preeclampsia.



En el estudio de la influencia de las variables numéricas según el criterio tradicional, la variable estadísticamente significativa es la PAPPa, como se ha comentado en el objetivo 7.

ESTUDIO SEGÚN CRITERIOS ACTUALIZADOS:

Tabla 44. Estudio bivariado comparando factor de riesgo epidemiológicos entre PE vs hipertensas sin PE. Criterio actualizado.

Agrupación Actualizada		Hipertensas sin PE		Preeclampsia-eclampsia		P-valor
Variable		n	%	n	%	
ETNIA	Española	53	32,32	111	67,68	0,23
	Africana-Magrebí	4	19,05	17	80,95	
	Otras	3	16,67	15	83,33	
Obesidad 1er trimestre	No	44	28,95	108	71,05	0,859
	Si	16	31,37	35	68,63	
Téc. Reprod. asistida	No	56	29,95	131	70,05	0,782
	Si	4	25,00	12	75,00	
Paridad	Nulípara	27	23,89	86	76,11	0,48
	Múltipara	33	36,67	57	63,33	
Parto Múltiple	No	57	29,53	136	70,47	0,975
	Si	3	30,00	7	70,00	
Abortadora repetición	No	57	29,38	137	70,62	0,799
	Si	3	33,33	6	66,67	
Diabetes previa	No	58	30,37	133	69,63	0,36
	Si	3	16,67	10	77,00	
Problemas renales	No	57	29,38	137	70,62	0,799
	Si	3	33,33	6	66,67	
Fuma	No	47	27,65	123	72,35	0,211
	Si	13	39,39	20	60,61	
Coagulopatía	No	57	29,08	139	70,92	0,676
	Si	3	42,86	4	57,14	
Ant. Obstétricos	No	52	28,57	130	71,43	0,365
	Si	8	38,10	13	61,90	
Ant. Pers. enfermedad	No	49	31,61	106	68,39	0,249
	Si	11	22,92	37	77,08	
Ant.Familiares	No	56	30,27	129	69,73	0,561
	Si	4	23,53	13	76,47	
PE previa	No	22	36,67	38	63,33	1
	Si	11	36,67	19	63,33	

Prueba Chi-cuadrado.

*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

Tabla 45. T-Student con criterios actualizados y factores de riesgo. Variables numéricas.

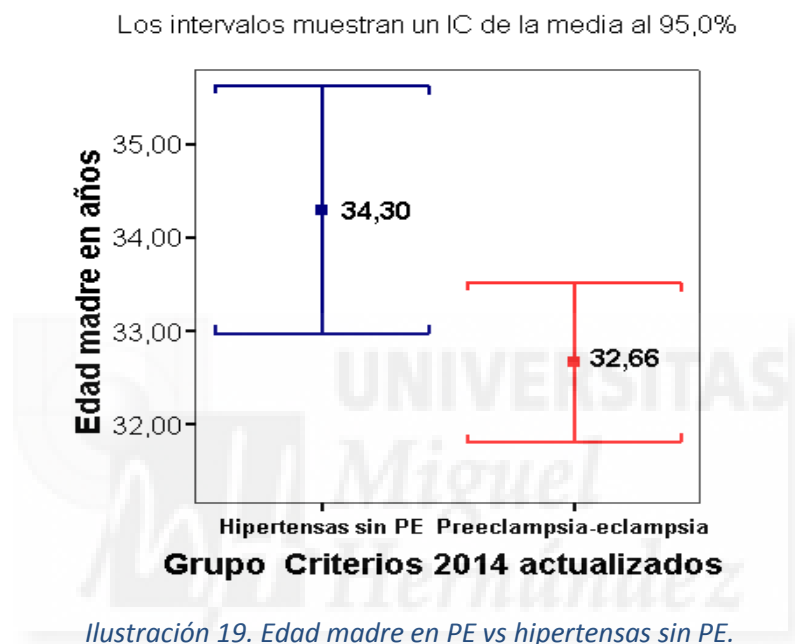
Variable	Agrupación Actualizada 2014	n	Media	Desv. típ.	P-valor
Edad madre	Hipertensas sin PE	60	34,30	5,13	0,04*
	Preeclampsia-eclampsia	143	32,66	5,16	
Ganancia Ponderal	Hipertensas sin PE	50	10,26	7,00	0,767
	Preeclampsia-eclampsia	105	9,94	5,93	
PAPPA mu/ml	Hipertensas sin PE	55	1,19	1,87	0,277
	Preeclampsia-eclampsia	127	1,57	2,30	
BHCG mu/ml	Hipertensas sin PE	55	65,53	51,66	0,87
	Preeclampsia-eclampsia	127	66,76	43,56	

*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

Realizando una prueba T-Student según los criterios actualizados de preeclampsia, obtenemos que existe diferencia estadísticamente significativa para la variable:

- **Edad de la paciente**

La edad es menor en gestantes con preeclampsia que en gestantes hipertensas (crónicas o gestacionales) sin preeclampsia. Por cada año que aumenta la edad de la madre, disminuye el riesgo de padecer preeclampsia.



En el análisis de las variables epidemiológicas según el criterio actualizado, no se obtiene ninguna variable estadísticamente significativa como se observa en la tabla 36.

Sin embargo, sí destacan algunas variables como:

-**Obesidad**. Como se muestra también en la tabla 35, un 68,63 % de gestantes con obesidad en el primer trimestre de gestación y que tuvieron estados hipertensivos del embarazo, desarrollan PE de novo o bien, PE sobreañadida a hipertensión crónica (35 pacientes en total).

Tabla 46. Asociación obesidad y EHE.

Variable		Obesidad				P-valor
		No		Si		
		n	%	n	%	
Criterio actualizado	Hipertensa crónica	19	70,37	8	29,63	
	Hipertensión gestacional	25	75,76	8	24,24	
	Preeclampsia-eclampsia	89	77,39	26	22,61	

Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	19	67,86	9	32,14	0,702
---	----	-------	---	-------	-------

Prueba Chi-cuadrado

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

-**Técnicas de Reproducción asistida.** En nuestro estudio, el 75 % de gestaciones conseguidas con técnicas de reproducción asistida y que tuvieron algún EHE, este estado hipertensivo fue PE.

- **Gestaciones múltiples.** Del total de gestaciones gemelares con EHE, el 70 % tuvieron PE.

-**Diabetes.** Un 77 % de las gestantes con diabetes pregestacional y que desarrollaron estados hipertensivos en el embarazo, tuvieron, bien PE de novo o bien, PE sobreañadida a hipertensión crónica.

Tabla 47. Asociación diabetes y EHE.

Variable		Diabetes				P-valor
		No		Si		
		n	%	n	%	
Criterio actualizado	Hipertensa crónica	26	96,30	2	3,70	0,619
	Hipertensión gestacional	32	96,97	1	3,03	
	Preeclampsia-eclampsia	108	93,91	7	6,09	
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	25	89,29	3	10,71	

Prueba Chi-cuadrado

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

-**Antecedentes de preeclampsia previa en gestación anterior.**

El 63,34 % de las gestantes con antecedente de PE, desarrollaron PE de novo o PE sobreañadida a hipertensión crónica; el 23,33 % tenían hipertensión crónica bien controlada y el 13,33 % hipertensión gestacional.

En nuestra población, de todos los estados hipertensivos del embarazo estudiados desde el 1 de Enero de 2011 hasta el 31 de Diciembre de 2014 (208 casos), 30 gestantes tenían el antecedente de preeclampsia en una gestación anterior.

Por tanto, recidivaron del 53,3 al 63,3 % de las gestantes con antecedente de preeclampsia anterior (contabilizando únicamente al total de múltiparas).

Estos datos también aportan información acerca de los efectos de la preeclampsia a largo plazo, ya que, como se ha comentado, un 23,33 % de las gestantes con antecedente de preeclampsia quedaron hipertensas crónicas tras la gestación anterior.

Tabla 48. Asociación PE previa en múltiparas con resultado PE.

Variable		PE previa				P-valor
		No		Si		
		n	%	n	%	
Criterio tradicional	Hipertensa crónica	13	65,00	7	35,00	
	Hipertensión gestacional	21	75,00	7	25,00	
	Preeclampsia leve	2	66,67	1	33,33	
	Preeclampsia grave	14	77,78	4	22,22	
	Preeclampsia atípica	4	100,00	0	0,00	
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	6	35,29	11	64,71	0,038*
Criterio actualizado	Hipertensa crónica	14	66,67	7	33,33	
	Hipertensión gestacional	8	66,67	4	33,33	
	Preeclampsia-eclampsia	33	86,84	5	13,16	
	Preeclampsia sobre añadida hipertensión crónica	5	26,32	14	73,68	<0,001*
Agrupación tradicional	Hipertensas sin PE	34	70,83	14	29,17	
	Preeclampsia-eclampsia	26	61,90	16	38,10	0,37
Grupo Criterios 2014 actualizados	Hipertensas sin PE	22	66,67	11	33,33	
	Preeclampsia-eclampsia	38	66,67	19	33,33	1

Prueba Chi-cuadrado

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

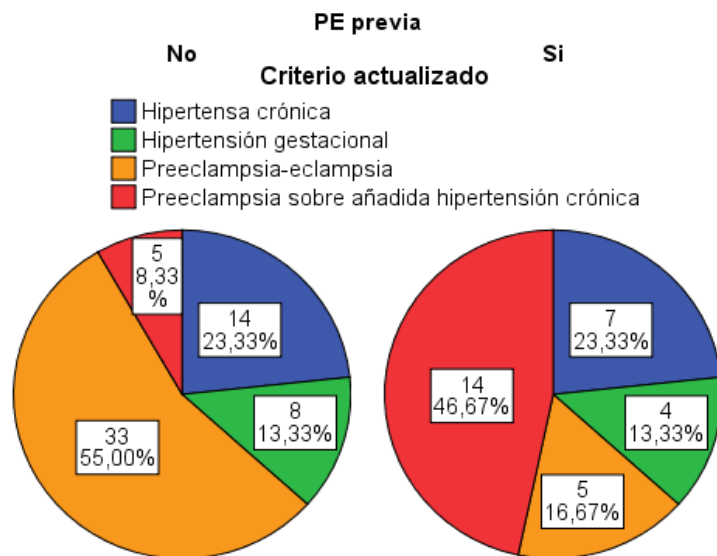


Ilustración 20. Gráfico de sectores influencia PE previa.



OBJETIVO 10. Determinar un modelo que discrimine a las pacientes con mayor riesgo de preeclampsia.

Se ha determinado un modelo que discrimina a las pacientes con alto riesgo a desarrollar preeclampsia de entre los estados hipertensivos del embarazo de nuestro departamento de salud.

Con la prueba Chi Cuadrado realizada en el apartado anterior teniendo en cuenta los criterios tradicionales de preeclampsia, se han obtenido 2 variables significativas: la etnia y la PAPP. Se ha añadido la diabetes porque aumenta el poder predictivo. Tabla 38.

Con estas dos variables estadísticamente significativas, se ha realizado una regresión logística para calcular la probabilidad de clasificar a un individuo de riesgo para preeclampsia o no.

Se estima que la etnia africana-magrebí aumenta el riesgo de tener preeclampsia en 6,55 veces (p=0,018; IC 95% 1,38-31,15) respecto a la española.

El ser diabética aumenta el riesgo de tener preeclampsia en 1,772 veces frente a no tenerla respecto a las mujeres no diabéticas, siendo esta no significativa.

Por otra parte, por cada unidad que aumente el valor de la PAPPa mu/ml, aumenta el riesgo de PE en 1,264 veces.

CRITERIO TRADICIONAL

Tabla 49. Regresión logística binaria. Odds ratio para etnia, diabetes y PAPPa.

Criterio tradicional Variables	Crudos				Ajustados			
	n	ORP	IC _{95%}	P-valor	n	ORP	IC _{95%}	P-valor
Etnia								
Española	167	1			156	1		
Africana-Magrebí	21	7,726	2,192-27,235	0,001*	16	6,555	1,38-31,147	0,018*
Otras	18	2,023	0,748-5,477	0,165	13	1,71	0,542-5,39	0,36
Diabetes								
No	194	1			174	1		
Si	12	1,459	0,448-4,756	0,531	11	1,772	0,512-6,125	0,366
PAPPa (mu/ml)	185	1,346	1,045-1,734	0,021*	185	1,264	0,968-1,65	0,085

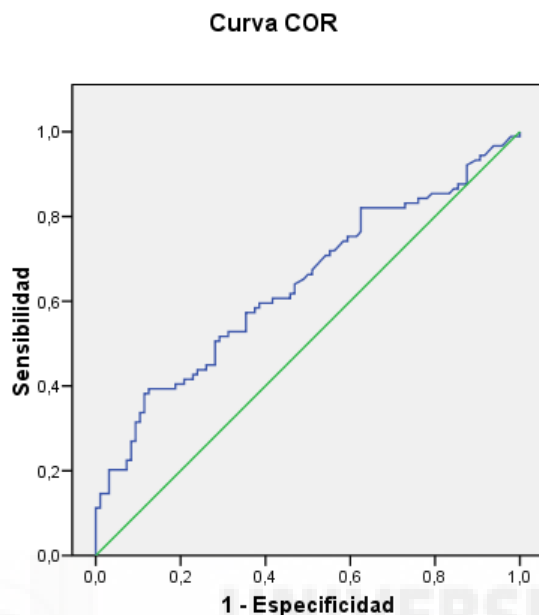
Ajuste global del modelo ajustado, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 16,778 (P-valor 0,002).

Ecuación del modelo con criterio tradicional. Modelo A:

Probabilidad pronosticada preeclampsia-eclampsia=

$$= \frac{\exp(-0,584+0,234 \cdot PAPPa(mu/ml)+1,88 \cdot Etnia(AficanaMagrebi)+0,536 \cdot Etnia(Otras)+0,572 \cdot Diabetes(SI))}{1+\exp(-0,584+0,234 \cdot PAPPa(mu/ml)+1,88 \cdot Etnia(AficanaMagrebi)+0,536 \cdot Etnia(Otras)+0,572 \cdot Diabetes(SI))}$$

Con las probabilidades pronosticadas por el modelo anterior, realizamos un estudio de curvas ROC para hallar el mejor punto de corte que discrimine entre gestantes de alto riesgo o bajo riesgo para preeclampsia.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 21. Curva ROC Modelo A.

Valores reales	n
Positivo ^a	89
Negativo	96

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo tradicional.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,639	0,041	0,559 0,719	0,001*

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

El área bajo la curva es 0,639.

Para el punto de corte 0,424, la sensibilidad del modelo es del 60,67 % y la especificidad 58,33%.

Agrupación tradicional

Criterio: Si la Probabilidad pronosticada por la ecuación del modelo A es \geq Punto de corte (PC) se clasifica como mayor riesgo a tener PE.

PC \geq 0,413		IC _{95%}	
Pacientes correctamente diagnosticados	57,84	50,36	- 64,98
Sensibilidad	62,92	51,98	- 72,74
Especificidad	53,13	42,71	- 63,29
Valor predictivo positivo	55,45	45,24	- 65,23
Valor predictivo negativo	60,71	49,43	- 71,01
PC \geq 0,424		IC _{95%}	
Pacientes correctamente diagnosticados	59,46	51,99	- 66,53
Sensibilidad	60,67	49,72	- 70,69
Especificidad	58,33	47,82	- 68,17
Valor predictivo positivo	57,45	46,83	- 67,45
Valor predictivo negativo	61,54	50,72	- 71,38

Se ha realizado el mismo procedimiento teniendo en cuenta la distribución de las pacientes según el criterio actualizado de definir la preeclampsia.

CRITERIO ACTUALIZADO

Tabla 50. Regresión logística binaria con criterio actualizado. Odds ratio para paridad y edad.

Regresión logística binaria. Odds ratio de prevalencia crudos y ajustados entre variables a estudio y grupo creado con criterios Actualizados 2014 de clasificación, siendo grupo referencia Hipertensas sin PE.

Variables	Crudos				Ajustados			
	n	ORP	IC _{95%}	P-valor	n	ORP	IC _{95%}	P-valor
Paridad								
Nulípara	113	1			102	1		
Múltipara	90	0,542	0,295-0,997	0,049*	80	0,458	0,236-0,889	0,021*
PAPPA	182	1,122	0,904-1,393	0,295	182	1,112	0,903-1,369	0,319
Edad madre	203	0,938	0,881-0,998	0,042*	182	0,955	0,892-1,024	0,197

Ajuste global del modelo ajustado, Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud 10,207 (P-valor 0,017).

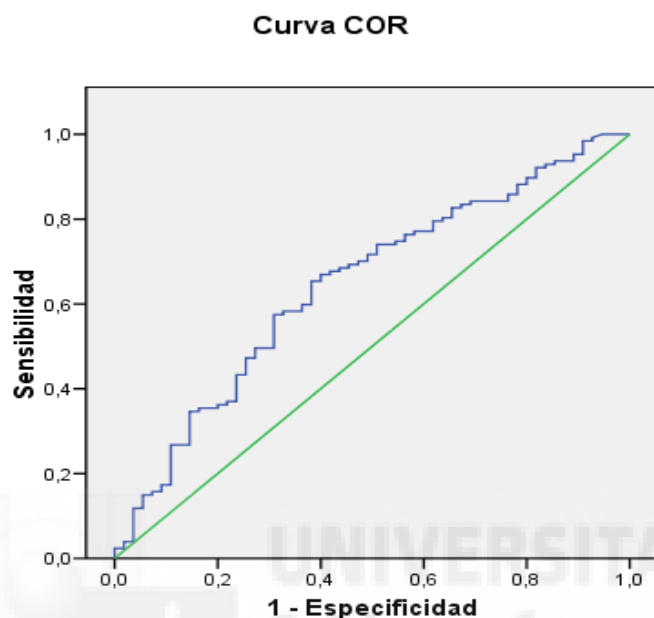
El hecho de ser múltipara, disminuye las posibilidades de tener preeclampsia en 0,458 veces respecto a las mujeres nulíparas. (p-valor=0,021)

Por cada año que aumente la edad de la madre disminuye el riesgo en 0,955 veces de tener preeclampsia.

Ecuación del modelo con criterio actualizado. Modelo B:

$$\begin{aligned} \text{Probabilidad pronosticada preeclampsia-eclampsia} &= \\ &= \frac{\exp(2,606+0,106 \cdot P\text{APPA}(\mu\text{u/ml})-0,781 \cdot \text{Paridad}(\text{Múltipara})-0,046 \cdot \text{Edad})}{1+\exp(2,606+0,106 \cdot P\text{APPA}(\mu\text{u/ml})-0,781 \cdot \text{Paridad}(\text{Múltipara})-0,046 \cdot \text{Edad})} \end{aligned}$$

Con las probabilidades pronosticadas por cada modelo realizamos un estudio de curvas ROC, para hallar el mejor punto de corte que discrimine entre las pacientes de alto riesgo o bajo riesgo para preeclampsia.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Ilustración 22. Curva ROC Modelo B predictivo de PE.

Valores reales	n
Positivo ^a	127
Negativo	55

a. El estado real positivo es paciente preeclampsia-eclampsia grupo Actualizado 2014.

Los valores mayores en la variable de resultado de contraste indican una mayor evidencia de un estado positivo

Área	Error Tip.	IC 95%	P-valor ^a
0,645	0,044	0,558 0,732	0,002*

a. Hipótesis nula: área verdadera =0,5

b. De Long et. al. 1988

Criterio: Si la Probabilidad pronosticada por la ecuación del modelo B es \geq Punto de corte (PC) se clasifica como mayor riesgo a tener PE.

PC\geq0,64		IC_{95%}	
Pacientes correctamente diagnosticados	64,84	57,38	- 71,66
Sensibilidad	71,65	62,86	- 79,12
Especificidad	49,09	35,53	- 62,78
Valor predictivo positivo	76,47	67,64	- 83,55
Valor predictivo negativo	42,86	30,68	55,91
PC\geq0,69			
Pacientes correctamente diagnosticados			
Sensibilidad	64,84	57,38	- 71,66
Especificidad	66,93	57,95	- 74,87
Valor predictivo positivo	60,00	45,92	- 72,69
Valor predictivo negativo	79,44	70,32	- 86,40

Esta curva nos indica que el área bajo la curva es de 0,645.

Para el punto de corte $>0,69$ se obtiene una sensibilidad del test del 64,84 % y la especificidad 66,93%.

El ajuste global del modelo ajustado es bueno con un nivel de significación estadística de 0,017.

Sin embargo, para considerar que un test es bueno, se recomienda que tenga un área bajo la curva $>0,75$. En este caso, el área bajo la curva es menor en ambos modelos, por lo que los valores de sensibilidad y especificidad no son buenos.

OBJETIVO 11. Analizar los resultados perinatales de los estados hipertensivos del embarazo.

CRITERIO TRADICIONAL AGRUPADO

Tabla 51. Estudio bivariado variable dependiente según criterio tradicional con variables: complicaciones maternas, parto y resultados perinatales.

Agrupación Tradicional Variable		Hipertensas sin PE		Preeclampsia-eclampsia		P-valor
		n	%	n	%	
Prematuridad	No	90	58,06	65	41,94	<0,001*
	Si	13	26,00	37	74,00	
CIR	No	91	52,30	83	47,70	0,225
	Si	13	40,63	19	59,38	
Muerte Fetal	No	103	51,24	98	48,76	0,21
	Si	1	20,00	4	80,00	
Comp. maternas PE	ninguna	102	52,58	92	47,42	0,014*
	HELLP	1	10,00	9	90,00	
	DPPN	1	50,00	1	50,00	
Incidencias gestación	Ninguna	74	49,33	76	50,67	0,64
	Si	30	53,57	26	46,43	
Incidencias neonato	No incidencias	97	53,00	86	47,00	0,731
	Riesgo infeccioso	3	42,86	4	57,14	
	Distres respiratorio	2	40,00	3	60,00	
Forma inicio Parto	Espontáneo	31	68,89	14	31,11	0,002*
	Inducción por PE	52	45,61	62	54,39	
	Inducción otros motivos	10	83,33	2	16,67	
	Cesárea electiva	11	37,93	18	62,07	
Tipo de parto Final	Eutócico	57	59,38	39	40,63	0,113
	Instrumentado	11	42,31	15	57,69	
	CST urgente	25	40,98	36	59,02	
	CST Programada	7	53,85	6	46,15	
Ingreso UCIN	No	95	52,49	86	47,51	0,122
	Si	9	36,00	16	64,00	
Comp. del parto	Ninguna	97	52,43	88	47,57	0,382
	Atonía uterina	2	50,00	2	50,00	
	Locales: hematoma, seroma,..	1	20,00	4	80,00	
Debut- Parto	Precoz <34 EG	5	18,52	22	81,48	0,003*
	Tardío ≥ 34 EG	77	49,04	80	50,96	

Prueba Chi-cuadrado.

*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

Clasificando a las pacientes según los criterios tradicionales de definir la preeclampsia, y realizando el análisis de la asociación existente entre los resultados perinatales y la presencia de hipertensión sin PE vs PE, se obtienen diferencias estadísticamente significativas respecto a:

- **Prematuridad.** El 74 % de los prematuros debidos a EHE aparecen en casos definidos como preeclampsia según los criterios tradicionales.

- **Complicaciones maternas.** El 90 % de los síndromes de HELLP aparecen en gestantes clasificadas según los criterios tradicionales como preeclámpticas.
- **Forma de inicio del parto.** Existe mayor proporción de inducciones y cesáreas en gestantes definidas como preeclámpticas. Y mayor número de partos espontáneos en gestantes con hipertensión sin PE.
- **Debut- Edad gestacional en el parto.** Un 81,48 % de las gestantes que requirieron parto antes de la semana 34, son definidas como preeclámpticas. El 18,52 % restante fueron clasificadas como hipertensas gestacionales o hipertensas crónicas sin PE.

Tabla 52. Estudio bivariado según criterio actualizado con variables: complicaciones maternas, parto y resultados perinatales.

Agrupación Actualizada Variable		Hipertensas sin PE		Preeclampsia- eclampsia		P-valor
		n	%	n	%	
Prematuridad	No	56	36,84	96	63,16	<0,001*
	Si	3	6,00	47	94,00	
CIR	No	54	31,58	117	68,42	0,144
	Si	6	18,75	26	81,25	
Muerte Fetal	No	60	30,30	138	69,70	0,324
	Si	0	0,00	5	100,00	
Comp.maternas PE	ninguna	59	30,89	132	69,11	0,148
	HELLP	0	0,00	10	100,00	
	DPPN	1	50,00	1	50,00	
Forma inicio Parto	Espontáneo	23	51,11	22	48,89	<0,001*
	Inducción por PE	22	19,82	89	80,18	
	Inducción otros motivos	10	83,33	2	16,67	
	Cesárea electiva	5	17,24	24	82,76	
Tipo de parto	Eutócico	39	40,63	57	59,38	0,007*
	Instrumentado	6	24,00	19	76,00	
	CST urgente	9	15,25	50	84,75	
	CST Programada	5	38,46	8	61,54	
Ingreso UCIN	No	59	33,15	119	66,85	0,004*
	Si	1	4,00	24	96,00	
Comp. del parto	Ninguna	55	30,22	127	69,78	0,632
	Atonía uterina	2	50,00	2	50,00	
	Locales: hematoma, seroma,..	2	40,00	3	60,00	
Debut - Parto	Precoz <34 EG	0	0,00	27	100,00	0,003*
	Tardío ≥ 34 EG	38	24,68	116	75,32	

Prueba Chi-cuadrado.

*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

** Solo en múltiparas

En la prueba Chi-cuadrado, en base a los criterios actualizados de definir la preeclampsia, para analizar la asociación entre los resultados perinatales y la presencia de hipertensión sin PE vs PE, se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto a:

- **Prematuridad.** El 94 % de todos los prematuros a causa de los EHE, se debe a la preeclampsia. El 6% restante, sucede en casos de hipertensas crónicas e hipertensas gestacionales. Considerando a todas las preeclampsias (143 casos), el 32,8 % de las gestantes con preeclampsia, tiene hijos prematuros.

- **Forma de inicio del parto.** Existe un porcentaje mayor de inducciones y cesáreas electivas en las gestantes con preeclampsia. Mientras que en las hipertensas, predomina el inicio espontáneo del parto y la inducción por otros motivos.

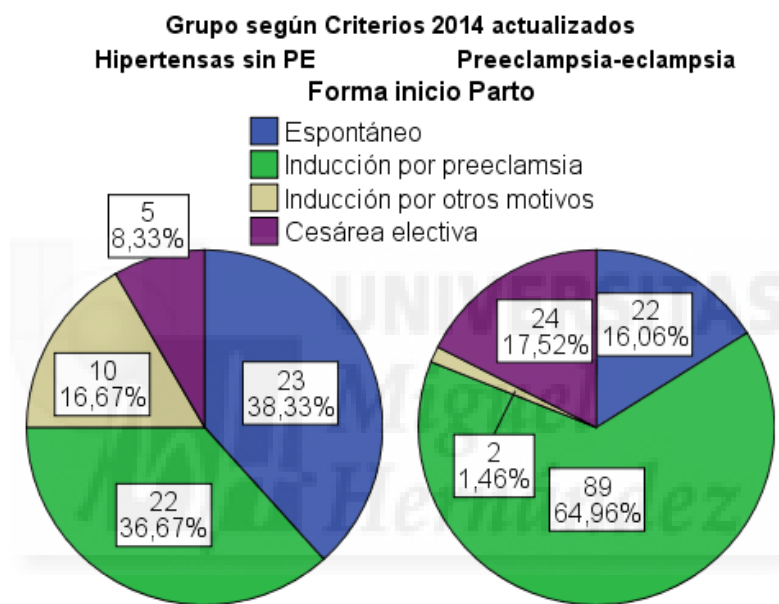


Ilustración 23. Inicio de parto en PE vs hipertensas sin PE.

- **Ingreso en UCIN.** Del total de ingresos en UCI neonatal debido a EHE, el 96 % se producen en casos de preeclampsia.

- **Debut- Edad gestacional en el parto.** El 100% de los casos que han requerido parto antes de la semana 34 de gestación, se producen en casos clasificados como preeclampsia según los criterios actualizados.

Con respecto al tipo de parto, existen más partos instrumentados y más cesáreas urgentes en el grupo de pacientes con preeclampsia.

Del análisis de las dos tablas anteriores (tabla 51 y tabla 52) se extrae un dato de extrema relevancia, sobretodo, al observar las variables muerte fetal y edad gestacional en el parto: el criterio actualizado de definir la preeclampsia clasifica correctamente como preeclampsia a todos los casos que se complicaron con muerte fetal. No ocurre lo mismo con la clasificación tradicional. Asimismo, clasifica como preeclampsia a todos los casos

que requirieron un parto precoz < 34 semanas y a todos los casos de síndrome de HELLP. Por tanto, el criterio actualizado de definir la preeclampsia nos permitirá clasificar correctamente a las pacientes que se más se pueden complicar, permitiendo consecuentemente, un mayor control clínico y detección precoz de los signos de alarma.

También, el hecho de que aparezca el estado hipertensivo por debajo de la 34 semana de gestación, se puede considerar un signo de gravedad.

Tabla 53. Prueba T-student variable dependiente con resultados perinatales.

Variable	Agrupación Actualizada	n	Media	Desv. típ.	P-valor
EG en semanas	Hipertensas sin PE	59	38,73	1,36	
	Preeclampsia-eclampsia	143	36,85	3,51	<0,001*
Peso RN (medio en gemelar)**	Hipertensas sin PE	57	3165,04	495,60	
	Preeclampsia-eclampsia	125	2884,24	675,17	0,002*
PH (medio en gemelar)**	Hipertensas sin PE	17	7,32	0,04	
	Preeclampsia-eclampsia	38	7,30	0,07	0,081
Apgar 1´	Hipertensas sin PE	60	8,93	0,84	
	Preeclampsia-eclampsia	121	8,53	1,25	0,025*
Apgar 5´	Hipertensas sin PE	60	9,88	0,32	
	Preeclampsia-eclampsia	120	9,69	0,73	0,016*
Apgar 10´	Hipertensas sin PE	54	9,93	0,26	
	Preeclampsia-eclampsia	111	9,91	0,39	0,787

**Para el cálculo del peso del recién nacido se toma la suma o la media en los casos de embarazo gemelar, por no duplicar a la paciente, ya que es la de interés para el estudio.

*Prueba es significativa a un nivel del 0,05.

En la prueba T-student encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad gestacional, el peso del recién nacido y el Apgar al minuto y 5 minutos, de tal forma que, en las pacientes con preeclampsia, las semanas de gestación en el momento del parto son menores, el peso del recién nacido es menor en las gestantes con preeclampsia y el Apgar al minuto y 5 minutos también son más bajos.

BLOQUE 2: DESCRIPCIÓN DEL CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO VINALOPÓ DE ENERO A SEPTIEMBRE 2014.

- **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Describir las características de las pacientes incluidas en el cribado de preeclampsia en 1º trimestre de gestación desde Enero 2014 a Septiembre 2014.

El total de partos de 2014 fue de 1594. Para el estudio de cribado se consiguió una muestra de 160 pacientes que cumplían alguno de los criterios de selección para realizar el cribado.

Una gestación finalizó en aborto tardío en la semana 21. Se desconocen los datos del final del embarazo de 14 casos: hubo 4 traslados por otros motivos distintos a la preeclampsia y 10 partos extraclínicos. Por tanto, quedan un total de 144 cribados de los que sí conocemos datos del final de la gestación.

Hubo un traslado en semana 27 por preeclampsia grave precoz.

El 88 % de las pacientes a las que se les realizó el cribado eran pacientes españolas, y el 88,68 % eran nulíparas (141 gestantes). Fumaban el 17,61 % (28 gestantes de 159). Tenían el antecedente de hipertensión crónica el 1,89 % (3 gestantes) y el antecedente de preeclampsia previa el 38,89 % del total de multíparas (7 gestantes de 18 multíparas).

Tabla 54. Características epidemiológicas de los cribados de Enero a Septiembre de 2014.

Variable		n	%
Etnia	Española	140	88,05
	Magrebí-Africana	7	4,40
	Sub-Americana	8	5,03
	Asia	4	2,52
Obesidad 1er trimestre	No	147	92,45
	Si	12	7,55
Téc. reproducción asistida	No	145	91,77
	Si	13	8,23
Parto Múltiple	No	155	98,10
	Si	3	1,90
Paridad	Nulípara	141	88,68
	Múltipara	18	11,32
Abortadora repetición	No	154	96,86
	Si	5	3,14
Diabetes previa embarazo	No	157	98,74
	Si	2	1,26
Problemas renales	No	158	99,37
	Si	1	0,63
Hipertensión	No	156	98,11
	Si	3	1,89
Fuma	No	131	82,39
	Si	28	17,61
PE previa*	No	11	61,11
	Si	7	38,89
Coagulopatía	No	155	97,48
	Si	4	2,52

*Solo en múltiparas.

Tabla 44. Resultado del cribado de preeclampsia.

Variable		n	%
Tto con Adiro	No	135	84,91
	Si	24	15,09
RIESGO PE*	Bajo	138	86,79
	Alto	21	13,21
Traslado Hospital	No	144	91,72
	Si	13	8,28

*Resultado de uso calculadora de riesgo del Clínic Barcelona: alto riesgo si el valor obtenido era $<1/75$

De los 159 cribados realizados, 21 de ellos informaron de alto riesgo para preeclampsia (13,21 %). A todos los casos con resultado positivo del cribado, se les pautó AAS 100 mg desde la fecha en la cual se realiza la ecografía de primer trimestre hasta la semana 36-37 de gestación.

El total de pacientes a las cuales se les pautó AAS 100 mg fue de 24 pacientes (15,09 %): a los 21 casos con resultado del cribado positivo y a 3 pacientes más. Dos de ellas eran abortadoras de repetición, con lo cual se pautó como profilaxis por el antecedente de

abortos y a una tercera paciente más se le pautó por IMC de 44 según recomienda la guía NICE.

Tuvieron preeclampsia 6 casos de los 159 cribados totales. 3 de ellos habían resultado positivos en el cribado, mientras que 3 casos que desarrollaron preeclampsia, habían dado un resultado de bajo riesgo en el cribado de preeclampsia.

De los 3 casos cribados como positivos que desarrollaron preeclampsia:

-Primer caso. Se trató de una paciente de 26 años nulípara de etnia africana-magrebí con enfermedad renal de base: glomerulonefritis membranoproliferativa en tratamiento con micofenolato hasta el mes previo a quedar gestante. Se pautó AAS 100 mg pero la adherencia al tratamiento fue intermitente. Desarrolló una preeclampsia precoz grave a las 27 + 5 semanas con CIR tipo III. Por tanto, requirió traslado a hospital de referencia con UCI neonatal.

-Segundo caso. Gestante de 38 años secundípara. Desarrolló una preeclampsia leve en la semana 37+1 con cifras máximas de tensión arterial de 150/55 mmHg y proteinuria de 540 mg/24 h

-Tercer caso. Gestante de 33 años, nulípara y con una ganancia ponderal hasta el tercer trimestre de 25 kg. Precisó finalizar la gestación en semana 39 + 6 por cifras tensionales máximas de 160/100 mHg y proteinuria de 234 mg en índice proteína/creatinina. El neonato pesó 2775 gramos.

De los 3 casos cribados como negativos o bajo riesgo y que desarrollaron preeclampsia:

- Primer caso: se trataba de una gestante de 23 años nulípara con desarrollo de preeclampsia en semana 41 + 6. Inició el parto de forma espontánea y al ingreso las cifras de tensión arterial eran mayores a 140/90 mmHg. Resultó en parto eutócico y neonato de 3715 gramos.
- Segundo caso: se trataba de una gestante de 39 años nulípara con antecedente de hipertiroidismo autoinmune e intolerancia a hidratos de carbono durante la gestación. Se detectaron cifras de tensión elevadas en la semana 41 + 3. El inicio del parto fue mediante inducción del parto por preeclampsia. Finalizó en parto instrumentado. Neonato de 2775 gramos.
- Tercer caso: se trataba de una gestante de 22 años nulípara sin antecedentes de interés con ingreso a la 38 + 1 semanas. Fue una inducción de parto por ruptura prematura de membranas y finalizó en parto eutócico. Neonato de 2350 gramos.

De los cribados, el 67,6 % iniciaron el parto de forma espontánea. Hubo un 86 % de partos vaginales. Fueron prematuros un 9,5 % y desarrollaron retraso de crecimiento un 2,5 %.

Tabla 55. Datos del parto en cribados de preeclampsia.

Variable		n	%
Forma inicio Parto	Espontáneo	98	67,59
	Inducción por preeclamsia	1	0,69
	Inducción por otros motivos	45	31,03
	Cesárea electiva	1	0,69
Tipo de parto Final	Eutócico	94	65,28
	Instrumentado	30	20,83
	CST urgente	12	8,33
	CST Programada	8	5,56
Prematuridad	No	133	90,48
	Si	14	9,52
CIR	No	155	97,48
	Si	4	2,52



La edad media de las gestantes fue de 30 años. El valor medio de la PAPPa fue de 1,44 mu/ml y el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina fue de 1,71. El resto de parámetros numéricos, así como los percentiles obtenidos en nuestra población, se muestran en las tablas 45 y 46.

Tabla 56. Variables numéricas del cribado de PE.

Variable	n	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo
Edad madre	158	30,82	5,50	15	45
Peso 1er trimestre	140	64,42	13,35	43	113
Ganancia Ponderal	99	9,77	4,25	0	25
PAPPa mu/ml	158	1,44	1,00	0,2	7,2
BHCG mu/ml	159	83,624	58,00	17,2	379
PAPPa MoMs	155	1,06	0,59	0,2	3,63
BHCG MoMs	155	1,36	0,95	0,3	6,92
EG en semanas	147	38,88	2,46	23	42
Peso RN	126	3148,21	444,15	2120	4350
CRL mm	158	60,88	8,05	19	84
IP ArtUt	147	1,71	0,53	0,64	3,25
TN	157	1,10	0,33	0,6	2,5
PH gasometría cordón	84	7,30	0,08	7,04	7,46
Apgar 1'	142	8,78	0,87	4	10
Apgar 5'	142	9,85	0,43	8	10
Apgar 10'	141	9,97	0,17	9	10

Tabla 57. Percentiles de PAPPa, BHCG y arteria uterina en los cribados de preeclampsia.

Variable	n	Percentil				
		P3	P25	P50	P75	P97
PAPPa mu/ml	158	0,31	0,69	1,32	1,93	3,96
PAPPa MoMs	155	0,34	0,61	0,97	1,40	2,36
BHCG mu/ml	159	22,62	44,40	64,80	107	198
BHCG MoMs	155	0,41	0,76	1,11	1,68	3,36
IP ArtUt	147	0,80	1,34	1,71	2,03	2,71
CRLmm	158	49,00	55,08	60,00	66,38	75,15

- **OBJETIVO SECUNDARIO:**

OBJETIVO 1: Analizar los resultados del cribado de preeclampsia realizado.

Se realizaron un total de 160 cribados de preeclampsia. Se trató de un cribado oportunista. Las pacientes cumplían alguno de los criterios de inclusión para realizar el cribado (ver criterios de inclusión para realizar el cribado de preeclampsia).

De los 6 casos con preeclampsia, el 50 % fueron detectados por el cribado.

De los casos sin preeclampsia, 11,3 % habían dado un resultado de alto riesgo para preeclampsia en el cribado y el 88,7 % restante tenían un resultado de bajo riesgo.

Según muestra el análisis siguiente, sí existe relación entre el riesgo de preeclampsia que nos informa el cribado y el desenlace final, como se muestra en la siguiente tabla. Sin embargo, el cribado tiene mayor valor predictivo negativo, ya que detecta mejor a los casos sin preeclampsia.

Tabla 58. Relación entre el resultado del cribado y la preeclampsia.

Variable		Preeclampsia				P-valor
		No		Si		
		n	%	n	%	
RIESGO PE	Bajo	134	97,81	3	2,19	0,028*
	Alto	17	85,00	3	15,00	

*La prueba es significativa a un nivel del 0,05.

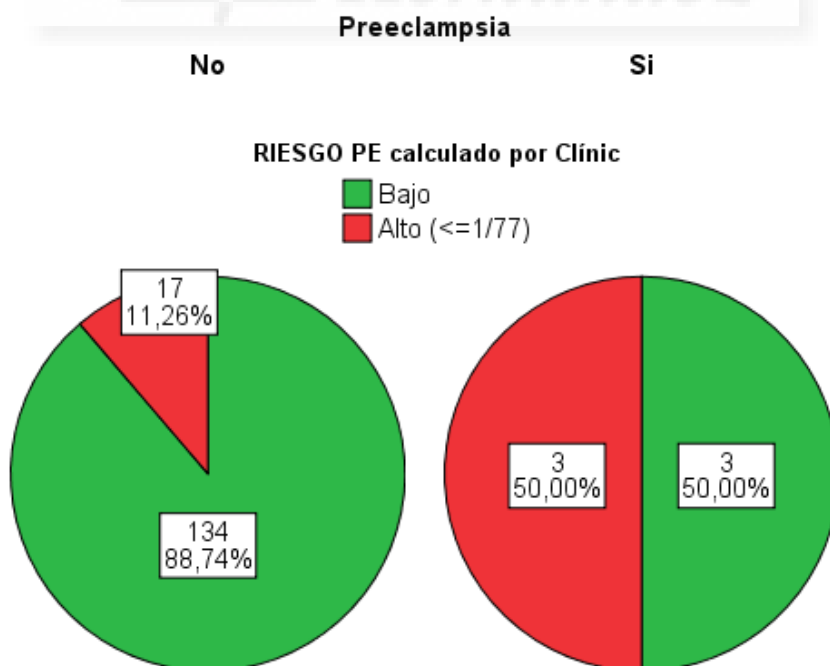


Ilustración 24. Resultado cribado preeclampsia.

Se ha realizado un estudio bivariado independiente para estudiar la relación entre las variables (tabaco, antecedentes obstétricos, CIR, edad gestacional, peso del recién nacido y apgar al minuto de vida) y el riesgo de preeclampsia calculado por el cribado de PE que nos facilita el Hospital Clínico de Barcelona.

La única variable que ha sido significativa es la edad gestacional: por cada semana que aumenta la edad gestacional, a las pacientes clasificadas como alto riesgo por el cribado de preeclampsia, se le reduce el riesgo de tener PE en 0,843 veces (p-valor=0,039)

No se han podido analizar variables como el antecedente de hipertensión arterial, antecedente de PE, obesidad o diabetes por falta de muestra suficiente.

Sin embargo, en la tabla siguiente, aunque no es estadísticamente significativo, sí encontramos que el tabaco, ejerce un efecto protector siendo la OR= 0,2 (p-valor= 0,131). También el hecho de tener un feto con retraso de crecimiento, aumenta el riesgo de PE en 2,250 veces (p-valor=0,492).

Tabla 59. Regresión logística de análisis de la relación entre variables y riesgo de PE.

Variable		n	ORP	IC 95%		P-valor
Fuma	No	131	1			
	Si	28	0,206	0,026	1,600	0,131
Ant. Obstétricos	No	143	1			
	Si	16	0,932	0,196	4,429	0,930
Ant. Pers. enfermedad	No	121	1			
	Si	38	1,325	0,475	3,697	0,591
CIR	No	155	1			
	Si	4	2,250	0,223	22,699	0,492
EG		147	0,843	0,717	0,991	0,039*
Peso RN		126	1	0,999	1,001	0,738
Apgar 1'		142	3,485	0,951	12,772	0,060
GP		99	1,124	0,990	1,277	0,071

OBJETIVO 2: determinar las diferencias entre el valor de la PAPPa de las pacientes del cribado (sanas) con las pacientes que desarrollan preeclampsia.

Para hacer esta comparación, se han estudiado únicamente a las pacientes que han desarrollado preeclampsia en el año 2014 excluyendo a las gestaciones múltiples (33 casos) frente a las gestantes sanas a las cuales se les realizó el cribado de preeclampsia excluyendo también a las gestaciones gemelares (150 gestantes).

Como se muestra en la siguiente tabla, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de pacientes sanas y pacientes de con PE.

Tabla 60. Prueba T-student para comparación de medias de la PAPPa en sanas vs PE.

	PE	n	Media	Desv. típ.	P-valor
PAPPa MoMs	Si	28	1,16	0,67	0,442
	No	145	1,07	0,59	
PAPPa mu/ml	Si	30	1,68	1,79	0,357
	No	147	1,37	0,87	



7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

BLOQUE 1: ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD ELCHE-CREVILLENTE.

La prevalencia de los estados hipertensivos del embarazo en el Departamento de Salud de Elche-Crevillente es del 3,3 %. Según la literatura, aunque la incidencia de la preeclampsia no se conoce con exactitud, se cree que oscila entre el 6-8 % de la población gestante. En el boletín que publicó la ACOG en enero del año 2002, se informa de una prevalencia de estados hipertensivos del embarazo del 12-22 % en la población gestante de Estados Unidos, siendo la prevalencia concreta de la preeclampsia del 3,4 %. En la última revisión del up-to-date del 2015, se habla de una prevalencia de preeclampsia del 4,6 %. Por tanto, la prevalencia de los estados hipertensivos del embarazo en nuestro departamento de salud es más baja respecto a estos datos aportados por la literatura ^(100,101).

En España, existen pocas estimaciones acerca de la incidencia de la preeclampsia. El mayor estudio multicéntrico realizado en nuestro país fue publicado por Comino en 1987. Recoge 70.073 partos acontecidos en 23 hospitales españoles y encuentra una incidencia de estados hipertensivos de 2,23 %. De ellos, el 1,1 % correspondía a preeclampsia, el 0,5 % a hipertensión transitoria, el 0,4 % a hipertensión crónica y el 0,3 % a preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica. La frecuencia de la preeclampsia leve fue del 74,9 % y la de preeclampsia grave de 25,1 %. La eclampsia, el trastorno más graves de los EHE, aconteció en el 0.03 %. Posteriormente, el mismo autor publicó un estudio poblacional que incluye la mitad de los partos asistidos en Andalucía durante 1991, siendo la frecuencia global de EHE del 2,59 %. ⁽¹⁰²⁾

Por tanto, nuestros resultados son similares a los obtenidos por Comino.

Las variaciones en la prevalencia de los estados hipertensivos reflejan las características epidemiológicas de cada población concreta, diferencias en la edad materna, la proporción entre nulíparas y multíparas, incidencia de gestantes con patología preexistente o condiciones socio-culturales.

En el Departamento de Salud Elche-Crevillente, la prevalencia concreta de la preeclampsia, oscila entre 1,67 y 2,35 %, en función del criterio que se utilice para definir la preeclampsia. Del 50 al 67,1 % de los casos de preeclampsia son graves. Teniendo en cuenta los criterios actualizados, la prevalencia de la hipertensión crónica en nuestras gestantes es del 0,44 %, de la hipertensión gestacional el 0,54 %, de la preeclampsia el 1,9 % y de la preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica un 0,45 % (ver también página 117 Y 118).

En 2009, también se publicaron los resultados de un estudio llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid ⁽¹⁰³⁾, el cual incluía a 2546 gestantes. La frecuencia de

EHE fue del 2,55 %. La hipertensión gestacional fue la forma más frecuente (52,30 %), seguida de la preeclampsia grave (20%), la preeclampsia leve (16,92 %), la HTA crónica (6,15%), la preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica (3,07%) y la eclampsia (1,53%).

Tabla 61. Comparación de prevalencias de EHE con otros estudios.

	Comino 1987 %		Cortés 2009 %		Departamento Elche-Crevillente 2011-2014 (Criterio tradicional)	
Prevalencia de los EHE	2,23% y 2,59% en 1991		2,55		3,3	
	Frecuencia relativa en el total de partos (%) Total 70.073	Frecuencia relativa en el total de EHE (%) Total 1562	Frecuencia relativa en el total de partos (%) Total 2.546	Frecuencia relativa en el total de EHE (%) Total 65	Frecuencia relativa en el total de partos (%) Total 6.095	Frecuencia relativa en el total de EHE (%) Total 208
Hipertensión gestacional	0,5		1,33	52,30	0,43	37,9
PE leve	0,82	74,9	0,43	16,92	0,23	6,8
PE grave	0,28	25,1	0,51	20	0,84	24,8
Hipertensión crónica	0,4		0,16	6,15	0,43	12,6
PE sobreañadida a hipertensión crónica	0,3		0,07	3,07	0,83	12,1
PE atípica	X	X	X	X	0,2	5,8
Eclampsia	0,03		0,039	1,53	0,05	1,4

Por tanto, en el Departamento de Salud Elche-Crevillente la prevalencia de la preeclampsia podría considerarse que es baja con respecto a otros países y similar a otras comunidades autónomas de España.

En la definición tradicional de preeclampsia, debe coexistir hipertensión con proteinuria > 300 mg/24 horas. Mientras tanto, en la definición de preeclampsia actualizada por la ACOG en noviembre 2013, no se considera la proteinuria como condición necesaria para establecer el diagnóstico de preeclampsia. Basta la presencia de signos de gravedad para diagnosticar a una gestante de preeclampsia. La definición en qué nos basemos para estudiar los estados hipertensivos en general, y la preeclampsia en particular es de suma importancia. En la definición actualizada, se incluye a más gestantes con riesgo potencial de desarrollar complicaciones. En nuestro estudio, teniendo en cuenta los criterios tradicionales, contamos con 102 casos de preeclampsia, mientras que según los criterios actualizados suman un total de 143 casos. Por tanto, los nuevos criterios suponen un aumento en la prevalencia de los estados hipertensivos.

Hay que tener presente que, el término de hipertensión gestacional- preeclampsia, se usa para describir un amplio espectro de anomalías que pueden variar desde una elevación leve de las cifras de tensión arterial, hasta hipertensión severa con varias

alteraciones orgánicas que incluyen preeclampsia, eclampsia, insuficiencia renal, hemólisis, elevación de enzimas hepáticos y plaquetopenia (síndrome de HELLP).

Por tanto, el restringir el diagnóstico a la presencia de proteinuria fue como establecer la elección de un signo arbitrario dentro del espectro preeclampsia, ya que, la existencia de proteinuria ya es una manifestación de lesión a nivel glomerular. Por tanto, en los últimos años, se ha reconocido que la medida de la proteinuria puede ser imprecisa y que pueden aparecer complicaciones antes de que aparezca proteinuria significativa. Es por ello que, las guías más actuales apoyan el diagnóstico de preeclampsia con la base de la hipertensión y signos de disfunción orgánica maternos distintos a la proteinuria.

La sociedad Australiana para el estudio de la hipertensión durante el embarazo, en el año 2000, ya definió la preeclampsia como la presencia de hipertensión con uno o más de los siguientes criterios: proteinuria, insuficiencia renal, retraso de crecimiento intrauterino, alteraciones neurológicas, hepáticas o hematológicas. Posteriormente, motivados por grupos de investigación, se restringió la definición de preeclampsia a hipertensión junto con proteinuria significativa, ya que de este modo, se era más específico a la hora de seleccionar a las pacientes, sobretodo, para ser incluidas en estudios de investigación. De esta forma, se incluía en los estudios a las gestantes realmente enfermas.

Sin embargo, para el manejo clínico, es beneficioso sobrediagnosticar la preeclampsia, ya que el principal objetivo es prevenir la morbilidad y mortalidad materna y perinatal, fundamentalmente en la elección del momento oportuno del parto. Es por ello que, el criterio actualizado de definir la preeclampsia es más sensible y recluta a más gestantes con riesgo potencial. Una prueba que revela la importancia de este hecho, se muestra en las complicaciones que se observan con el análisis de la preeclampsia en nuestra población. Hemos tenido un caso de muerte fetal en una paciente con diagnóstico de hipertensión gestacional, considerada tradicionalmente como un cuadro benigno. No podemos infravalorar la hipertensión gestacional por el hecho de no tener proteinuria. Sobre todo, si se trata de una hipertensión severa o hipertensión en estadio 3, definida por cifras de tensión arterial sistólica ≥ 180 mmHg o tensión diastólica ≥ 110 mmHg.

Este fue un aspecto que señaló Sibai en su publicación del 2009, al definir el concepto de preeclampsia atípica, es decir, casos con hipertensión sin proteinuria o bien, a la inversa, casos con proteinuria sin hipertensión. Sibai hizo referencia a 2 ensayos muticéntricos en los cuales se comparaban los resultados de gestantes con hipertensión gestacional severa con los resultados de gestantes con preeclampsia leve y con la preeclampsia grave. Este análisis reveló que la hipertensión gestacional severa se asocia a una morbilidad materna y perinatal mayor que en los casos con diagnóstico de preeclampsia leve. Además, las gestantes con hipertensión gestacional severa tenían resultados adversos maternos y perinatales similares a los observados en casos de preeclampsia severa.

Por ello, Sibai aconsejó tratar a estas gestantes como si tuvieran preeclampsia grave. Además, recomendó el ingreso hospitalario hasta conseguir un control adecuado de las cifras de tensión arterial sin síntomas y finalizar la gestación > 34 semanas de gestación si la hipertensión severa o los síntomas persistían, o bien finalizar antes si existía indicación.

En ausencia de proteinuria, el síndrome preeclampsia debe considerarse cuando la hipertensión gestacional es severa o bien se asocia con síntomas persistentes o alteraciones en la analítica, los cuales se especifican en la tabla 3. Por otra parte, es importante destacar que entre un 25-50 % de las mujeres con hipertensión gestacional leve progresarán hacia preeclampsia. La tasa de progresión depende de la edad gestacional en la que debute la hipertensión, siendo la tasa de progresión del 50 % si la hipertensión se desarrolla antes de las 30-32 semanas de gestación. En estos casos, la progresión dará lugar a partos prematuros y/o retraso de crecimiento intrauterino. Por lo que, la vigilancia en estas gestantes debe ser estrecha.

La hipertensión, es por tanto, el signo guía para el diagnóstico de preeclampsia. Sin embargo, hay evidencias que sugieren que, en algunas gestantes con preeclampsia, la enfermedad se puede manifestar con alteraciones capilares a distintos niveles (proteinuria, ascitis, edema pulmonar, ganancia excesiva de peso, alteración de la homeostasis con disfunción multiorgánica) pero sin hipertensión.

En cuanto a la proteinuria, se desconoce la incidencia exacta de proteinuria gestacional. Sin embargo, dos estudios prospectivos en mujeres sanas nulíparas mostraron que, aproximadamente 4% de gestantes tenían proteinuria sin existir hipertensión. Se cree que en estos casos, la proteinuria única puede ser un signo del desarrollo inminente de preeclampsia. Además, estas gestantes deben ser estudiadas para descartar una enfermedad renal preexistente como pielonefritis crónica, nefritis lúpica, nefropatía por inmunoglobulina IgA u otras.

Todos estos conceptos son importantes porque marcan una laguna en la definición clásica de preeclampsia basada en hipertensión + proteinuria. Sibai remarcó en el 2009 la importancia de ampliar el espectro de la definición de preeclampsia a aquellos casos con hipertensión sin proteinuria y viceversa.

Otro dato relevante lo constituye el hecho que en las gestantes con diagnóstico de preeclampsia > 37 semanas el estudio de proteinuria ha sido incompleto en muchos casos. Ya sea porque la paciente ingresaba en periodo activo de parto, o bien, porque se indicaba la inducción del mismo. Sabemos que, el *gold estándar* para el estudio de la proteinuria es su cuantificación en orina de 24 horas. En muchos casos de preeclampsia > 37 semanas de gestación, el estudio de proteinuria se realiza mediante tira reactiva de orina o mediante la ratio proteína/creatinina en muestra de orina aislada. La tira reactiva

de orina tiene una precisión muy baja. El desconocimiento de la proteinuria exacta, puede interferir en la actitud terapéutica que se adopta en las gestantes.

Un dato controvertido en la definición tradicional de preeclampsia es la cantidad de proteinuria por encima de la cual se considera preeclampsia severa. Según el Boletín de la ACOG de Febrero 2002, se considera preeclampsia severa cuando la excreción de proteínas en orina es ≥ 5 gramos de proteínas en orina de 24 horas (proteinuria masiva) u oliguria menor a 500 ml en 24 horas.

Según el Programa de Educación Nacional de Hipertensión de Estados Unidos (National High Blood Pressure Education Program o NHBPEP) establecido por su grupo de trabajo en Hipertensión en el Embarazo en el año 2000, considera signo de gravedad la proteinuria de ≥ 2 gramos en 24 horas o cuando la creatinina es $> 1,2$ mg/dl.

En los criterios actualizados de preeclampsia establecidos en Noviembre 2013 por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, existen signos de gravedad si existe insuficiencia renal progresiva, definida por el nivel de creatinina sérica $> 1,1$ mg/dl o bien si la creatinina alcanza el doble de su valor basal.

Por tanto, desaparece la cuantificación del nivel de proteinuria para considerar que existen signos de gravedad.

También la existencia de retraso de crecimiento intrauterino es un dato a considerar. El Boletín de febrero 2012 de la ACOG, la SEGO (en su último protocolo actualizado en 2006), y, también, la Sociedad de Medicina Obstétrica de Australia y Nueva Zelanda (SOMANZ) en sus guías actualizadas en el 2014, sí contemplan la existencia de retraso de crecimiento como signo de gravedad en la gestante con preeclampsia. Sin embargo, ni en el Programa de Educación Nacional de Hipertensión de Estados Unidos en su grupo de trabajo de Hipertensión en embarazo, ni en la actualización de la ACOG de noviembre 2013, se contempla al retraso de crecimiento como criterio de gravedad.

En cuanto a las características epidemiológicas de las gestantes con estados hipertensivos de nuestra población, las cuales hacen referencia a los factores de riesgo para preeclampsia, hay un 24,5 % de gestantes con obesidad, un 26,9 % de gestantes con hipertensión crónica y un 33 % de gestantes multíparas con preeclampsia en gestación anterior, lo cual marca la importancia de estos factores de riesgo en el desarrollo de estados hipertensivos en nuestra población. De hecho, entre un 43,6 % a un 49,1 % de gestantes hipertensas crónicas, han desarrollado preeclampsia sobreañadida en nuestra población.

La edad media materna en que se tiene al primer hijo está aumentando, lo cual, también induce a que la prevalencia de madres hipertensas aumente por la edad.

De entre las pacientes que han precisado traslado por preeclampsia grave precoz, un 57,1 % de las multíparas habían tenido preeclampsia en la gestación anterior. Según

datos de la literatura, el antecedente de preeclampsia incrementa el riesgo de tener PE en gestaciones subsiguientes 7 veces comparado con las gestantes sin este antecedente (RR= 7,2). En nuestra población, de los 208 estados hipertensivos, 30 de ellos tenían como antecedente PE previa (33 % de las multíparas), de ellos 23 desarrollaron preeclampsia (76,7%) y 7 (23,3%) eran hipertensas crónicas bien controladas en las cuales no hubo signos de preeclampsia. Por tanto, se puede deducir de ello, que el antecedente de preeclampsia, puede tener un efecto a largo plazo, tanto en la recurrencia de los trastornos hipertensivos en futuras gestaciones, como a nivel cardiovascular, ya que hay pacientes en las que la hipertensión no vuelve a la normalidad tras el parto. No sabemos cuántas pacientes de nuestra población, de las que tuvieron preeclampsia en una gestación previa, no tuvieron efectos a largo plazo ⁽¹⁰⁴⁾.

Se ha observado también, que un 14,9 % de los estados hipertensivos estudiados en nuestra población, han tenido alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación, ya sea, intolerancia a los mismos, diabetes gestacional no insulinizada o diabetes gestacional insulinizada. Ha habido 6,3 % de gestantes con antecedente de diabetes previo a la gestación. Todo ello muestra que, tanto la diabetes pregestacional como las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación, tienen influencia para el desarrollo de preeclampsia.

Se cree que la diabetes pregestacional incrementa el riesgo de padecer preeclampsia en 3,56 veces (RR 3,56). Este efecto, se relaciona probablemente con una serie de efectos como es la enfermedad vascular o renal subyacente, altos niveles de insulina y resistencia a la misma o alteraciones en el metabolismo lipídico.

En nuestro estudio, al realizar un test Chi-cuadrado para analizar la asociación entre obesidad y diabetes con los estados hipertensivos, se observa una mayor proporción de pacientes obesas y diabéticas, en el grupo de preeclampsias, con respecto al resto de EHE. Sin embargo, los resultados no son estadísticamente significativos.

Diferentes estudios han demostrado la asociación de la preeclampsia con la morbilidad cardiovascular a largo plazo. Lykke JA en el año 2009, publicó un estudio realizado sobre un total de 782.287 gestantes en Dinamarca desde Enero de 1978 hasta el 1 de Octubre de 2007. Comprobó que las gestantes con preeclampsia en su primera gestación tenían un riesgo aumentado 6 veces de tener hipertensión posterior en comparación con las gestantes normotensas, así como, un incremento del riesgo de insuficiencia cardiaca en 1,6 o 1,7 veces, dependiendo de si se trataba de preeclampsia leve o severa, respectivamente. Este riesgo no se incrementaba en los casos de hipertensión gestacional. Además, el riesgo de tromboembolismo también se incrementaba 1,5 veces en caso de preeclampsia leve y 1,9 veces en caso de preeclampsia grave. Este hecho puede verse influenciado por la existencia de una trombofilia de base. El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 se incrementa de 3,4 a 4,1 veces, en caso de hipertensión gestacional o preeclampsia severa, respectivamente. El riesgo más alto, sucede en

gestantes en las que, la preeclampsia se repite en dos gestaciones consecutivas, confiriendo un riesgo de volver a tener un proceso hipertensivo multiplicado x 6. Además, en mujeres con preeclampsia y fetos pequeños para edad gestacional, el riesgo se incrementaba más, con respecto a las gestantes que únicamente desarrollan preeclampsia. Si únicamente tienen fetos pequeños, no se encontró asociación con hipertensión posterior, cardiopatía isquémica ni diabetes mellitus tipo 2. Por ello, la placentación anómala que aparece en estas dos entidades, preeclampsia y el retraso de crecimiento, sólo explica parcialmente la etiología de ambos procesos, sugiriendo que existen otros factores diversos involucrados en la fisiopatología de ambos procesos⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾.

Habli M, realizó un análisis retrospectivo de 128 casos de síndrome de HELLP en Estados Unidos. Observó que estas mujeres tenían riesgo de desarrollar una recurrencia en el síndrome de HELLP (24,5 % de sus casos), preeclampsia (28 %), hipertensión esencial (33 %) así como patología psiquiátrica como depresión (32 %) y ansiedad (26%). También concluyó que, en los casos de debut precoz, el riesgo de resultados adversos a largo plazo era mayor^(109,110).

La etnia también se ha confirmado que es un factor de riesgo importante para preeclampsia: un 85,7 % de las gestantes de etnia africana-magrebí con estados hipertensivos del embarazo, han desarrollado preeclampsia (según criterio tradicional de preeclampsia), frente a un 14,3 % que han desarrollado hipertensión sin evolucionar a preeclampsia. De hecho, en la regresión logística binaria realizada con la variable etnia, se obtiene una OR= 6,34. Por tanto, ser de etnia africana-magrebí, confiere un riesgo de 6,34 veces de desarrollar preeclampsia frente a la etnia española en nuestra población.

En cuanto a la edad, en nuestra población, la edad media de las gestantes con preeclampsia ha sido más baja que en las gestantes hipertensas sin PE (32,6 años frente a 34,3 años, respectivamente). Este dato está relacionado con el hecho que las pacientes nulíparas tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia que las multíparas, y además, suelen ser más jóvenes que estas. De hecho, al realizar una regresión logística con la variable paridad, se obtiene una OR multíparas= 0,73, es decir, ser multípara tiene un efecto protector ya que disminuye la probabilidad de tener PE en 0,73 veces. Por cada año que aumenta la edad de la gestante disminuye el riesgo de tener preeclampsia frente a no tener preeclampsia.

Respecto a los marcadores bioquímicos, queda confirmado que la BHCG no tienen ninguna utilidad como predictor de preeclampsia. La PAPPa, tiene un valor superior, sin embargo, sigue siendo bajo. En nuestra población, encontramos un valor de PAPPa superior en pacientes con diagnóstico de preeclampsia (según criterio tradicional) frente

a las gestantes con hipertensión sin PE. Según la literatura, los niveles bajos de PAPP son los que se asocian a efectos adversos en el embarazo, tales como aborto, parto prematuro o desórdenes hipertensivos. En el Hospital de Galdakao-Úsansolo, del Servicio Vasco de Salud, se observó que los niveles de PAPP < 0,4 MoMs eran los que se podían relacionar con estos efectos adversos.

Se sabe que, el curso de la preeclampsia es variable, desde casos severos rápidamente progresivos, de debut precoz y que precisan de una finalización de gestación pretérmino, hasta los casos más leves de preeclampsia de debut tardío. La preeclampsia precoz (<34 semanas de gestación) se suele asociar a retraso de crecimiento intrauterino y se asocia con una mayor morbilidad neonatal ⁽¹¹¹⁾. En nuestra población, los resultados son acordes a los que aporta la literatura, ya que se obtiene una mayor proporción de preeclampsias tardías (81,1%), respecto a preeclampsias precoces (18,9 %) según criterios actualizados de PE.

En la preeclampsia precoz, la tasa de retrasos de crecimiento (53,8%), prematuros (59,5%), ingresos en UCI (68,8) y óbitos fetales (80%) es mayor que en los casos de preeclampsia tardía.

Hubo en total 5 muertes antenatales y 13 traslados por preeclampsia precoz. Es importante destacar que, según la definición tradicional de preeclampsia, únicamente se contabilizan 4 muertes y 10 traslados, ya que en un caso de muerte fetal y en 3 traslados, no existía proteinuria, por tanto, no se catalogaron como preeclampsia. Sin embargo, la complicación en esta gestación de óbito fetal es suficientemente relevante como para incorporar a la práctica clínica los criterios actualizados de definir la preeclampsia. En la práctica clínica, se suele dar mayor relevancia al diagnóstico de preeclampsia que al de hipertensión crónica o hipertensión gestacional. Hay que tener en cuenta que, de un 25-50 % de los casos de hipertensión gestacional, según dijo Sibai en el año 2009, progresan hacia preeclampsia. La tasa de progresión depende de la edad gestacional del debut de la hipertensión, de tal forma que, la tasa de progresión de acerca al 50 % cuando la hipertensión aparece antes de la semana 32 de gestación. Los clínicos debemos estar alerta a los signos de gravedad, y darles mayor relevancia que a la presencia de proteinuria. Este es un claro ejemplo que muestra que pueden aparecer complicaciones antes de que aparezca proteinuria clínica.

En el Programa de Educación Nacional de Hipertensión de Estado Unidos se hace referencia a la relevancia de la hipertensión crónica. En aquellas pacientes con hipertensión mal controlada y afectación renal en el momento de la concepción, existe un riesgo de pérdida fetal 10 veces superior respecto a gestantes sin hipertensión o hipertensión bien controlada. En nuestro estudio, hemos tenido 2 abortos tardíos en gestantes con cifras de tensión arterial mal controladas.

Por otra parte, en nuestra población, se comprueba que se ha definido como hipertensión gestacional a muchas pacientes que tenían criterios de gravedad, pero sin proteinuria. En la última revisión de la ACOG, se especifica que las pacientes con hipertensión gestacional y con rasgos de severidad (TA \geq 160/110 mmHg, plaquetopenia $<$ 100.000/mm³, elevación de enzimas hepáticas x 2, LDH $>$ 600, síntomas neurológicos, creatinina $>$ 1,1 mg/dl, dolor en epigastrio o cuadrante superior derecho o edema pulmonar) tienen alto riesgo de desarrollar resultados adversos maternos y perinatales. Por tanto, el manejo de estas pacientes debe ser el mismo que en las pacientes con preeclampsia severa.

En cuanto a la forma de finalización de gestación, los datos obtenidos en el estudio de nuestra población también son acordes a los aportados por la literatura: existe una mayor proporción de partos vaginales (62.5 %) en casos de preeclampsia tardía (50/80); así como mayor proporción de cesáreas urgentes en casos de preeclampsia precoz (11 CST urgentes/16 PE precoces= 68,7% de cesáreas urgentes).

Las pacientes trasladadas a un hospital de referencia con Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCI) son también los casos más graves con preeclampsia precoz ($<$ 34 sem) La forma de finalización de gestación había sido mediante cesárea urgente en un 83,3 % de los traslados de los cuales se obtuvieron datos. Un 61,5 % de los casos tenían retraso de crecimiento, y el resto eran pequeños para edad gestacional. Ingresaron en UCI y hubo casos con hemorragia intraventricular y retraso psicomotor posterior. La edad media materna fue de 34 años, la gestacional media de los traslados fue de 29 semanas, y el peso neonatal medio de 1555 gramos.

De los 13 traslados, 3 habían sido catalogados como hipertensión crónica como se ha comentado previamente. Sin embargo, todos tenían signos de gravedad. Es importante conocer con precisión el concepto de preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica. Cualquier gestante con hipertensión crónica, que experimente un incremento brusco de sus niveles de tensión arterial, ya se puede catalogar como preeclampsia sobreañadida, sin necesidad de que exista proteinuria. La aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con hipertensión crónica también son signos de preeclampsia, aunque las cifras de tensión arterial se mantengan estables. En las pacientes hipertensas crónicas, el tratamiento hipotensor que tome la paciente puede influir en normalizar sus cifras de tensión arterial. Sin embargo, no está claro que este tratamiento hipotensor, detenga la progresión de la preeclampsia.

Si se tienen en cuenta los criterios actualizados que propone la ACOG, estas pacientes se hubieran clasificado perfectamente como preeclampsia.

Durante el primer trimestre de gestación, se produce una hipotensión fisiológica que puede enmascarar una hipertensión crónica previa. Incluso con el diagnóstico de hipertensión crónica, no existe suficiente evidencia científica que nos indique qué

tratamiento hipotensor es el mejor, o incluso, si es mejor suspender su tratamiento previo y esperar a que el efecto hipotensor del embarazo sea suficiente para controlar las cifras de tensión arterial. El único ensayo clínico que se realizó con un tratamiento hipotensor en el embarazo tuvo lugar en 1976 con la alfa-metildopa, actualmente, es un tratamiento rara vez pautado en pacientes no gestantes. Los ensayos clínicos realizados en un pasado, no demostraron beneficio en el tratamiento de la hipertensión leve: no ha habido reducción en las cifras de mortalidad perinatal, desprendimiento de placenta o preeclampsia sobreañadida. Por otra parte, debido al desconocimiento de los efectos a largo plazo de los tratamientos hipotensores en el neonato, se ha recomendado tratar únicamente si la tensión es lo suficientemente elevada como para exponerse al riesgo, aunque no está claro si esta es la mejor estrategia. En varios estudios se vió que el tratamiento hipotensor podía tener una relación con retraso de crecimiento en los niños, pero no se sabe si esto es una consecuencia inevitable de la reducción del flujo sanguíneo a la patología o al descenso excesivo de la tensión arterial debida a los hipotensores. Estas cuestiones, solo pueden ser resueltas con ensayos clínicos bien diseñados. Sin embargo, las compañías farmacéuticas no están muy predispuestas a probar fármacos en un mercado pequeño con un alto potencial de implicaciones legales.

En Diciembre 2013, Jiang ⁽⁴⁰⁾ publicó un ensayo clínico realizado desde Marzo 2011 hasta Junio 2013. Este ensayo se realizó en una muestra de 33 gestantes con hipertensión crónica. El objetivo era investigar si los antagonistas del calcio junto con bajas dosis de AAS podían reducir la incidencia de complicaciones durante el embarazo con hipertensión crónica y mejorar el pronóstico de los neonatos. A las pacientes se les administró Nifedipino (11 pacientes) o Amlodipino (22 gestantes) junto con 50 mg de AAS y 100 mg de Vitamina C. Se observó un 39,4 % de las gestantes se complicaban con preeclampsia leve. Sin embargo, no hubo ningún caso de preeclampsia severa, eclampsia ni abrupcio placentae, lo cual resultada muy relevante. Podría concluirse que, el tratamiento hipotensor, puede suavizar la progresión a situaciones más severas.

Un 30,3 % de gestantes tuvieron partos pretérminos y 84 % de las gestaciones finalizaron en cesárea. Estos datos son mejores que los que comunican el Colegio Americano de obstetras y ginecológicos (ACOG), ya que según los datos que éste aporta, la tasa de partos pretérmino en gestantes con hipertensión crónica es del 67 %.

Las recomendaciones que estableció la ACOG en 2012 fueron iniciar el tratamiento hipotensor con un umbral de tensión arterial superior a 150-160 mmHg de presión sistólica/ 100-110 mmHg de presión diastólica, no recomendando su uso en casos de hipertensión leve. En este ensayo el umbral que se tuvo en cuenta para iniciar el tratamiento hipotensor fue 90-95 mmHg de presión diastólica. Sin embargo, los resultados que aportan son prometedores a pesar de que el número de casos estudiados es escaso.

De los 208 casos de estados hipertensivos del embarazo estudiados en nuestra población, únicamente 11 casos fueron tratados con AAS 100 mg. La muestra es pequeña como para poder extraer resultados significativos.

Respecto a las complicaciones maternas, aunque no hemos tenido ningún caso de muerte materna, sí ha habido 10 casos con síndrome de HELLP. Esto supone una incidencia de síndrome de HELLP en nuestra población del 4,8 % de todos los EHE.

5 de los casos de síndrome de HELLP se produjeron en gestantes con preeclampsia precoz y 5 en gestantes con preeclampsia tardía, así como tres casos de desprendimiento de placenta (incidencia 1,4 %), uno de ellos en el contexto de una PE precoz de evolución fulminante que tuvo como consecuencia una muerte fetal, otro caso en una gestante con diagnóstico de hipertensión gestacional que precisó cesárea urgente en semana 39 por metrorragia y un tercer caso en el que se diagnosticó el desprendimiento de placenta durante la cesárea.

Asimismo, ha habido 3 casos de eclampsia, lo cual implica una incidencia de eclampsia del 1,4 %. Las semanas gestacionales en las cuales se produjo la eclampsia fueron en la semana 30 + 5, 36 y 38, respectivamente, que precisaron cesárea urgente e ingreso materno en UCI con buena evolución posterior. Los pesos neonatales fueron 1125, 2400 y 3465 gramos, respectivamente.

La insuficiencia renal transitoria se ha evidenciado también en un caso. En un estudio realizado por L. Han, se comprobó mediante la realización de biopsias renales en postparto inmediato que a nivel renal se producía un aumento del complemento (C4) y de inmunoglobulina IgM, los cuales eran los principales contribuyentes a las lesiones renales: endoteliosis, proliferación de células mesangiales, vacuolización de podocitos y presencia de proteínas en la luz tubular. También se evidenciaron cambios anatomopatológicos en casos de eclampsia con cifras de tensión arterial normales ⁽¹¹²⁾.

BLOQUE 2: CRIBADOS DE PREECLAMPSIA.

De los 159 cribados, 21 cribados dieron un resultado positivo en el cribado. Hubo 6 casos que desarrollaron preeclampsia. 3 de ellos fueron detectados por el cribado y los otros 3 habían dado un resultado de bajo riesgo. En estos tres últimos casos que desarrollaron PE, se trató de una PE tardía y leve diagnosticada a las 38, 41 + 3 y 41 + 6 semanas.

A todos los casos con resultado positivo en el cribado, se les pautó AAS 100mg. Únicamente uno de los cribados positivos que tuvo preeclampsia fue una PE precoz grave. La paciente tenía una glomerulonefritis membranoproliferativa y tomó el AAS 100mg de forma intermitente. Los otros dos cribados positivos que sí tomaron AAS 100mg de forma regular, desarrollaron preeclampsia leve a las 37+1 y 39 + 6 semanas. Por tanto, ello hace pensar que en los casos tratados, se puede conseguir retrasar el desarrollo de PE a edades gestacionales mayores y a formas menos graves.

LC Poon y KH Nicolaides publicaron en 2014 un artículo en el que se propone la teoría de que, si la gestación fuese un continuo indefinido, todas las mujeres desarrollarían PE y si ellas lo desarrollan o no, depende de la competición entre si el parto se produce antes o después de la aparición de la PE. En este modelo teórico, el papel de los diferentes factores de riesgo estaría en acercar más el momento de aparición de PE. En los embarazos con bajo riesgo de preeclampsia el momento de aparición de preeclampsia se desplaza a la derecha (más tarde), de forma que el parto sucede antes de que aparezca la PE. Sin embargo, en las pacientes de alto riesgo se desplaza la línea hacia la izquierda, con lo cual se desarrolla la preeclampsia antes de que se inicie el parto espontáneamente ⁽⁸⁶⁾.

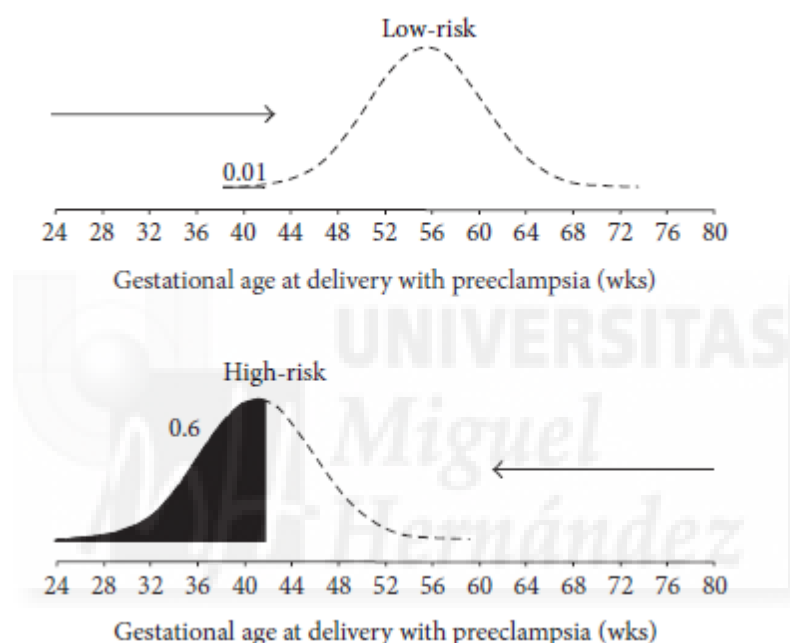


Ilustración 25. Modelo temporal de inicio de PE. Nicolaides 2014.

Hay que tener en cuenta que, el cribado de preeclampsia facilitado por el Hospital Clínico de Barcelona, tiene una tasa de detección del 71 % para la preeclampsia precoz, con una tasa de falsos positivos del 5 %, lo cual no es una tasa de detección muy alta y, además, detecta mejor los casos de PE precoz que los de PE tardía.

En un estudio publicado en 2010 por Hedley ⁽⁷⁰⁾, se comenta que el cribado de preeclampsia con el índice de leptina libre y PAPPa tiene una tasa de detección del 35 %, lo cual es bajo, y debe ser reforzado con otros marcadores. Sin embargo, este cribado únicamente sería aceptable en la clínica si se aceptan tasas de falsos positivos altas. La consecuencia de un resultado falso positivo no es igual que en el cribado de aneuploidias, ya que, en este caso, el tener un resultado positivo en el cribado únicamente implicaría un mayor seguimiento a la gestante. Por tanto, no existen consecuencias negativas para la gestante.

De todos los casos de PE que tuvieron lugar en el año 2014, 30 según el criterio tradicional, y 36 según criterios actualizados, se han detectado únicamente 3 casos tras realizar 160 cribados. Hay que tener en cuenta que, por una parte, se ha tratado de un cribado oportunista, ya que no se ha incluido a todas las gestantes subsidiarias de realizar el cribado.

Todo ello, lleva a plantearse si se debe seleccionar aún más a las gestantes subsidiarias de realizar el cribado de preeclampsia. La realización del cribado es más “rentable” en los casos con mayor riesgo de PE: antecedentes de PE, hipertensas, síndrome antifosfolípido, IMC > 35, diabéticas, enfermas renales y mujeres de etnia africana, sobretodo si coexiste más de uno de estos factores de riesgo.

Otro planteamiento es el siguiente: en las pacientes con diagnóstico de síndrome antifosfolípido, se pauta de forma sistemática AAS 100 mg y heparina de bajo peso molecular para evitar efectos adversos; del mismo modo, a las pacientes con alto riesgo de desarrollar PE, se podría valorar el pautar AAS 100 mg puesto que el beneficio de pautarlo es mayor que el riesgo. Esta es una actitud propuesta en la guía NICE de Agosto 2010. Los estudios iniciales con AAS informaban de una reducción del 10 % en la aparición de PE si se administraba después de la semana 16. Sin embargo, si se administra antes de la semana 16, puede reducir el riesgo global de PE en un 47 %, y concretamente para la PE precoz, puede reducir el riesgo hasta en un 70 %.

Por otra parte, es importante tener en cuenta la metodología de la medida de la pulsatilidad de la arteria uterina, ya que pueden existir varias fuentes de error. Una de ellas es el medir arterias paracervicales en lugar de la arteria uterina. Si la pulsatilidad de la arteria en medición es menor de 60 cm/ segundo, podemos estar seguros de que no estamos midiendo la arteria correcta. Ridding, en 2014 realizó un estudio con el objetivo de determinar si la experiencia del operador afectaba a la medida de la arteria uterina o podía afectar al resultado del cribado de preeclampsia. Así mismo, se valoró si el feedback o formación en cuanto a la técnica de medida mejoraba los resultados. Concluyó que era más importante auditar o revisar el método de medida que la experiencia ecográfica previa del operador. Obtuvieron mejores resultados los operadores que recibieron feedback, independientemente de su experiencia previa ⁽¹¹³⁾.

La investigación actual respecto al cribado de la preeclampsia, se centra en el análisis de los factores angiogénicos y el establecimiento de algoritmos metabólicos.

Se ha publicado recientemente un artículo en el que se está estudiando el valor de los metabolitos arginina y 2-hidroxi butirato para su inclusión en un algoritmo de detección precoz de la PE. De momento, los resultados parecen prometedores puesto que para un

modelo que incluye estos metabolitos y la arteria uterina, se obtiene en la curva ROC, un área bajo la curva del 0,916, lo cual supondría una sensibilidad del test del 90 % y una especificidad del 88,4 %.



CONCLUSIONES:

- Los criterios actualizados que propone la ACOG para definir la preeclampsia, suponen un aumento en la prevalencia de la misma alrededor de un 20,9% en nuestro estudio.
- Está justificado a nivel práctico el actualizar estos criterios, ya que las complicaciones derivadas de los estados hipertensivos lo corroboran. Según los nuevos criterios, el 100% de síndromes de HELLP, el 100 % de muertes fetales y el 100 % de gestantes que requirieron finalizar la gestación antes de la semana 34, fueron correctamente clasificadas como “preeclampsia” y no como otros estados hipertensivos.
- El síndrome preeclampsia, es un proceso continuo, progresivo e imprevisible. En nuestra población la prevalencia global de los estados hipertensivos del embarazo es de un 3,33 % de la población gestante, siendo la prevalencia concreta de la preeclampsia de un 1,67 a un 2,35 % de la población gestante, según se utilicen los criterios tradicionales o actualizados para definir la preeclampsia.
- La preeclampsia precoz es menos prevalente, pero más grave. Es la principal causante de la morbilidad y mortalidad perinatal. En nuestro medio, la preeclampsia precoz tiene una prevalencia del 21,6 % según los criterios tradicionales y del 18,9 %, según el criterio actualizado para definir preeclampsia. La preeclampsia tardía tiene una prevalencia del 78,4% y 81,1 %, respectivamente.
- Del total de estados hipertensivos diagnosticados en el Departamento de Salud Elche-Crevillente (208 casos), el 24,2 % (50 casos) tuvieron un parto pretérmino (<37 sem), y un 15,4 % tuvieron como complicación retrasos de crecimiento intrauterino (32 casos).
- La preeclampsia precoz tiene una mayor asociación a retraso de crecimiento intrauterino, prematuridad, ingreso en UCI, cesáreas urgentes, así como signos de gravedad materno. En nuestra población, un 53,8 % de los casos de retraso de crecimiento, el 57,4 % de los casos de prematuridad por preeclampsia, el 58,3 % de los casos de ingreso en UCI neonatal y el 80 % de las muertes fetales se producen en casos de preeclampsia precoz (<34 sem). El 61,1 % de los casos de preeclampsia precoz finalizan en cesáreas urgentes.
- La incidencia de síndrome de HELLP en el Departamento de Salud Elche-Crevillente es del 4,8 % de los estados hipertensivos. La incidencia de eclampsia es del 1,4 % y la de desprendimiento de placenta previamente normoinserta es del 1,4 %.
- En la práctica médica, es beneficioso sobrediagnosticar los estados hipertensivos. Las complicaciones que aparecen en casos con hipertensión

gestacional severa son similares a aquellas observadas en casos con diagnóstico de preeclampsia severa. Tuvimos una muerte fetal en un caso de hipertensión gestacional severa y 3 traslados a hospital de referencia con UCI neonatal en gestantes catalogadas como hipertensión gestacional pero con signos de gravedad.

- En nuestro medio, hubo un 6,25 % de traslados por preeclampsia precoz grave (13 traslados).
- La preeclampsia tiene una fase latente que es reconocible.
- En nuestro medio, los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de preeclampsia son la hipertensión crónica, el antecedente de preeclampsia en gestación anterior, la raza magrebí-africana, la diabetes preexistente y la obesidad.
- Un 26,5 % de las pacientes con estados hipertensivos tienen hipertensión crónica y un 33 % de las gestantes multíparas con estados hipertensivos tuvieron preeclampsia en una gestación anterior. En nuestro medio, entre un 43,6 y un 49,1 % de las hipertensas crónicas, desarrollaron preeclampsia (según se consideren criterios tradicionales para definir preeclampsia o criterios actualizados, respectivamente). La tasa de recurrencia en multíparas con antecedente de preeclampsia en gestación anterior fue del 53,3 %.
- La raza africana-magrebí incrementa el riesgo de desarrollar preeclampsia en 6,55 veces (OR=6,55).
- La diabetes incrementa el riesgo de PE en 1,77 veces (OR=1,77). Sin embargo, al realizar el test Chi-cuadrado para analizar la asociación entre la diabetes y la obesidad con los estados hipertensivos, no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido a la falta de muestra. Un 6,3 % de las gestantes con estados hipertensivos en nuestro medio tiene diabetes pregestacional y un 15 % de nuestras gestantes desarrollan diabetes gestacional.
- Un 24,5 % de nuestras gestantes con estados hipertensivos son obesas. Un 51 % de nuestras pacientes obesas, desarrollan preeclampsia. En Estados Unidos, la obesidad es el factor de riesgos más importante para el desarrollo de preeclampsia según muestras algunos estudios.
- En nuestro estudio, por cada unidad que aumente el valor de la PAPPa en mU/ml, aumenta el riesgo de PE 1,26 veces (OR=1,26).
- Son factores protectores para el desarrollo de preeclampsia la multiparidad y la edad materna. El ser multípara disminuye las posibilidades de tener preeclampsia en 0,46 veces respecto a las nulíparas (OR=0,46). Por cada año que

aumante la edad de la gestante disminuye el riesgo de PE en 0,95 veces (OR=0,95)

- No existe ningún test que de forma individual nos aporte suficiente eficacia.
- El hecho de que la PE sea multietiológica y multifactorial, dificulta el establecimiento de métodos de cribado.
- La combinación de diversos tests nos permite una identificación precoz de la inmensa mayoría de casos susceptibles de desarrollar preeclampsia o retraso de crecimiento precoces.
- El cribado nos permite identificar a las mujeres de alto riesgo, que son las que se pueden beneficiar de estrategias profilácticas.
- No existe un cribado universal para la detección precoz de la preeclampsia. El test combinado del que disponemos tiene una tasa de detección del 71 % para la detección de preeclampsia precoz, para un 5% de falsos positivos. En nuestro estudio, los casos de PE no detectados por el cribado han sido casos de PE tardía y leve, todos >37 semanas.
- En el cribado de preeclampsia se podría aceptar una mayor tasa de falsos positivos, ya que la consecuencia es un mayor seguimiento y control a la gestante, sin efectos nocivos para la gestación.
- A todos los casos con resultado del cribado positivo, se les pautó AAS 100 mg. El AAS puede retrasar el desarrollo de PE y permitir que no se desarrollen sus formas graves. El AAS administrado antes de la semana 16 en pacientes de riesgo puede suponer una disminución del riesgo de preeclampsia de hasta un 70 %.
- El adiestramiento en la medición correcta de la velocimetría Doppler de la arteria uterina es fundamental para el cribado de preeclampsia. El estudio de la pulsatilidad de la arteria uterina permite detectar el 90 % de los casos PE precoz y del 30 % de la PE tardía.
- La investigación actual se centra en el análisis de factores angiogénicos y algoritmos metabólicos para la detección precoz de la preeclampsia.

8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES

La principal limitación del actual estudio se encuentra en la recogida de los datos. Se han encontrado limitaciones para recoger los datos relativos al índice de masa corporal, antecedentes personales y antecedentes familiares.

El hecho de que el estudio sea retrospectivo también supone una limitación en la recogida de los datos.

Por otra parte, el tiempo disponible por paciente en la consulta de ecografía de primer trimestre es de 20 minutos. Por lo cual, muchos de los datos necesarios para realizar el cribado de preeclampsia no quedan reflejados en la historia clínica. Por ejemplo, las cifras de tensión arterial o el peso se recogen y se introducen directamente en la calculadora utilizada vía internet, sin quedarse muchos datos registrados en la historia clínica.

Por otra parte, la muestra obtenida para determinadas variables es pequeña, así como también la muestra de cribados, por lo que no se pueden obtener resultados significativos. Por ejemplo, para las variables tabaco, obesidad, enfermedades renales, coagulopatías la muestra es pequeña para obtener conclusiones relevantes.

El hecho de que la prevalencia de la preeclampsia sea baja, obliga a disponer de muestras mayores para poder llegar a resultados significativos.

Por otra parte, contamos con el error ecográfico para estimar el peso fetal. Ha habido 10 casos en los cuales, ecográficamente, se catalogaba al feto como PEG. Sin embargo, al nacimiento, el peso fue menor al estimado, tratándose en este caso de fetos con CIR.

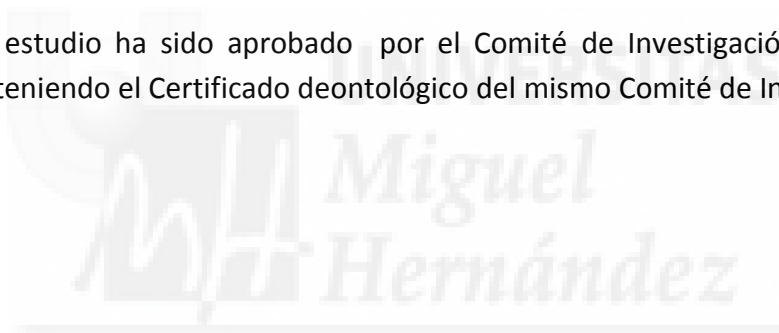
9. ASPECTOS ÉTICOS

En cuanto al cribado de preeclampsia, los estudios realizados por los diferentes organismos de los que constan en la literatura, se han comunicado a la Sociedad Internacional de Bioética, llegando a la conclusión de que el cribado de preeclampsia cumple con los requisitos éticos de la sociedad.

Se han realizado estudios que valoran el nivel de ansiedad que supone un cribado positivo o negativo, concluyendo que la diferencia en los niveles de ansiedad no es estadísticamente significativo.

Por otra parte, se han realizado también estudios coste –beneficio, sobretodo en Israel, concluyendo que esta estrategia de cribado de preeclampsia seguido de profilaxis es coste- beneficiosa si la prevalencia de la enfermedad en la población es igual o superior al 3 %.

El siguiente estudio ha sido aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Vinalopó obteniendo el Certificado deontológico del mismo Comité de Investigación.



10. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos nos relevan que no se puede infravalorar la preeclampsia por su baja prevalencia ni por la inexistencia de proteinuria. Se debe estar alerta a los signos de gravedad, ya que las complicaciones que se derivan de la preeclampsia son relevantes.

Los criterios actualizados por la ACOG en noviembre 2013, permiten incluir a más gestantes como preclámpticas, ya que, el nuevo criterio de preeclampsia supone un aumento en la prevalencia de los estados hipertensivos. Ello incrementa el número de gestantes susceptibles de un seguimiento más estricto.

El cribado de la preeclampsia es un reto para la sociedad actual. En este momento, disponemos de un método de cribado que nos permite identificar a las pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad. Todo ello nos permite aumentar el control y seguimiento en estas gestantes, así como, poder pautar un tratamiento profiláctico como es el AAS. Este fármaco va a permitir, bien evitar la aparición de la preeclampsia, o bien suavizar o minimizar la progresión del síndrome preeclampsia permitiendo que se desarrollen las formas más leves.

Por ello, tanto los nuevos criterios de definir la preeclampsia como el cribado de preeclampsia, nos permiten a nivel asistencial, adelantarnos a las graves consecuencias que puede tener esta enfermedad.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ*. 2005 Nov 12;331(7525):1113–7.
2. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 May;178(5):1035–40.
3. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1–22.
4. 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.
5. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD, National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(2):109–27.
6. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol*. 2002 Jan;99(1):159–67.
7. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2005;24(2):117–23.
8. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 May;200(5):481.e1–7.
9. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003 Jul;102(1):181–92.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122–31.
11. Moussa HN, Arian SE, Sibai BM. Management of hypertensive disorders in pregnancy. *Womens Health Lond Engl*. 2014 Jul;10(4):385–404.
12. Woelkers D, Barton J, Dadelszen P von, Sibai B. [71-OR]: The revised 2013 ACOG definitions of hypertensive disorders of pregnancy significantly increase the diagnostic prevalence of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Jan;5(1):38.

13. Cabero L, Saldívar D, Cabrillo E. *Obstetricia y Medicina Materno-Fetal*. Madrid: Ed. Médica Panamericana S.A.; 2007.
14. Gratacós E, Gómez R, Nicolaidis K, Romero R, Cabero L. *Medicina Fetal*. Madrid: Ed. Médica Panamericana S.A.; 2009.
15. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. 1982. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 1):859; discussion 860.
16. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with the diagnosis and management of HELLP syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Jun;48(2):460–77.
17. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Feb;55(1):11–6.
18. Vigil-De Gracia P. [HELLP syndrome]. *Ginecol Obstet México*. 2015 Jan;83(1):48–57.
19. Sibai BM. Imitators of severe pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):196–205.
20. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirty-seven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1174–9.
21. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jun;168(6 Pt 1):1682–7; discussion 1687–90.
22. Shekhar S, Gupta N, Kirubakaran R, Pareek P. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for severe hypertension during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2015 Jun 26;
23. Bolte AC, van Geijn HP, Dekker GA. Management and monitoring of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001 May;96(1):8–20.
24. Oguntunde O, Charyeva Z, Cannon M, Sambisa W, Orobato N, Kabo IA, et al. Factors influencing the use of magnesium sulphate in pre-eclampsia/eclampsia management in health facilities in Northern Nigeria: a mixed methods study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:130.
25. Berhan Y, Berhan A. Should magnesium sulfate be administered to women with mild pre-eclampsia? A systematic review of published reports on eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015 Jun;41(6):831–42.
26. Crane JMG, Tabarsi B, Hutchens D. The maternal benefits of corticosteroids with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count) syndrome. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2003 Aug;25(8):650–5.
27. Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005 Feb;105(2):402–10.

28. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000025.
29. Cianhetta-sívori M. La Gestación como Fenómeno Inmunológico. Septiembre 2011. 28(3).
30. Vázquez-Rodríguez S, Bouchan-Valencia P. Mecanismos de tolerancia inmunológica en el embarazo. 2011. 25(1):39–45.
31. Grasso E, Baudou F. Un nuevo enfoque de diálogo materno-fetal: Los beneficios del reconocimiento de aloantígenos. *Revista Química Viva.* 2011. Abril(1):18–28.
32. Lima P, Zhang J, Dunk C. Leukocyte driven-decidual angiogenesis in early pregnancy. 2014. 11:522–37.
33. Wallace A, Fraser R, Cartwright J. Extravillous trophoblast and decidual natural killer cells: a remodelling partnership. *April* 2012. 18(4):458–71.
34. Hanson SR. Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin. January 2015. 5.(Article 516).
35. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985 Feb 1;151(3):333–7.
36. Figueras F, Gómez L, Gratacós E. Protocolo Defectos del Crecimiento Fetal. Servicio Medicina Maternofetal. Hospital Clínico de Barcelona; 2014.
37. Baschat AA. Relationship between placental blood flow resistance and precordial venous Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Dec;22(6):561–6.
38. 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 Nov;52(5):873–80.
39. van der Merwe JL, Hall DR, Wright C, Schubert P, Grové D. Are early and late preeclampsia distinct subclasses of the disease--what does the placenta reveal? *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(4):457–67.
40. Jiang N, Liu Q, Liu L, Yang WW, Zeng Y. The effect of calcium channel blockers on prevention of preeclampsia in pregnant women with chronic hypertension. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(1):79–81.
41. Hofmeyr GJ, Belizán JM, Dadelszen P von, Calcium and Pre-eclampsia (CAP) Study Group. Low-dose calcium supplementation for preventing pre-eclampsia: a systematic review and commentary. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Jul;121(8):951–7.
42. An L-B, Li W-T, Xie T-N, Peng X, Li B, Xie S-H, et al. Calcium supplementation reducing the risk of hypertensive disorders of pregnancy and related problems: A meta-analysis of multicentre randomized controlled trials. *Int J Nurs Pract.* 2015 May;21 Suppl 2:19–31.

43. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001059.
44. Endeshaw M, Abebe F, Bedimo M, Asart A. Diet and Pre-eclampsia: A Prospective Multicentre Case-Control Study in Ethiopia. *Midwifery.* 2015 Jun;31(6):617–24.
45. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, Callaway LK, Mishra GD. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr.* 2015 Jul;102(1):94–101.
46. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD004227.
47. Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S, et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6 Suppl):1980S – 1985S.
48. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. 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.
49. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA, PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Lond Engl.* 2007 May 26;369(9575):1791–8.
50. Li C, Raikwar NS, Santillan MK, Santillan DA, Thomas CP. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta.* 2015 Apr;36(4):446–53.
51. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Tuuli MG. Early Prediction and Aspirin for Prevention of Pre-eclampsia study (EPAPP study): a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Apr 27;
52. Macdonald-Wallis C, Tilling K, Fraser A, Nelson SM, Lawlor DA. Gestational weight gain as a risk factor for hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Oct;209(4):327.e1–327.e17.
53. Downs DS, Chasan-Taber L, Evenson KR, Leiferman J, Yeo S. Physical Activity and Pregnancy: Past and Present Evidence and Future Recommendations. *Res Q Exerc Sport.* 2012 Dec;83(4):485–502.
54. Rasmussen S, Irgens LM. The effects of smoking and hypertensive disorders on fetal growth. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2006;6:16.
55. Sibai BM. Subfertility/infertility and assisted reproductive conception are independent risk factors for pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Jun;122(7):923.
56. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2008 Aug;112(2 Pt 1):359–72.

57. NICE clinical guideline 107. Hypertension in pregnancy. National Institute for Health and Clinical Excellence. August 2010.
58. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010 Feb;24(2):104–10.
59. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014 Oct;124(4):763–70.
60. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Feb;172(2 Pt 1):642–8.
61. Papageorghiou AT, Yu CKH, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Jun;18(3):383–96.
62. Meler E, Figueras F, Bennasar M, Gomez O, Crispi F, Gratacos E. The prognostic role of uterine artery Doppler investigation in patients with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):559.e1–4.
63. Reister F, Frank HG, Kingdom JC, Heyl W, Kaufmann P, Rath W, et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. 2001 Aug;81(8):1143–52.
64. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, Riet G ter, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2008 Mar;12(6):iii – iv, 1–270.
65. Cnossen JS, Morris RK, Riet G ter, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can*. 2008 Mar 11;178(6):701–11.
66. Yu CKH, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Sep;22(3):233–9.
67. Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First-trimester markers for the prediction of pre-eclampsia in women with a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010 Jun;35(6):671–9.
68. Wortelboer EJ, Koster MPH, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PCJ, Visser GHA. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010 Oct;117(11):1384–9.

69. Foidart J-M, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 Jun;35(6):680-7.
70. Hedley PL, Placing S, Wøjdemann K, Carlsen AL, Shalmi A-C, Sundberg K, et al. Free leptin index and PAPP-A: a first trimester maternal serum screening test for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2010 Feb;30(2):103-9.
71. Samolis S, Papastefanou I, Panagopoulos P, Galazios G, Kouskoulis A, Maroulis G. Relation between first trimester maternal serum leptin levels and body mass index in normotensive and pre-eclamptic pregnancies--role of leptin as a marker of pre-eclampsia: a prospective case-control study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2010 May;26(5):338-43.
72. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Mar;45(3):241-6.
73. Maynard SE, Min Jy, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosin kinase 1 (sFlt 1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. 2003. 111:649-58.
74. Sibai B, Romero R, Klebanoff MA, Rice MM, Caritis S, Lindheimer MD, et al. Maternal plasma concentrations of the soluble tumor necrosis factor receptor 2 are increased prior to the diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Jun;200(6):630.e1-8.
75. Koster MPH, Vreeken RJ, Harms AC, Dane AD, Kuc S, Schielen PCJI, et al. First-Trimester Serum Acylcarnitine Levels to Predict Preeclampsia: A Metabolomics Approach. *Dis Markers.* 2015;2015:857108.
76. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Feb;29(2):128-34.
77. Huppertz B, Meiri H, Gizurarson S, Osol G, Sammar M. Placental protein 13 (PP13): a new biological target shifting individualized risk assessment to personalized drug design combating pre-eclampsia. *Hum Reprod Update.* 2013 Aug;19(4):391-405.
78. Crispi F, Domínguez C, Llurba E, Martín-Gallán 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 Jul;195(1):201-7.
79. Bahado-Singh RO, Syngelaki A, Akolekar R, Mandal R, Bjondahl TC, Han B, et al. Validation of Metabolomic models for prediction of Early Onset Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jun 23;
80. Steegers EAP, Dadelszen P von, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl.* 2010 Aug 21;376(9741):631-44.

81. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Oct;32(5):622–6.
82. Spencer K, Cowans NJ, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008 Mar;28(3):212–6.
83. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR. First-trimester Placental Protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of Preeclampsia. August 2011. 32(8):598–602.
84. Sibai BM. First-trimester screening with combined maternal clinical factors, biophysical and biomarkers to predict preterm pre-eclampsia and hypertensive disorders: are they ready for clinical use? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2015 Feb;122(3):282–3.
85. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;208(3):203.e1–203.e10.
86. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014;2014:297397.
87. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015 Feb;35(2):183–91.
88. Moon M, Odibo A. First-trimester screening for preeclampsia: impact of maternal parity on modeling and screening effectiveness. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014 Nov 11;1–6.
89. Verghese L, Alam S, Beski S, Thuraisingham R, Barnes I, MacCallum P. Antenatal screening for pre-eclampsia: evaluation of the NICE and pre-eclampsia community guidelines. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* 2012 Feb;32(2):128–31.
90. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Jul;213(1):62.e1–62.e10.
91. Skråstad RB, Hov GG, Blaas H-GK, Romundstad PR, Salvesen KÅ. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014 Dec;93(12):1238–47.
92. Khalil A, Nicolaides KH. How to record uterine artery Doppler in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Oct;42(4):478–9.
93. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 Aug;32(2):128–32.
94. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet*

- Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2013 Feb;41(2):233–9.
95. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Uterine artery pulsatility index assessment at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(4):299–304.
96. Ridding G, Schluter PJ, Hyett JA, McLennan AC. Influence of sampling site on uterine artery Doppler indices at 11-13 weeks gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(4):310–5.
97. Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Comprehensive analysis of uterine artery flow velocity waveforms for the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Aug;16(2):163–70.
98. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Nov;18(5):441–9.
99. Alves JAG, Silva BY da C, de Sousa PCP, Maia SB, Costa F da S. Reference range of uterine artery Doppler parameters between the 11th and 14th pregnancy weeks in a population sample from Northeast Brazil. *Rev Bras Ginecol E Obstetrícia Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstetrícia.* 2013 Aug;35(8):357–62.
100. Duhig KE, Shennan AH. Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. *F1000prime Rep.* 2015;7:24.
101. Phillis MD, Sibai BM. Preeclampsia: Clinical features and diagnosis. April 2015.
102. Comino R, Barahona M, Bartha JL. Hipertensión y Embarazo en Andalucía. Servicio de Publicaciones Universidad de Cádiz. 1995.
103. Cortés S, Pérez F, Gobernado J.A. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2009; 36(4):132-139
104. Giannubilo SR, Landi B, Ciavattini A. Preeclampsia: what could happen in a subsequent pregnancy? *Obstet Gynecol Surv.* 2014 Dec;69(12):747–62.
105. Benton S, Dadelszen P von. Are long-term health risks of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction really the same? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2014 Nov 21;
106. Lykke JA, Langhoff-Roos J, Sibai BM, Funai EF, Triche EW, Paidas MJ. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009 Jun;53(6):944–51.
107. Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Mehrabi Y, Azizi F. Hypertensive pregnancy disorders as a risk factor for future cardiovascular and metabolic disorders (Tehran Lipid and Glucose Study). *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 May;39(5):891–7.

108. Cleary KL, Sibai BM. Severe pre-eclampsia and maternal health. Introduction. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):129.
109. Habli M, Eftekhari N, Wiebracht E, Bombrys A, Khabbaz M, How H, et al. Long-term maternal and subsequent pregnancy outcomes 5 years after hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Oct;201(4):385.e1–5.
110. Pettit F, Mangos G, Davis G, Henry A, Brown MA. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens.* 2015 Apr;5(2):198–204.
111. Obed S, Patience A. Birth weight and ponderal index in pre-eclampsia: a comparative study. *Ghana Med J.* 2006 Mar;40(1):8–13.
112. Han L, Yang Z, Li K, Zou J, Li H, Han J, et al. Antepartum or immediate postpartum renal biopsies in preeclampsia/eclampsia of pregnancy: new morphologic and clinical findings. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(8):5129–43.
113. Ridding G, Hyett JA, Sahota D, McLennan AC. Assessing quality standards in the measurement of maternal uterine artery pulsatility index at 11 - 13 + 6 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Nov 21;



12. ANEXOS

ANEXO 1. VALORES DE REFERENCIA DEL ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE LA ARTERIA UTERINA.

Table 2 Reference intervals for mean uterine artery pulsatility index

<i>GA (weeks)</i>	<i>5th centile</i>	<i>50th centile</i>	<i>95th centile</i>
11	1.18	1.79	2.70
12	1.11	1.68	2.53
13	1.05	1.58	2.38
14	0.99	1.49	2.24
15	0.94	1.41	2.11
16	0.89	1.33	1.99
17	0.85	1.27	1.88
18	0.81	1.20	1.79
19	0.78	1.15	1.70
20	0.74	1.10	1.61
21	0.71	1.05	1.54
22	0.69	1.00	1.47
23	0.66	0.96	1.41
24	0.64	0.93	1.35
25	0.62	0.89	1.30
26	0.60	0.86	1.25
27	0.58	0.84	1.21
28	0.56	0.81	1.17
29	0.55	0.79	1.13
30	0.54	0.77	1.10
31	0.52	0.75	1.06
32	0.51	0.73	1.04
33	0.50	0.71	1.01
34	0.50	0.70	0.99
35	0.49	0.69	0.97
36	0.48	0.68	0.95
37	0.48	0.67	0.94
38	0.47	0.66	0.92
39	0.47	0.65	0.91
40	0.47	0.65	0.90
41	0.47	0.65	0.89

Transvaginal and transabdominal ultrasound examinations were performed on pregnancies at 11–14 weeks and 15–41 weeks, respectively. GA, gestational age.

ANEXO 2. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD)

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS MATERNOS:

- ❖ N. ID: Número identificativo de la paciente.
- ❖ AÑO
- ❖ EDAD: años de la paciente
- ❖ TRA: 0. NO 1.SI
- ❖ GEMELAR: 0. NO 1.SI
- ❖ GAP: (Gestaciones -Abortos – Partos – Hijos nacidos vivos – Hijos actuales vivos)
- ❖ PARIDAD: 1. NULIPARA. 2. MULTÍPARA
- ❖ ABORTADORA: 0. NO 1.SI
- ❖ TABACO: 0. NO 1.SI
- ❖ PE PREVIA: PREECLAMPSIA PREVIA: 0. NO 1.SI
- ❖ A. OBST: ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS: 1. ANTECEDENTE DE ABORTOS. 2. MUERTE ANTENATAL. 3. DPPNI. 4. CRECIMIENTO FETAL DEFICIENTE. 5. CROMOSOMOPATÍAS. 6. PATOLOGÍA UTERINA- ANEXIAL. 7. DIABETES GESTACIONAL. 8. VARIOS.
 - A. Person: 1. ENFERMEDADES AUTOINMUNES. 2. ENFERMEDADES ENDOCRINAS NO AUTOINMUNES. 3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. 4. NEUROLÓGICAS. 5. DEPRESIÓN- ANSIEDAD. 6. VARIOS DE LOS ANTERIORES. 7. OTROS.
- ❖ A.FAMIL: 1. DIABETES. 2. HIPERTENSIÓN. 3. RENALES. 4. COAGULOPATÍAS. 5. PREECLAMPSIA. 6. AUTOINMUNES. 7. CROMOSOMOPATÍAS. 8. HIPOTIROIDISMO. 9. OBESIDAD
- ❖ DIABETES: DIABETES PREVIA: 0. NO 1.SI
- ❖ RENALES: 0. NO 1.SI
- ❖ HTA: HIPERTENSIÓN: 0. NO 1.SI
- ❖ ETNIA: 1. ESPAÑOLA 2. AFRICANA-MAGREB 3. OTROS

VARIABLES BIOMÉTRICAS:

- ❖ OBESIDAD
- ❖ PESO
- ❖ IMC: INDICE DE MASA CORPORAL.
- ❖ GP: GANANCIA PONDERAL
- ❖ PAPP mu/ml, PAPP MoMs
- ❖ BHCG mu/ml, BHCG MoMs

VARIABLES DIAGNÓSTICAS:

- ❖ TRADICIONALES: DIAGNÓSTICO DEL ESTADO HIPERTENSIVO SEGÚN CRITERIOS TRADICIONALES: 1. HIPERTENSA CRÓNICA. 2. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL. 3. PREECLAMPSIA LEVE 4. PREECLAMPSIA GRAVE. 5. PREECLAMPSIA ATÍPICA. 6. PREECLAMPSIA SOBREAÑADIDA A HIPERTENSIÓN CRÓNICA
- ❖ ACOG 2013: DIAGNÓSTICO DEL ESTADOS HIPERTENSIVO SEGÚN CRITERIOS ACTUALIZADOS NOV 2013 ACOG: 1. HIPERTENSIÓN CRÓNICA. 2. HIPERTENSIÓN GESTACIONAL. 3. PREECLAMPSIA- ECLAMPSIA. 4. PREECLAMPSIA SOBREAÑADIDA A HIPERTENSIÓN CRÓNICA
- ❖ CRITERIOS GRAVEDAD: DE LAS GESTANTES CON PREECLAMPSIA SEGÚN CRITERIOS ACTUALIZADOS (3 PREVIOS) 0. NO. 1. SI.
- ❖ DEBUT: 1. PRECOZ. 2. TARDIO.

DATOS DE LA GESTACIÓN

- ❖ ADIRO: 0.NO. 1. SI
- ❖ COMP MAT2: COMPLICACIONES MATERNAS DEL ESTADO HIPERTENSIVO: 0. NINGUNA. 1. HELLP. 2. DPPNI. 3. ECLAMPSIA.
- ❖ COMP FET2: COMPLICACIONES FETALES DEL ESTADO HIPERTENSIVO: 0. NINGUNA. 2. PREMATURIDAD. 2. CIR.
- ❖ INCID GEST: INCIDENCIAS DURANTE GESTACIÓN: 1. AMENAZA DE PARTO PREMATURO. 2. RPM PRETÉRMINO. 4. METRORRAGIA. 5. CÓLICO RENAL- ITU. 6. CÓLICO BILIAR- COLESTASIS. 7. DIABETES GESTACIONAL. 8. ANOMALÍAS ESTRUCTURALES FETALES. 9. VARIOS DE LOS ANTERIORES. 10. CÁNCER EN GESTACIÓN. 11. OTROS.
- ❖ TRASLADO: 0. NO. 1. SI.
- ❖ EG SEM: EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO
- ❖ INICIO PARTO: 1. ESPONTÁNEO. 2. INDUCCIÓN POR PREECLAMPSIA 3. INDUCCIÓN POR OTROS MOTIVOS. 4. CESÁREA ELECTIVA.
- ❖ FIN PARTO: 1. EUTÓCICO. 2. INSTRUMENTADO. 3. CESÁREA URGENTE. 4. CESÁREA PROGRAMADA.
- ❖ COMPL parto: 0. NINGUNA. 1. ATONÍA UTERINA. 2. LOCALES
- ❖ SEXO: M: MUJER. V: VARÓN.
- ❖ PESO: en gramos
- ❖ APGAR: TEST APGAR AL MINUTO DE VIDA -5 MINUTOS -10 MINUTOS
- ❖ PH: Valor de gasometria
- ❖ UCI: 0. NO. 1. SI.
- ❖ ANOTACIONES: Se anotan cifras de tensión arterial, proteinuria, síntomas

ANEXO 3: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DEL CRIBADO DE PREECLAMPSIA

La preeclampsia es una enfermedad del embarazo en la cual aparecen cifras de tensión arterial elevadas (hipertensión) junto con excreción de proteínas por la orina, lo cual marca una afectación a nivel renal.

La preeclampsia es causada por una alteración en el remodelamiento que se produce en los vasos sanguíneos durante la formación de la placenta. Sin embargo, no todas las embarazadas la sufren, sino que debe existir una susceptibilidad materna a padecerla. Existen muchos factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia: antecedente de preeclampsia en gestación anterior, síndrome antifosfolípido, obesidad, diabetes, primiparidad, hipertensión, enfermedades renales, etc.

Por tanto, la preeclampsia es muy heterógena y puede tener una progresión lenta o fulminante. Por otra parte, puede tener un debut precoz (previo a las 34 semanas de gestación) o tardío (posterior a las 34 semanas de gestación). La preeclampsia tardía es la más prevalente y puede producir una afectación materna y fetal mínima.

La preeclampsia precoz es el más grave puesto que se puede asociar con retraso de crecimiento intrauterino y signos de gravedad maternos, como afectación en el hígado, destrucción de células sanguíneas (hemólisis y anemia microangiopática) e incluso convulsiones maternas o hemorragia cerebral.

La preeclampsia precoz o temprana es la causante de la mayoría de complicaciones derivadas de esta enfermedad.

Las investigaciones en los últimos años se dirigen a encontrar un método de cribado que permita predecir qué mujeres pueden tener riesgo de padecer la enfermedad, con el fin de pautar tratamientos preventivos (Ácido acetil salicílico) y aumentar el control gestacional.

Uno de estos métodos de cribado lo ha instaurado el Hospital Clínico de Barcelona a través de un test no invasivo que combina varios parámetros maternos, analíticos y ecográficos. El parámetro ecográfico más importante es el Doppler de las arterias uterinas, ya que estas reflejan la circulación uteroplacentaria.

Por todo ello, deseo que se me realice el cribado de preeclampsia.

En Elche, a _____ de _____, del año 2015.

HOSPITAL ELCHE VINALOPÓ



