



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Programa de Doctorado en Gestión Integral del
Riesgo Cardiovascular

“Utilidad de los biomarcadores séricos en el
diagnóstico y pronóstico de los estados
hipertensivos del embarazo”

Autor:

Juan Bautista Martínez Uriarte

Directores:

Dr. José Abellán Alemán

Dra. M^a Dolores Albaladejo Otón

Murcia, 15 de junio de 2017



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. José Abellán Alemán y la Dra. D^a. M^a Dolores Albaladejo Otón como Directores de la Tesis Doctoral titulada “Utilidad de los biomarcadores séricos en el diagnóstico y pronóstico de los estados hipertensivos del embarazo” realizada por D. Juan Bautista Martínez Uriarte en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 30 de mayo de 2017.

José Abellán Alemán

M^a Dolores Albaladejo Otón

RESUMEN DEL CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL

TITULO: Utilidad de los biomarcadores séricos en el diagnóstico y pronóstico de los estados hipertensivos del embarazo.

AUTOR: Juan Bautista Martínez Uriarte

PALABRAS CLAVE: Hipertensión gestacional, preeclampsia, factores angiogénicos, sFtl-1, PlGF, resultados perinatales adversos, morbilidad materna.

RESUMEN

Introducción: Los trastornos hipertensivos del embarazo incluyen distintas entidades, pero clínicamente la preeclampsia (PE) es el desorden más relevante por sus consecuencias clínicas, complicando el 3 % de los embarazos. La diferencia entre las distintas entidades que configuran las enfermedades hipertensivas de la gestación es esencial, pues la PE asocia importantes repercusiones perinatales y maternas. Clásicamente la PE se ha definido como la aparición de hipertensión y proteinuria en una gestante de más de 20 semanas. En los últimos años las nuevas clasificaciones amplían la definición de PE a la aparición de hipertensión más al menos uno de éstos: proteinuria, insuficiencia renal, alteración función hepática, complicaciones neurológicas, complicaciones hematológicas. La PE se clasifica según la edad gestacional de debut. La PE con debut anterior a la semana 34 se denomina PE precoz, frente a la que clínicamente comienza tras la semana 34, llamada PE tardía.

En los últimos años nuevos biomarcadores han emergido junto a una explicación más fisiopatológica de la PE, implicando un desbalance angiogénico respecto al embarazo normal.

La hipertensión representa el signo más frecuente de la PE, pero es causa de gran confusión por estar presente en otros tipos de hipertensiones del embarazo, principalmente la hipertensión gestacional, que no implica consecuencias perjudiciales.

Objetivo: Evaluar las diferencias séricas de distintos biomarcadores (en especial los angiogénicos) en las gestantes con debut hipertensivo, así como su utilidad entre las que tuvieron morbilidad materna y resultados perinatales desfavorables.

Método: Estudio prospectivo, descriptivo y analítico de cohortes. Se obtuvieron muestras sanguíneas de 159 gestantes que habían acudido a urgencias o consulta de obstetricia por debut hipertensivo. Se clasificaron como PE o no PE según criterios de la ISSHP. Los valores séricos de los biomarcadores (sFtl-1, PlGF, ácido úrico, cistatina C e interleucina-6) se analizaron posteriormente a la finalización de la gestación y no intervinieron por tanto en el manejo clínico de la misma.

Resultados: Las gestantes con diagnóstico de PE mostraron diferencias estadísticamente significativas en todos los biomarcadores estudiados, siendo el cociente sFtl-1/PlGF el de mejor rendimiento diagnóstico (AUC= 0.845), con un punto de corte de 54 (S=80.4% E= 83.0%). Este rendimiento diagnóstico fue aún mejor en el caso de las gestantes con PE precoz (AUC= 0.920) con un punto de corte para el cociente sFtl-1/PlGF de 23 (S= 88%, E= 94.1%). EL ácido úrico presentó un AUC de 0,769 (S=76%, E= 63%) con un punto de corte de 4.6 mg/dL que, en el caso de PE precoz, resultó con un AUC= 0, 846 y punto de corte 5,4 mg/dL (S= 54% E= 100%).

Las gestantes hipertensas estudiadas presentaron diferencias en los biomarcadores angiogénicos y ácido úrico en relación con la morbilidad materna severa. Los mejores rendimientos en el área bajo la curva los obtuvieron el cociente sFtl-1/PlGF (AUC= 0.890), y el ácido úrico (AUC= 0.829).

Las embarazadas con debut hipertensivo presentaron diferencias en todos los biomarcadores excepto la cistatina C, comparando las que tuvieron resultados perinatales adversos con el resto. Los factores angiogénicos, y especialmente el cociente sFtl-1/PlGF fueron los que obtuvieron mejor área bajo la curva (AUC= 0.828), con un punto de corte de 156. Al realizar la regresión logística multivariante, se objetivó que la variable analítica que se asociaba de forma significativa con riesgo de evento perinatal adverso fue el citado cociente. El cuartil superior del cociente angiogénico ($Q_4 = 204$) presentaba una *odds ratio* de 5,330 para la aparición de evento perinatal adverso.

Conclusiones: Hemos encontrado diferencias en los biomarcadores sFtl-1, PlGF, su cociente, el ácido úrico, la cistatina y la interleucina-6 en las gestantes con debut hipertensivo, entre las diagnosticadas de PE y no PE. Las gestantes con

morbilidad materna severa, y con resultados perinatales adversos, tuvieron diferencias en los biomarcadores estudiados, siendo especialmente relevantes en el cociente angiogénico sFtl-1/PlGF. Los biomarcadores angiogénicos pueden tener utilidad para seleccionar a las gestantes hipertensas con mayor riesgo de morbilidad materna y fetal.

PALABRAS CLAVE: Hipertensión gestacional, preeclampsia, factores angiogénicos, sFtl-1, PlGF, resultados perinatales adversos, morbilidad materna.

ABSTRACT

TITLE: Usefulness of serum biomarkers in the diagnosis and prognosis of hypertensive disorders of pregnancy

AUTHOR: Juan Bautista Martínez Uriarte

Introduction: Hypertensive disorders of pregnancy include different entities, but clinically, preeclampsia (PE) is the most relevant disorder due to its clinical consequences, complicating 3% of pregnancies. The difference between several hypertensive disorders of pregnancy is essential, because PE associates important perinatal and maternal repercussions. Classically PE has been defined as the onset of hypertension and proteinuria in a pregnant woman over 20 weeks. In recent years new classifications expand the PE definition to the onset of hypertension, with at least one of them: proteinuria, renal failure, altered liver function, neurological complications, hematologic complications. Moreover PE is classified according to the gestational age of debut. PE with a beginning before to 34th week is called early onset-PE, compared to the one that clinically begins after 34th week or late-onset PE.

In recent years new biomarkers have emerged along with a more pathophysiological explanation of PE, implying an angiogenic imbalance.

Hypertension represents the most frequent sign in PE, but it is a cause of great confusion because it appears in other types of hypertension of pregnancy, mainly gestational hypertension, which does not imply harmful consequences.

Objective: To evaluate serum levels of different biomarkers (especially angiogenic ones) in pregnant women with hypertensive onset, as well as their usefulness among those who had maternal morbidity and also adverse perinatal outcomes.

Method: Prospective, descriptive and analytical study of cohorts. Blood samples were obtained from 159 pregnant women who had gone to the emergency room or obstetric dispensary for hypertensive onset. They were classified as PE or non-PE according to ISSHP criteria. Serum values of biomarkers (sFtl-1, PlGF, uric

acid, cystatin C, and interleukin-6) were analyzed after the end of pregnancy and therefore did not interfere in the clinical management.

Results: Patients with a diagnosis of PE showed statistically significant differences in all the biomarkers studied, with the sFtl-1 / PlGF ratio as the best diagnostic yield (AUC = 0.845), with a cutoff point of 54 (S = 80.4% E = 83.0 %). This diagnostic efficiency was even better in the case of pregnant women with early PE (AUC = 0.920) with a cutoff point for the sFtl-1 / PlGF ratio of 23 (S = 88%, E = 94.1%). Uric acid presented an AUC of 0.769 (S = 76%, E = 63%) with a cutoff point of 4.6 mg / dL, which in the case of early PE was better, with AUC = 0, 846 and cutoff point 5.4 mg / dL (S=54%; E=100%). The hypertensive pregnant women studied showed differences in angiogenic biomarkers and uric acid in relation to severe maternal morbidity. The best results in the area under the curve were obtained by the ratio sFtl-1 / PlGF (AUC = 0.890), with a cut-off point of 189, and uric acid (AUC = 0.829).

Pregnant women with hypertensive onset had differences in all biomarkers except cystatin C, evaluating adverse perinatal outcomes with the rest. The angiogenic factors, and especially the sFtl-1 / PlGF ratio obtained the best result (AUC = 0.828), with a cutoff point of 156. When multivariate logistic regression was performed, it was observed that the analytical variable was significantly associated with risk of adverse perinatal event was the aforementioned quotient. The upper quartile of the angiogenic ratio (Q4 = 204) had an odds ratio of 5.330 for the appearance of an adverse perinatal event.

Conclusions: We found differences in the biomarkers sFtl-1, PlGf, ratio sFtl-1/PlGF, uric acid, cystatin and interleukin-6 in pregnant women with hypertensive onset, among those diagnosed as PE and non-PE. Pregnant women with severe maternal morbidity and with adverse perinatal outcomes had differences in the biomarkers studied, being especially relevant in the angiogenic sFtl-1 / PlGF ratio. Angiogenic biomarkers might be useful in screening pregnant with hypertensive onset women at higher risk of maternal and fetal morbidity.

KEYWORDS: Gestational hypertension, preeclampsia, angiogenic factors, sFtl-1, PlGF, adverse perinatal outcomes, maternal morbidity.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, al Profesor Dr. José Abellán Alemán y a la Dra. M^a Dolores Albaladejo Otón, por sus enseñanzas y estímulo en esta procelosa travesía.

A los compañeros obstetras del Hospital General Santa Lucía, por su apoyo; ellos bien conocen mi obsesión por la preeclampsia.

A Álvaro López Soto, por su colaboración en la recogida de datos clínicos y su disponibilidad permanente.

A los facultativos del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Santa Lucía, por su ayuda y cercanía.

A Luis García de Guadiana, por transmitirme su pasión investigadora y ánimo.

Al Dr. Julio Carbayo por su ayuda en el manejo estadístico de los datos del estudio.

A mis padres, que me dieron la existencia y me educaron en la universidad de la vida.

A mis hijos, regalos inmerecidos que he recibido.

A mi esposa y compañera María, lo mejor que Dios me ha dado en mi camino hacia Él.

A todos, gracias.

*“Al mal de quien la causa no se sabe
milagro es acertar la medicina”.*

Don Quijote de la Mancha, capítulo XXIII

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES.....	3
RESUMEN Y ABSTRACT.....	5
AGRADECIMIENTOS.....	11
ÍNDICE GENERAL.....	15
SIGLAS Y ABREVIATURAS.....	19
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE TABLAS.....	24
ANEXOS.....	27
I. INTRODUCCIÓN.....	31
I.1. RELEVANCIA ACTUAL DE LA PREECLAMPSIA EN MEDICINA MATERNOFETAL. IMPLICACIONES DE SALUD PÚBLICA.....	31
I.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA PREECLAMPSIA	35
I.3. DEFINICIÓN Y TIPOS DE ESTADOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.....	40
I.3.1. Definición clásica de preeclampsia.....	41
I.3.2. Definición ampliada de preeclampsia.....	41
I.3.3. Clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo.....	42
I.3.4. Proteinuria significativa.....	48
I.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA.....	50
I.4.1. Aspectos inmunológicos, genética y estrés oxidativo.....	50
I.4.2. Deficiente remodelado vascular e invasión trofoblástica. Isquemia placentaria.....	57
I.4.3. Síndrome materno. Desequilibrio angiogénico y respuesta sistémica	62
I.4.4. Teoría unificada de la fisiopatología de la preeclampsia.....	66

I.5. FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA.....	69
I.6. COMPLICACIONES, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA.....	72
I.6.1. Limitaciones para el control médico de la preeclampsia.....	72
I.6.2. Complicaciones maternas de la preeclampsia.....	73
I.6.3. Complicaciones perinatales de la preeclampsia.....	78
I.6.4. Manejo terapéutico de la preeclampsia.....	79
I.6.5. Prevención , predicción y pronóstico de la preeclampsia.....	84
I.6.6. Consecuencias materno-fetales a largo plazo de la preeclampsia.....	87
I.7. MARCADORES SÉRICOS DE PREECLAMPSIA.....	88
I.7.1. Cistatina C.....	89
I.7.2. Ácido úrico.....	89
I.7.3. Interleucina-6 (IL-6).....	91
I.7.4. Biomarcadores reguladores de la angiogénesis: sFlt-1 y PlGF.....	92
II.- JUSTIFICACION E HIPOTESIS.....	97
III.- OBJETIVOS.....	101
IV. MATERIAL Y MÉTODO.....	105
IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	105
IV.2. SUJETOS.....	106
IV.2.1. Criterios de inclusión.....	106
IV.2.2. Criterios de exclusión.....	106
IV.2.3. Población de estudio.....	106
IV.2.4. Definiciones.....	107
IV.2.5. Consideraciones éticas.....	109

IV.3. MÉTODOS.....	109
IV.3.1. Parámetros de estudio.....	109
IV.3.2. Protocolo de recogida de datos clínicos	111
IV.3.3. Recogida y procesamiento de muestras.....	112
IV.3.4. Análisis Estadístico	118
V. RESULTADOS.....	123
V.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	123
V.1.1. Características generales de la población de estudio.....	123
V.1.2. Características generales de la población según la presencia de PE.....	125
V.1.3. Características generales de la población según la edad gestacional y presencia de PE.....	126
V.2. ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS BIOMARCADORES.	128
V.2.1. Concentraciones de los biomarcadores según la presencia de PE.....	128
V.2.2. Rendimiento de los biomarcadores para el diagnóstico de PE.....	131
V.2.3. Concentraciones de los biomarcadores en gestantes menores de 34 semanas según la presencia de PE. Rendimiento diagnóstico.....	133
V.2.4. Concentraciones de los biomarcadores en gestantes mayores de 34 semanas según la presencia de PE. Rendimiento diagnóstico.....	139
V.2.5. Comparación de la concentración de los biomarcadores en gestantes con PE precoz y tardía.....	144
V.2.6. Concentración de los biomarcadores en gestantes con posterior ingreso en UCI materna. Rendimiento diagnóstico.....	147
V.2.7. Concentración de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables. Rendimiento diagnóstico.....	151
V.2.8. Concentración de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en gestantes menores de 34 semanas. Rendimiento diagnóstico.....	157

V.2.9. Concentración de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en gestantes mayores de 34 semanas. Rendimiento diagnóstico.....	163
V.3. ANÁLISIS DE REGRESION PARA EVENTO PERINATAL DESFAVORABLE.....	168
V.3.1. Regresión logística univariante.....	168
V.3.2. Regresión logística multivariante.....	170
VI. DISCUSION.....	173
VI.1. ACERCA DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y LOS BIOMARCADORES ELEGIDOS.....	173
VI.2. DIAGNÓSTICO DE PE. COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES. PREECLAMPSIA PRECOZ Y TARDIA.....	177
VI.3. DIFERENCIAS DE LOS BIOMARCADORES EN RELACION CON LA MORBILIDAD MATERNA.....	189
VI.4. UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES EN RELACION CON EL DESENLACE ADVERSO PERINATAL.....	194
VI.5. CONFLICTO DE INTERESES.....	204
VII. CONCLUSIONES.....	207
VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	211
IX. BIBLIOGRAFIA.....	215
X. ANEXOS.....	247

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	Alanina aminotransferasa
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ADN	Acido desoxirribonucleico
AUC	Area bajo la curva
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CIR	Crecimiento Intrauterino Retardado
COX	Ciclooxigenasa
CTB	Citotrofoblasto
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera
EHE	Estados Hipertensivos del Embarazo
ETV	Trofoblasto extravelloso
ERO	Especies Reactivas del Oxígeno
HELLP	Síndrome Hemólisis, Elevadas enzimas hepáticas y Plaquetopenia
HLA	Human leukocyte antigen
HYPITAT	Hypertension and Pre-eclampsia Intervention Trial At near Term
HTA	Hipertensión arterial
IL	Interleucina
LDH	Enzima Lactato Deshidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HUSL	Hospital Universitario Santa Lucía
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NK	Linfocitos Natural Killer
OMS	Organización Mundial de la Salud
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PAPP-A	Proteína Placentaria A asociada al Embarazo

PIGF	Placental Growth Factor. Factor de crecimiento placentario.
PE	Preeclampsia
PIERS	Preeclampsia Integrated Estimate of Risk
ROC	Característica Operativa del Receptor
sEng	Endoglina soluble
sFtl-1	soluble fms-like tyrosine kinase 1
SOGC	Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada
SOMANZ	Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
Th	Linfocitos T helper
TGF	Transforming Growth Factor
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCI-N	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Variación geográfica en la distribución de las causas de muerte materna.	32
Figura 2. Distribución por países de los trastornos hipertensivos como causa de muerte materna.....	33
Figura3. Diferentes estadios evolutivos de la PE.....	51
Figura 4. Diferencia entre el estado Th2 de la gestación normal frente al predominio Th1 de la PE.....	54
Figura 5. Remodelado de las arterias espirales por la acción combinada del citotrofoblasto intersticial y endovascular.....	56
Figura 6. Remodelado y vasoconstricción de las arterias espirales en la PE.....	59
Figura 7. Consecuencias fisiológicas y reológicas de la modificación de las arterias espirales maternas.....	60
Figura 8. sFlt1 y Endoglina soluble causan disfunción endotelial al antagonizar el factor de crecimiento endotelial vascular.	64
Figura 9. Los orígenes y las consecuencias de la preeclampsia.....	67
Figura 10. Los diversos tipos de preeclampsia según la vía fisiopatológica afectada.....	69
Figura 11. Evolución de la TA a lo largo de la gestación normal.....	76
Figura 12. Algoritmo de evaluación y manejo de la PE severa antes de la semana 34 de gestación.....	81
Figura 13. Doppler patológico de la arteria uterina, con índice de pulsatibilidad mayor del percentil 95, y notch, o escotadura protodiastólica...	86
Figura 14. Implicaciones fisiopatológicas del ácido úrico en la PE.....	91
Figura 15. Interacción entre los factores angiogénicos solubles y endoteliales...	93

Figura 16. Niveles séricos maternos (percentiles 5, 50 y 95) del cociente sFtl-1/PlGF a lo largo de las semanas del embarazo normal.....	94
Figura 17. Esquema representativo de la reacción de electroquimioluminiscencia.....	116
Figura 18. Esquema representativo de la reacción de inmunonefelometría.....	117
Figura 19. Población de estudio para el análisis de biomarcadores en el diagnóstico de PE.....	123
Figura 20. Diagrama de cajas de marcadores angiogénicos en función del desarrollo de PE.....	129
Figura 21. Diagramas de cajas de otros biomarcadores en función del desarrollo de PE.....	130
Figura 22. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE.....	132
Figura 23. Diagramas de cajas de los biomarcadores angiogénicos en gestantes ≤ 34 semanas.....	135
Figura 24. Diagramas de cajas de otros biomarcadores en gestantes ≤ 34 semanas.....	136
Figura 25. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE precoz versus no PE.....	138
Figura 26. Diagramas de cajas de los biomarcadores angiogénicos en gestantes > 34 semanas.....	141
Figura 27. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE tardía versus HTA no PE.....	143
Figura 28. Diagramas de cajas de los biomarcadores en gestantes con PE precoz y tardía.....	146

Figura 29. Diagramas de cajas de los biomarcadores según el ingreso materno en UCI.....	148
Figura 30. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de morbilidad materna.....	150
Figura 31. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos.....	153
Figura 32. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio.....	156
Figura 33. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos en gestantes con ≤ 34 SG.....	160
Figura 34. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación.....	162
Figura 35. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos en gestantes con > 34 SG.....	165
Figura 36. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en gestantes con más de 34 semanas.....	167

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Determinantes de pronóstico materno-fetal en preeclampsia.....	32
Tabla 2. Definición ampliada de preeclampsia.....	42
Tabla 3. Criterios de gravedad en la preeclampsia.....	44
Tabla 4. Diferencias entre PE precoz y tardía.....	47
Tabla 5. Factores de riesgo de preeclampsia.....	70
Tabla 6. Biomarcadores séricos objeto del estudio.....	109
Tabla 7. Variables clínicas y parámetros bioquímicos estudiados.....	110
Tabla 8. Especificaciones técnicas de los test analíticos del estudio.....	117
Tabla 9. Valores de PIGF, sFlt-1 y cociente sFlt-1/PIGF en función de las semanas de gestación de pacientes normotensas sin complicaciones.....	118
Tabla 10. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov de los marcadores bioquímicos.....	119
Tabla 11. Características generales de la población total de estudio.....	124
Tabla 12. Características generales de las gestantes con PE y sin PE.....	125
Tabla 13. Características demográficas y clínicas de la población en función del diagnóstico de preeclampsia.....	127
Tabla 14. Concentraciones de los biomarcadores en función del desarrollo de PE.....	128
Tabla 15. Curvas ROC para el diagnóstico de PE en la población total.....	131
Tabla 16. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE.....	133
Tabla 17. Concentraciones de biomarcadores estudiados entre gestantes menores de 34 semanas de gestación con y sin PE.....	134

Tabla 18. Curvas ROC para el diagnóstico de preeclampsia precoz.....	137
Tabla 19. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE precoz.....	139
Tabla 20. Concentraciones de biomarcadores en gestantes mayores de 34 semanas de gestación con y sin PE.....	140
Tabla 21. Curvas ROC para el diagnóstico de preeclampsia tardía.....	142
Tabla 22. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE tardía.....	144
Tabla 23. Comparación de biomarcadores en PE precoz y tardía.....	145
Tabla 24. Comparación de biomarcadores en gestantes que precisaron de ingreso en UCI	147
Tabla 25. Curvas ROC para la predicción de ingreso materno en UCI.....	149
Tabla 26. Rendimientos del cociente angiogénico en la predicción de ingreso materno (UCI).....	151
Tabla 27. Comparación de biomarcadores en gestantes clasificada de acuerdo a la aparición de evento adverso perinatal.....	152
Tabla 28. Curvas ROC para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio.....	155
Tabla 29. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en la población total de estudio.....	157
Tabla 30. Comparación de biomarcadores en gestantes \leq 34 semanas de gestación clasificada de acuerdo a la aparición de evento adverso perinatal.....	158
Tabla 31. Curvas ROC para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación.....	161

Tabla 32. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en gestantes con menor o igual a 34 semanas de gestación....	163
Tabla 33. Comparación de biomarcadores en gestantes >34 semanas de gestación clasificada de acuerdo a la aparición de eventos adversos perinatales.....	164
Tabla 34. Curvas ROC para la predicción de evento perinatal desfavorable en gestantes con más de 34 semanas	166
Tabla 35. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en gestantes de mayor de 34 semanas de gestación.....	168
Tabla 36. Regresión binaria univariante de los eventos perinatales desfavorables en gestantes con PE.....	169
Tabla 37. Odds ratio de los eventos perinatales desfavorables.....	170
Tabla 38. Puntos de corte recomendados del Triage PIGF.....	181
Tabla 39. Puntos de corte del cociente sFtl-1/PIGF.....	181
Tabla 40. Resumen de rendimientos del cociente angiogénico en nuestro estudio.....	202

ANEXOS

ANEXO 1: Informe de aprobación de la Comisión de Investigación del General Universitario 'Santa Lucía' del trabajo de Tesis Doctoral

ANEXO 2: Documento de información al paciente y consentimiento informado.

I - INTRODUCCIÓN

I.-INTRODUCCIÓN

I.1. RELEVANCIA ACTUAL DE LA PREECLAMPSIA EN MEDICINA MATERNOFETAL. IMPLICACIONES DE SALUD PÚBLICA.

La preeclampsia (PE) es una enfermedad exclusiva de los humanos con unas importantes implicaciones. Los trastornos hipertensivos del embarazo engloban distintas entidades, pero clínicamente la PE es el desorden más relevante por sus consecuencias clínicas, complicando el 3-5% de los embarazos (1). La diferencia entre las distintas entidades que configuran las enfermedades hipertensivas de la gestación es esencial, pues la PE asocia importantes repercusiones perinatales y maternas, mientras que las gestantes con otros tipos de trastorno hipertensivo presentan una hipertensión habitualmente más leve con resultados perinatales similares a la población gestante normal.

La PE, además de asociarse a complicaciones obstétricas, es una causa reconocida de mortalidad materna (2). Las complicaciones perinatales más relevantes son el crecimiento intrauterino retardado y la prematuridad, con la consiguiente morbilidad fetal-neonatal (3). Las tasas de incidencia para PE en Estados Unidos, Canadá y Europa Occidental oscilan entre el 2 y 5 % (4). Sin embargo, en el mundo en vías de desarrollo, las formas de PE severa y eclampsia son más frecuentes, con un rango descrito entre el 4 % hasta un 18 % de incidencia en algunas áreas de África; esta variabilidad es debida también a dificultades metodológicas y a diferencias en la propia definición de PE. La OMS estima que la PE tiene una incidencia siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados -2.8% frente a 0.4 % respectivamente-. La incidencia de eclampsia en Europa y Norteamérica es similar y se estima en 5 casos por cada 10.000 partos, mientras que en los países en desarrollo oscila entre 1/100-1700 (5)(6).

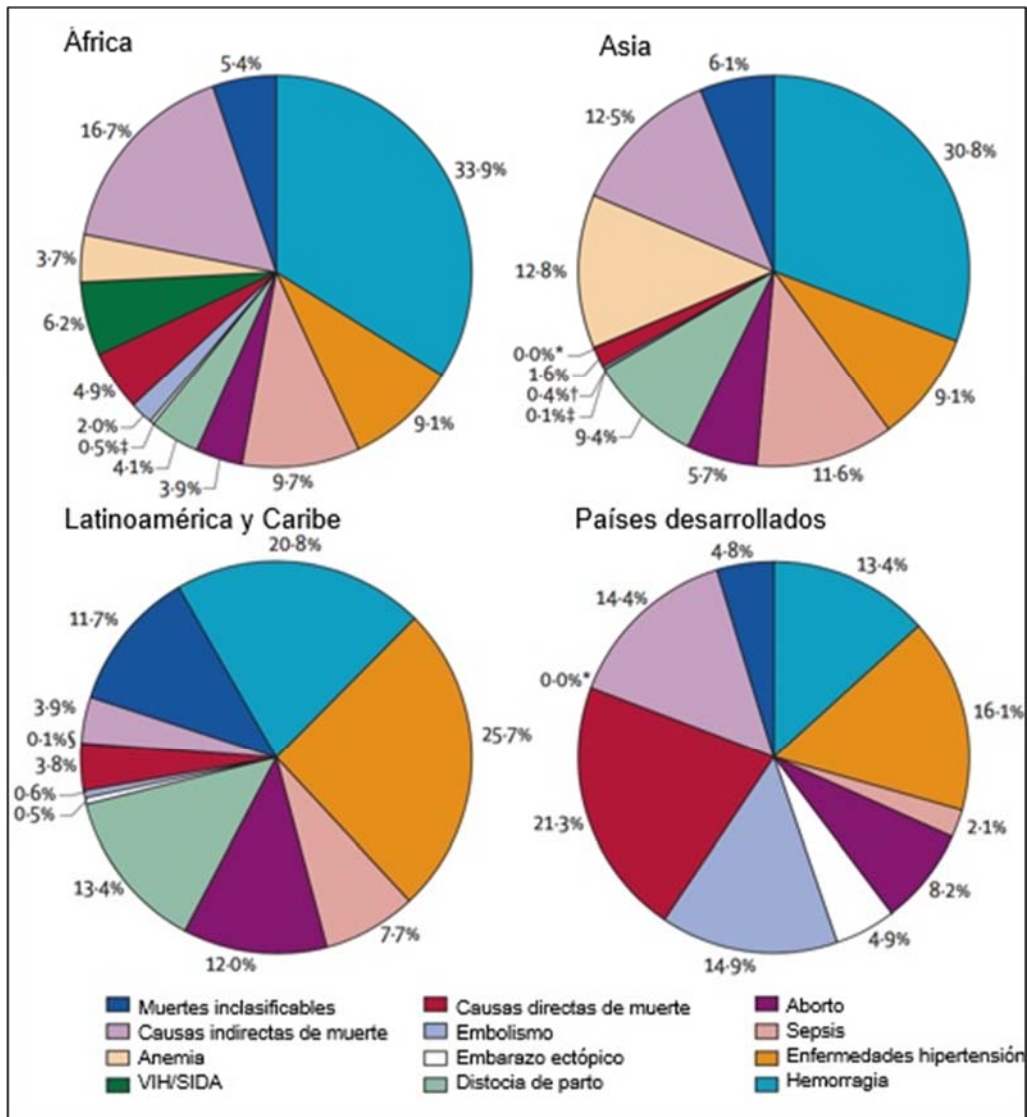


Figura 1. Variación geográfica en la distribución de las causas de muerte materna. Modificado de Khan KS et al (7).

Las complicaciones de la PE representan una de las principales causas de mortalidad según los datos de la OMS. Las principales complicaciones de la gestación, causantes del 80 % de las muertes maternas, son las hemorragias graves, las infecciones, los estados hipertensivos y los abortos peligrosos (7)(8). La PE representa el 15% de la mortalidad materna globalmente, e incluso puede llegar al 25% en países en vías de desarrollo. Asimismo, en Iberoamérica la PE es la primera

causa de muerte materna. Se estima que la PE causa al menos 46.000 muertes maternas anuales (9)(10); más del 99% de esas muertes maternas tienen lugar en los países menos desarrollados, principalmente por la dificultad de recursos y un manejo tardío subóptimo. En las Figuras 1 y 2 se muestra la relevancia epidemiológica mundial de la PE.

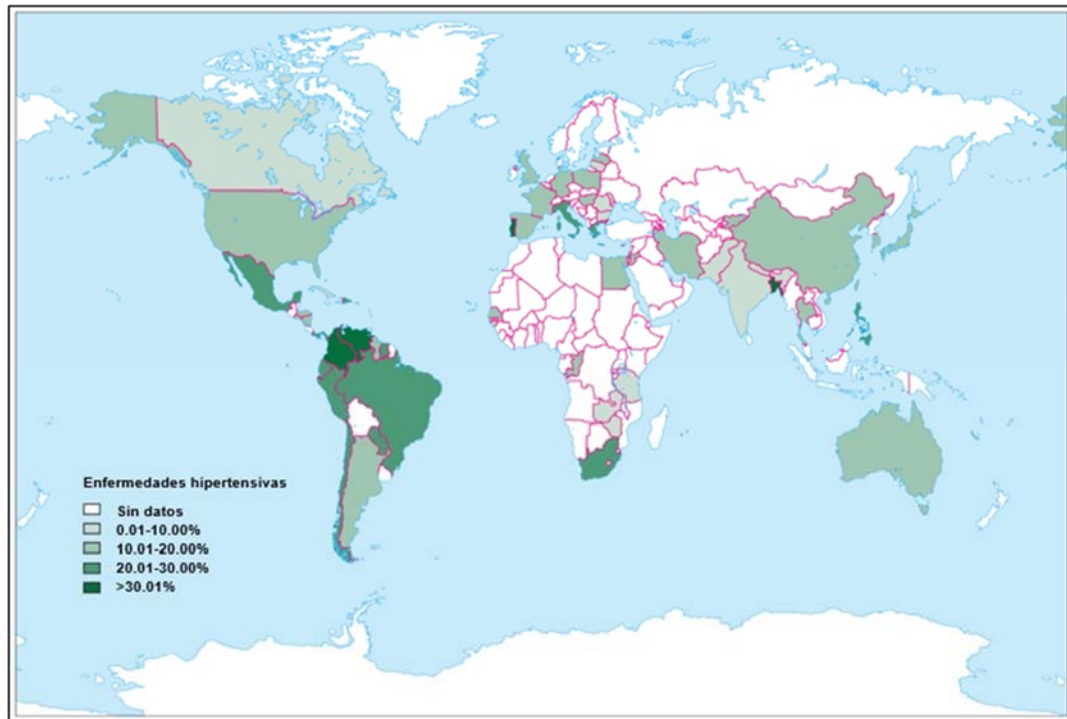


Figura 2. Distribución por países de los trastornos hipertensivos como causa de muerte materna. Modificado de Khan KS et al. (7)

Además, la PE representa un considerable gasto económico y de recursos. Los costes de la PE están asociados principalmente a dos factores: elevado número de cesáreas, y la prematuridad asociada. Derivado de ambas añadimos los costes a corto plazo y medio plazo, consumo de fármacos, fluidos, sangre y hemoderivados, tiempo de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), tanto materna como neonatales (UCI-N) (11)(12).

A pesar de ser la PE tan relevante en los indicadores de salud pública, las dificultades vienen dadas por la impredecibilidad de su aparición y agravamiento, y la ausencia de terapia etiológica. Los principales determinantes del pronóstico materno y fetal son descritos por Sibai y cols, y están recogidos (13) en la Tabla 1:

Tabla 1. Determinantes de pronóstico materno-fetal en preeclampsia, según Sibai y cols. (13)

Edad gestacional en el momento del diagnóstico
Presencia o ausencia de criterios de gravedad
Presencia o ausencia de enfermedades predisponentes
Calidad de la asistencia médica

A pesar de estar muy estudiados los criterios de gravedad, así como las situaciones maternas predisponentes que se consideran factores de riesgo, referidos solamente un determinante pronóstico es susceptible de intervención sanitaria: la calidad de la asistencia médica. Una atención sanitaria de alta calidad es definida por la OMS como la que identifica las necesidades de salud, educativas, preventivas, protectoras y de mantenimiento, de la población de una forma total y precisa, y destina los recursos apropiados, a estas necesidades de manera oportuna y tan efectiva como el resultado actual del conocimiento lo permite (14). En la PE y los estados hipertensivos del embarazo la asistencia clínica debe incidir en los aspectos modificables de la prevención, predicción, detección, y manejo.

La calidad de la asistencia médica en la PE viene dada por el manejo conservador adecuado de la PE severa, en los casos posibles en los que existe una edad gestacional alejada del término, así como la finalización adecuada del embarazo en el momento preciso, tal y como afirma la guía clínica británica refiriéndose a la PE severa: 'El parto debería estar bien previsto, asistido en el mejor día, realizado en el mejor lugar, con el mejor procedimiento y el mejor equipo' (15).

Es capital además referirse, aunque sea a modo introductorio, a las implicaciones fetales y de salud neonatal que la PE trae consigo. La PE severa obliga por sí misma en muchas ocasiones a finalizar prematuramente un embarazo, por riesgo grave de deterioro materno, aunque el crecimiento fetal sea satisfactorio. En otras ocasiones, sin embargo, existe un crecimiento intrauterino retardado (CIR) del feto. Este CIR asociado a la PE representa un compromiso progresivo fetal, que

puede generar importantes secuelas u óbito fetal, si no se finaliza la gestación urgentemente de manera oportuna en esos casos.

En otras ocasiones, sin embargo, el crecimiento fetal es satisfactorio, o tiene lugar un CIR que *per se* no justificaría finalizar aún el embarazo; no obstante, el agravamiento materno puede obligar a finalizar la gestación y secundariamente este feto se ve conducido a una prematuridad muy relevante. No debemos olvidar que la PE es la primera causa de prematuridad yatrógena en nuestros días (16).

Debido a estas consecuencias, los estados hipertensivos del embarazo, y la PE en concreto, en su diagnóstico precoz, manejo y control, supone una de las mayores preocupaciones actuales en el mundo en la salud maternoinfantil, representando una considerable inversión de recursos (17).

I.2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA PREECLAMPSIA.

La medicina desde tiempos muy antiguos, y la obstetricia desde que existe como disciplina específica, han mostrado gran interés por la eclampsia y preeclampsia.

La eclampsia, como cuadro clínico más grave, ha sido el que ha generado más atención durante cientos de años, por lo espectacular de su status convulsivo y las nefastas consecuencias maternofetales que lo acompañaban en elevadas ocasiones. Sin embargo, no ha sido hasta hace pocos siglos cuando la ciencia médica no ha discernido los signos, síntomas y hallazgos analíticos que preceden a las convulsiones o coma que hoy en día universalmente denominamos preeclampsia.

Se piensa que el término eclampsia deriva del término griego *Εχλαμψιες* (eklampsis), significando luz brillante, resplandor, probablemente refiriéndose a la súbita aparición de las convulsiones.

La etiología de la preeclampsia/eclampsia permanece desconocida y por ello a lo largo de los tiempos se han elaborado diferentes teorías y tratamientos para

abordarlas, a las que nos referimos ahora sucintamente. Las contribuciones aportadas a lo largo de la historia en relación con la preeclampsia/eclampsia son muchas veces expresión de las distintas hipótesis fisiopatológicas de cada momento.

Sin apenas referencias relevantes en las épocas Antigua ni Medieval, no es hasta el Renacimiento cuando comienza a existir un conocimiento anatómico suficiente del tracto genital femenino. Fallopius fue uno de los anatomistas que describieron las trompas y los ovarios, y es a quien se le atribuye el término placenta, mostrándolo como un órgano que sólo está presente en el útero gestante.

Francois Mauriceau, notable médico francés nacido en 1637, se encontró en la época en que comenzó a establecerse la Obstetricia como especialidad, y posiblemente fue el primero que realizó de manera sistemática una descripción de la eclampsia, sin aún diferenciarla de las convulsiones epilépticas (18). Mauriceau observó la mayor frecuencia del fenómeno en nulíparas que en multíparas y aconsejaba realizar flebotomías como terapia para disminuir la congestión cerebral que procedía -según su pensamiento- de la sangre caliente fluyendo desde el útero.

En el siglo XVIII comenzaron a mostrarse algunas diferencias entre las convulsiones eclámpticas y las epilépticas, mostrándolas ya con la diferencia entre un problema agudo o crónico; así lo refiere Sauvages por primera vez en su texto *Pathologia methodica*. Además, se empezó a observar que el cese del cuadro convulsivo era más frecuente tras la finalización de la gestación (19). Finalizando el siglo XVIII y ya en pleno XIX surgieron teorías que se han mantenido hasta tiempos recientes, al menos en la terminología, correlacionando la eclampsia con una toxina. La salud de la embarazada se consideraba relacionada con su capacidad para la eliminación de desechos. De tal manera que un fallo en este sistema de eliminación daba lugar a una toxemia en la que los elementos mórbidos acumulados en la sangre causaban irritación cerebral provocando la eclampsia. Se empezó a limitar determinada alimentación y a considerar la necesidad del reposo hospitalario en las gestantes con edemas importantes; las sangrías y purgas eran parte de la terapéutica preventiva. La actividad convulsiva puerperal era atribuida

a un diferente número de causas variadas como estímulos excesivos espinales, hemorragia excesiva, cambios atmosféricos, irritaciones uterinas, y sobretodo a la teoría de las toxinas; estas toxinas eran expresión de una inadecuada eliminación de desechos maternos y fetales (20). Esa acumulación 'tóxica' fue el motivo de denominar hasta hace pocas décadas en la literatura científica como *toxemia gravídica* a la actual PE.

Una peculiaridad en la historia de la PE proviene del importante número de púerperas afectadas por convulsiones eclámpticas. La evolución de la historia natural de la PE con frecuencia se acompañaba de resultados fatales, con óbitos fetales y convulsiones maternas puerperales. Evidentemente las PE no eran más graves en esos siglos, sino simplemente se encontraban abandonadas a la propia historia natural de la enfermedad (21).

Entrado el siglo XIX los síntomas de preeclampsia fueron identificándose mejor y así como los síntomas premonitorios presentes al final del embarazo (cefalea, pérdida de visión, epigastralgia, edema de extremidades o facial) y la aparición de convulsiones puerperales.

Es entonces cuando surgió un descubrimiento capital en el conocimiento de esta enfermedad, cuando J.Ch. Lever (1811-1859) comprobó en Londres la existencia de albumina en la orina de las gestantes con convulsiones (22) . La irrupción de la proteinuria quedaría como concepto clásico preeclámptico hasta nuestros días. Lever apreció que la albuminuria desaparecía poco tiempo después del parto, y la diferenció así de la denominada nefritis de Bright (23), pues con frecuencia muertes maternas se atribuían a una causa renal. Probablemente Lever proporcionó el avance más significativo en siglos, al reconocer el vínculo entre las convulsiones maternas y la proteinuria. Todavía no se disponía de capacidad para medición de la presión arterial, pero la presencia de albuminuria se asoció a la PE. El tratamiento de la época, en los casos severos, era variado, pero basado en la sedación con la medicación disponible, morfina subcutánea y cloroformo, según la técnica de Stroganoff (año 1898).

La utilización de sulfato de magnesio comenzó en la primera mitad del siglo XX (24), pero su generalización no llegó hasta los años 80. El manejo de la preeclampsia era la hospitalización, el reposo en cama, y analíticas urinarias seriadas.

En los primeros años del siglo XX, se desarrolló la medición no invasiva de la tensión arterial tras la célebre publicación de Korotkoff (25). La constatación del hallazgo de hipertensión severa asociada fue importante en el diagnóstico y se fue produciendo un refinamiento clasificatorio. La terapéutica de la preeclampsia se encontraba entre un polo del manejo agresivo y otra tendencia que fue ganando adeptos hacia la sedación de la gestante, evitando toda estimulación refleja. Se trataba de eludir las convulsiones, manejando la preeclampsia, pero olvidándose de la gestación (morfina, oxígeno, digitálicos, aislamiento de estímulos), esperando el parto natural. Los obstetras sí observaron además que la finalización de la gestación, mejoraba el cuadro por lo que se trataba de dilatar el cérvix, buscando la finalización vaginal del parto; hasta entrado el siglo XX, la elevadísima mortalidad de la cesárea la impedía como modo terapéutico (26). En 1916, Zweifel denominó, no sin acierto, a la toxemia, *la enfermedad de las teorías* (27).

El concepto *preeclampsia* no se introdujo en los textos de Obstetricia hasta bien entrado el siglo XX. No fue hasta 1976 cuando el célebre tratado Williams, de Obstetricia, introduce el término *Preeclampsia* sustituyendo el capítulo *Toxemias del embarazo* en su 15ª edición por Trastornos Hipertensivos del Embarazo (28).

En el siglo XXI, además de continuar revisándose la definición y clasificación de los *Estados Hipertensivos del Embarazo*, que abordaremos seguidamente, continuamos sin conocer la etiología de la preeclampsia. La PE es, sin duda, más que una única enfermedad, un conglomerado sindrómico de distintos trastornos, pues no se encuentra una explicación única ni sencilla que explique todos los casos. Existe una heterogeneidad manifiesta en su debut, agresividad y consecuencias que no responden a un origen único. En estos últimos cien años no se ha logrado conocer la etiología de la PE, pero sí se ha avanzado en la fisiopatología. Conocemos desde 1960 que el estudio histológico de las placentas ha objetivado

el defecto de invasión trofoblástica de las arterias espirales, dando lugar a menores diámetros y distensibilidad arteriales (29).

En el año 2003, Maynard y Karumanchi realizaron una secuenciación masiva del ácido desoxirribonucleico (ADN) de placentas procedentes de embarazos con preeclampsia, descubriendo la implicación de los factores reguladores de la angiogénesis en la patogenia de la PE, y que la producción placentaria excesiva del receptor de tirosinaquinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1), un antagonista del factor de crecimiento endotelial vascular, y el factor de crecimiento placentario (PlGF), contribuían a la patogénesis de la PE (30). De manera exponencial la incorporación de los biomarcadores angiogénicos ha crecido en la última década, representando un avance hacia una comprensión mejor de la fisiopatología de la PE.

En los últimos decenios se han realizado grandes avances, sobretodo en el manejo del control del crecimiento y hemodinámica fetales, que nos muestran las situaciones de hipoxia y acidosis de manera no invasiva para el feto. Por otro lado, el abordaje materno está muy consolidado, permitiéndonos hoy manejar una preeclampsia severa, prolongando la gestación y conociendo razonablemente el momento en que debemos finalizar el embarazo. Existen terapias prometedoras, como la utilización de pravastatina en gestantes de alto riesgo (31), o la aféresis de factores antiangiogénicos que permita prolongar la duración de esos embarazos (32).

Si conocemos tanto de la preeclampsia, ¿por qué no hemos curado aún la enfermedad? (33). Es la sugerente pregunta que concentra en ese interrogante nuestra incapacidad histórica con la curación de ese trastorno.

La respuesta a la pregunta es simple: No curamos la PE porque todavía no sabemos exactamente qué sucede, y porque además posiblemente se trata de más de una única enfermedad. La PE, tan antigua como la historia de la obstetricia, continúa teniendo en ocasiones devastadoras consecuencias y permanece aún inexplicada en su totalidad actualmente.

I.3. DEFINICIÓN Y TIPOS DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.

La preeclampsia es un síndrome heterogéneo muy variable de etiología desconocida, en el que sabemos que interviene una hipoperfusión placentaria añadida a una predisposición materna. Sin embargo, antes de entrar en consideraciones fisiopatológicas, es preceptivo abordar las distintas definiciones de PE. Y todavía más, ubicarla dentro de los estados hipertensivos del embarazo. La propia dificultad en comprender la fisiopatología y la variedad de presentaciones clínicas origina un considerable debate en la propia definición de preeclampsia (34)(35).

Dentro del amplio concepto sindrómico conocido como estados hipertensivos del embarazo pueden incluirse distintas entidades clínicas. Hasta un 10-15 % de las gestaciones pueden presentar enfermedad hipertensiva, si bien menos de una cuarta parte se considerará preeclampsia.

Por otra parte no debemos confiar en una única toma de TA porque puede llevarnos a error, ni tampoco esperar 6 horas –tal y como algunas guías antiguas afirmaban- en caso de obtener una primera cifra severa de TA, ya que imposibilitaría la posibilidad de clasificarla como severa hasta pasadas esas 6 horas de la primera toma de TA (36).

Todas las guías clínicas actualmente vigentes de las distintas sociedades médicas de obstetricia y medicina maternofoetal abordan los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) y por lo tanto a la preeclampsia. De manera casi unánime han modificado recientemente la definición clásica del *National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)* y han establecido como definición los criterios de la *International Society for the Study of Hipertensión in Pregnancy (ISSHP)* a la que se han adherido otras guías con pequeños matices.

1.3.1. Definición clásica de PE:

La definición de PE no se había modificado en las últimas décadas y veía clásicamente expresada por el NHBPEP -por última vez en el año 2000- como la asociación de los criterios de tensión arterial sistólica (TAS) mayor o igual a 140 mm Hg, o tensión arterial diastólica (TAD) mayor o igual a 90 mm Hg, en al menos dos ocasiones separadas 15 minutos, y asociada a proteinuria mayor o igual a 300 mg. en orina de 24 h en una embarazada de más de 20 semanas (37).

Lo relevante en la discriminación entre la PE y otros trastornos hipertensivos viene dado por la importancia clínica de la preeclampsia en cuanto a sus complicaciones. Por otro lado, la peculiaridad de la PE hace que existan áreas grises que han obligado a considerar ampliar la posibilidad de que una gestante se vea incluida en la definición de PE. En este sentido, la exigencia del criterio de proteinuria es claro en la definición clásica, pero excesivamente limitante, sobre todo con los nuevos enfoques fisiopatológicos de la última década.

1.3.2. Definición ampliada de preeclampsia:

En los años 2013 y 2014, el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP)*, la *Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada (SOGC)*, la *Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand (SOMANZ)* han publicado nuevos documentos (38)(39)(40)(41) ampliando las posibilidades diagnósticas y los requisitos para la consideración diagnóstica de preeclampsia, definiéndola como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2. Definición ampliada de preeclampsia (ISSHP 2014).

Hipertensión arterial de novo tras semana 20, asociada a alguna de las siguientes:
Proteinuria
Disfunción orgánica materna: renal, hepática, neurológica, hematológica.
Disfunción útero-placentaria (Crecimiento intrauterino retardado)

I.3.3. Clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo:

En relación con los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) debemos considerar vigente la clasificación actual de la ISSHP que, además de diferenciar entre HTA crónica y gestacional, incorpora la HTA de bata blanca.

- Hipertensión crónica: Hipertensión presente antes del embarazo o en el primer trimestre de la gestación, ya sea primaria o derivada de alguna enfermedad preexistente (secundaria). Persiste después del embarazo.
- Hipertensión gestacional: Hipertensión transitoria que es diagnosticada después de la semana 20 y desaparece después de 12 semanas postparto. No se acompaña de proteinuria.
- Preeclampsia: Hipertensión y proteinuria de nueva aparición a partir de la semana 20 de gestación y que se normaliza dentro de los tres primeros meses tras el parto.
- Preeclampsia sobreimpuesta o injertada: Aumento brusco o nueva aparición de hipertensión y proteinuria y/o trombocitopenia y/o elevación de enzimas hepáticas después de la semana 20 de gestación en una mujer con hipertensión y/o proteinuria persistente.
- Hipertensión de bata blanca: Hipertensión arterial (>140/90 mm Hg) anterior a la semana 20 de gestación, que no se objetiva en la medición ambulatoria de TA, con una TA media menor 130/80 mm Hg en 24 h (42). Se trata de una entidad infravalorada. No son pacientes con tratamiento crónico para la hipertensión, pero presentan aumento de TA en la consulta, con TA normal diurna en la medida ambulatoria de la TA (MAPA) (43). Presentan mejores resultados obstétricos que el resto de enfermedad hipertensiva del embarazo, aunque un pequeño grupo de las mujeres con HTA de bata blanca, pueden desarrollar PE. (44).

No obstante, y desde un punto de vista práctico, aunque existen distintos matices entre las diferentes sociedades obstétricas, en la literatura coexiste junto con la definición más reciente de 2014, una referencia constante a la definición clásica de PE, que se continúa utilizando. La ISSHP recomienda, dado el ominoso resultado que en ocasiones conlleva, sobrediagnosticar la condición de PE cuando existan dudas clasificatorias, y seguir estrechamente el curso clínico del caso.

De manera complementaria, y por las consecuencias clínicas que aporta podemos considerar clasificar la PE de otras dos maneras: PE severa versus ligera, y PE precoz versus tardía.

I.3.3.1. Preeclampsia ligera versus severa.

En el XVIII Congreso Mundial de la ISSHP desarrollado en Ginebra (Suiza) en 2012 se aprobaron unos límites para definir PE severa o grave. La consideración de la PE como severa persigue el propósito de identificar a aquellas mujeres que puedan requerir una atención urgente e inmediata, o con un significativo incremento de riesgo de resultados adversos maternos y fetales.

La PE como entidad relevante en morbilidad y mortalidad fetomaterna representa una seria amenaza cuando aparecen determinados criterios de gravedad, sobre los que se ha establecido también un razonable consenso (36).

En relación con las cifras de hipertensión el consenso queda establecido en TAS igual o mayor a 160 mm Hg y/o TAD igual o mayor a 110 mm Hg.

El ACOG, en la *Task Force* de 2013 ha eliminado la proteinuria masiva (mayor de 5 g.) del criterio diagnóstico de PE severa. Asimismo, la existencia de CIR, cuyo manejo sería idéntico haya o no PE asociada se ha eliminado como un evento indicativo de PE severa, si es el único hallazgo asociado a la HTA.

De manera consensuada, la PE debe ser considerada grave (39) cuando aparece al menos uno de los siguientes signos -hecha la salvedad del CIR- que se exponen en la tabla 3.

Tabla 3. Criterios de gravedad en preclampsia (ACOG 2013).

TA \geq 160/110 mmHg, en dos determinaciones separadas al menos 6 horas
Oliguria < 500 ml. en 24 horas
Creatinina sérica >1,2 mg/dL
Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con clonus, cefalea severa, escotomas, visión borrosa, amaurosis)
Edema de pulmón o cianosis
Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho
Alteración de las pruebas funcionales hepáticas
Alteraciones hematológicas: Trombocitopenia (<100.000/mm ³), CID y hemólisis
Alteración placentaria con retraso de crecimiento fetal (CIR) asociado

La PE siempre representa un peligro potencial para la madre y el feto, por lo que el término de PE leve tiene el riesgo de minusvalorar el fenómeno. La utilización de los términos severo/grave (*severe/mild preeclampsia*) ha sido abandonada por algunas organizaciones profesionales, sustituyéndolo por la más adecuada expresión *preeclampsia con/sin características de severidad*; así lo hace también la Task Force de 2013 del ACOG (39). Toda preeclampsia es potencialmente peligrosa por el hecho de ser una entidad con posible agravamiento de manera precipitada. De ello tiene gran interés clínico para establecer controles que muestren el posible empeoramiento.

Los aspectos claves de controversia en los que la ISSHP aprecia algunas diferencias en las distintas guías clínicas internacionales (NICE, SOMANZ, SOGC

y ACOG) son: el requerimiento de la proteinuria para el diagnóstico de PE, el dintel de cifras de TA tributarias de terapia farmacológica, el objetivo de TA a mantener, y, por último, en qué momento debe administrarse sulfato de magnesio (38).

1.3.3.2. *Preeclampsia precoz versus tardía.*

En relación al momento de su debut, consideramos a su vez otros dos tipos de preeclampsia. Hablamos de PE precoz, cuando se establece su debut antes de la semana 34, y suele ir asociada a afectación fetal (CIR), representando el 15 % del total de las preeclampsias. No existen límites precisos, pero sí existe una mayor severidad clínica en estas PE precoces, mientras que las formas tardías, aunque frecuentes son generalmente más leves y usualmente no asocian retraso de crecimiento intrauterino. Las placentas de gestaciones menores de 34 semanas son significativamente diferentes en sus hallazgos vasculares de las de edades gestacionales posteriores (45).

El espectro clínico de la PE es amplio, pero podemos hablar de dos extremos que nos ayudan a explicar la clasificación precoz-tardía y severa-ligera. En la PE precoz existe un daño placentario (46) y un comportamiento más impredecible clínicamente, con casos de mayor severidad. Algunos autores que consideran las edades gestacionales de 32 o 36 semanas para definir una PE como precoz, si bien parece consensuado establecer la SG 34 como mejor punto de corte. En la PE precoz hay evidencia de alteraciones de fallo placentario e isquemia por el alterado remodelado vascular. Sin embargo, resulta desconocido por qué no siempre se asocia CIR, y a su vez por qué, en otros casos, existen también retardos de crecimiento fetal sin ninguna sospecha de PE asociada (47).

Algunos investigadores consideran que el debut precoz de una PE es *per se* un indicador de severidad, por los peores resultados maternos y especialmente neonatales, llegándola a considerar una forma específica de PE. Sin embargo, resulta atrevido afirmarlo, teniendo en cuenta la evidencia de PE severas también en edades gestacionales tardías e incluso en embarazos a término.

Cuando el debut clínico de la PE sucede en edad gestacional superior a 34 semanas, se denomina PE tardía, y aparecen unas características que podrían sugerir encontrarnos ante una entidad diferente. Suele tratarse de PE más leves clínicamente, sin tanto compromiso placentario, pero con más predisposición materna. En cualquier caso, la separación entre PE precoz y tardía, aunque pedagógicamente útil no puede hacernos minusvalorar la relevancia de esta última. No olvidemos que el 20% de los síndromes HELLP y el 55% del total de las eclampsias aparecen en embarazos a término (13).

Típicamente las gestantes con PE tardía suelen tratarse con más frecuencia de gestantes con obesidad o síndrome metabólico, en las que el aspecto constitucional materno parece tener más importancia. De algún modo se hipotetiza que en las fases finales de toda gestación existe un estrés endotelial o liberación de factores antiangiogénicos que no afectarían a una embarazada con sus mecanismos oxidativos indemnes, pero sí lo harían a determinadas gestantes con predisposición constitucional.

La división de la PE en precoz y tardía tiene utilidad clínica, estratifica el riesgo y mejora la comprensión de la fisiopatología de la PE. En la tabla 4 presentamos de manera esquemática las diferencias que recoge la literatura (13)(48)(49)(50)(51).

Tabla 4. Diferencias entre PE precoz y tardía.

	PE precoz (< 34 SG)	PE tardía (>34 SG)
<i>Frecuencia</i>	15 %	85 %
<i>Patogenia</i>	Mala placentación	Disfunción vasculo-endotelial previa
<i>Severidad materna</i>	83 %	30 %
<i>Características maternas</i>	IMC normal /alto	IMC alto
<i>Asociado a CIR</i>	78 %	15 %
<i>Predicción</i>	Alta	Baja
<i>Placenta</i>	Masa ↓	Masa N/↑
<i>Doppler Uterinas</i>	95 %	46 %
<i>Elevación angiogénicos</i>	95 %	50 %
<i>Pronóstico</i>	↑ Morbimortalidad	↓ Morbimortalidad
<i>Recurrencia</i>	Alta	Baja
<i>Morbilidad a largo plazo</i>	X 8	X 1.5-2

1.3.4. Proteinuria significativa.

La proteinuria forma parte desde hace más de un siglo de todas las definiciones de preeclampsia, y de hecho, clásicamente representa la alteración analítica que la diferencia de la hipertensión gestacional. La proteinuria es el hallazgo más frecuentemente asociado a la hipertensión, y por tanto es lógico que el diagnóstico de proteinuria patológica forme parte de los algoritmos diagnósticos de los consultorios de obstetricia. El dintel patológico de proteinuria se encuentra aumentado en la gestación, comparado con los valores considerados normales en una mujer no gestante.

Clásicamente se considera necesario para el diagnóstico de **proteinuria significativa** en el consenso actual (40) la existencia de:

- a) Excreción urinaria > 300 mg en orina de 24 horas.
- b) 2 ó más cruces en dipstick de orina aislada, en dos determinaciones separadas al menos 4 horas
- c) Ratio proteína/creatinina mayor de 300 mg/g en orina aislada.

La proteinuria en un adulto tiene un reconocido valor como factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular y renal, y como predictor de daño en órgano diana (52). Sin embargo, la proteinuria de la gestante con PE tiene una consideración transitoria; se trata de una proteinuria *de novo* y de naturaleza reversible tras la finalización de la gestación y puerperio.

Existen algunas dificultades en la obtención de un diagnóstico de proteinuria significativa, así como en la interpretación clínica. Algunas limitaciones de tipo práctico son las siguientes:

- a) Dificultad práctica para la obtención de orina de 24 horas.
- b) Alteración de la proteinuria por distintas situaciones: reposo en cama, ejercicio físico, estados de ansiedad, variaciones en la excreción de creatinina, utilización de corticoides.
- c) Poca validez real de la medición mediante tiras reactivas por mala correlación con la proteinuria 24 h., por exceso y defecto (53).

- d) Falta de una correlación unívoca entre el índice proteína/creatinina y la proteinuria de 24 horas, pues hay distintos valores referidos, así como alteraciones por leucocituria (que incrementan la proteinuria), o mujeres con excreción de creatinina urinaria anormalmente baja.
- e) Existencia de cuadros de preeclampsia sin una proteinuria significativa.
- f) Existencia de gestantes con proteinuria previa al desarrollo de PE.
- g) Pobre valor pronóstico de la proteinuria para predecir un agravamiento de la PE.

Aunque clásicamente la proteinuria ha sido considerada muy relevante en PE, y permanece en la definición de consenso clásica, hoy en día su aportación se considera más limitada (54). Incluso el *gold-standard* de las 24 horas ofrece algunas dudas metodológicas en relación con las variaciones según la excreción de creatinina y masa muscular de la gestante, lo cual le resta precisión (55).

Además, las tiras reactivas para medir proteinuria tienen poca validez por la elevada tasa de falsos positivos y negativos. Mantienen su utilidad en países en vías de desarrollo. Actualmente hay cierta tendencia en obstetricia a abandonar la proteinuria de 24 h, en favor del ratio proteína/creatinina, que se está consolidando en la clínica como un parámetro suficiente para cuantificar el rango de afectación del riñón como órgano diana de la PE. Por otra parte, una vez realizado el diagnóstico de PE (que clásicamente requería proteinuria patológica) pierde valor el grado de proteinuria como indicador de severidad. Hace años algunas guías clínicas consideraban el dintel de proteinuria de 2 g., otras en 5 g., como marcador de severidad, si bien hoy en día la proteinuria no es útil como monitorización clínica de gravedad en la evolución, ni debe ser un motivo único por el que se finalice una gestación con PE (56). Podemos afirmar que la relevancia clínica de la proteinuria en el manejo de la PE se ha ido depreciando marcadamente en la última década, aunque mantiene una gran inercia histórica.

I.4. FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA.

La fisiopatología de la PE dista mucho de ser comprendida como una simple hipertensión materna. En la PE está presente habitualmente la hipertensión arterial, pero suceden fenómenos específicos más amplios que impiden su explicación con los presupuestos generales de la hipertensión arterial del adulto no gestante.

Existe bastante evidencia de que el problema de la PE tiene lugar mucho antes del debut clínico. La base fisiopatológica comienza con la implantación embrionaria, y aun antes con los condicionantes inmunológicos y genéticos maternos y paternos; también se ha relacionado con una deficiente invasión del trofoblasto en la decidua y miometrio, y con el fallo en el remodelado de las arteriolas espirales maternas. Exponemos todas estas fases (57) a continuación.

Previamente nos referimos a los aspectos genéticos, inmunológicos y de estrés oxidativo

I.4.1. Aspectos inmunológicos, genética y estrés oxidativo.

La PE solamente tiene lugar durante el embarazo, una situación fisiológica donde células alogénicas de dos individuos distintos se ponen en contacto directo; de hecho, sabemos que para la aparición de la PE sólo es necesaria estrictamente la presencia de la placenta y no la del feto, puesto que la enfermedad se ha descrito en casos de mola hidatiforme completa donde el feto no está presente.

El control de la invasión trofoblástica es en gran parte de naturaleza inmunológica, teniendo un papel relevante las células inmunológicas maternas.

Cuando aún no existe el embarazo, paradójicamente ya podríamos hablar de un primer estadio en la fisiopatología de la PE. En la Figura 3 se muestra que el estadio -1 de la fisiopatología de la PE se relaciona con una pobre inmunomodulación a antígenos paternos. Sabemos que el elemento seminal paterno está presente en la patogenia, pues en aquellas situaciones en las que la madre es genéticamente incapaz de reconocer completamente su tejido fetal, la

incidencia de preeclampsia es elevada. Conocemos que en los casos de gestaciones logradas con reproducción asistida mediante donación de ovocitos la incidencia de PE está claramente aumentada (58), debido en parte a que todas las señales fetales inmunológicas son nuevas, y por tanto, no reconocidas.

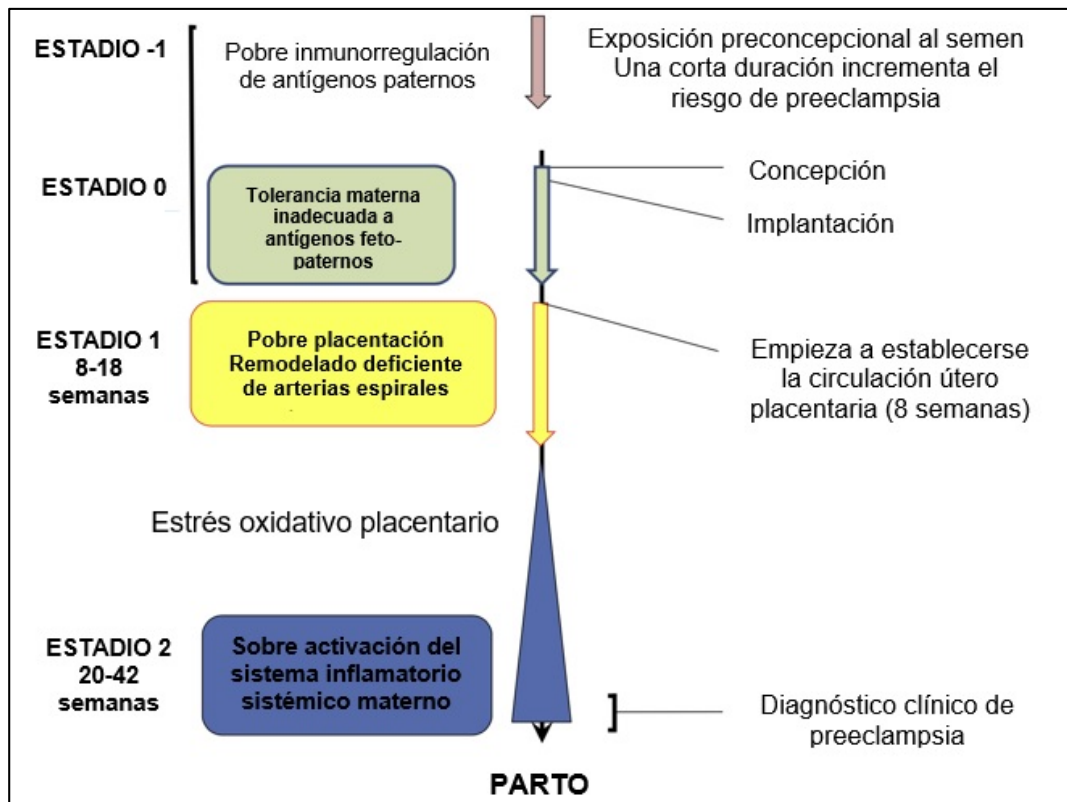


Figura 3. Diferentes estadios evolutivos de la PE. Figura modificada de Redman CWG (57)

Este fenómeno hace plausible explicar el predominio de primigrávidas en la epidemiología de la preeclampsia, así como el factor protector para la PE en las mujeres que han tenido ya un hijo. Esta influencia en estadios tan tempranos de la enfermedad tiene especial relevancia en la primera gestación y si el periodo entre el primer coito y la gestación es escaso (59)(60). El factor protector a su vez se pierde si el nuevo embarazo tiene lugar muchos años después del previo (una década, por ejemplo), o si tiene lugar con una nueva pareja. Sabemos que la incidencia de PE es máxima en el primer mes de cohabitación, y que se reduce a partir del primer año. Los estudios sugieren que el reconocimiento inmunológico de la madre hacia su

tejido fetal puede ser aprendido a lo largo del tiempo. Esta inmunorregulación debida al factor paterno comienza por tanto de manera previa a la concepción por la exposición al espermatozoides y líquido seminal, ya que ambos expresan por completo el HLA paterno y otros antígenos.

Para que pueda tener lugar la implantación, el endometrio se transforma en decidua. Este proceso consiste en la modificación de las células estromales del endometrio, las glándulas uterinas y vasos, así como el aumento en la población de células inmunes. Esta decidualización en la raza humana, a diferencia de otras especies (61), sucede independientemente de que exista ya un blastocisto en la cavidad uterina y comienza al final de la fase secretora del ciclo menstrual, y es mediado por la progesterona y otros agentes capaces de incrementar el AMP cíclico (AMPc).

El embarazo es una paradoja inmunológica donde antígenos fetales codificados por genes polimórficos heredados del padre no provocan respuesta materna inmune. El feto no es rechazado según lo que debería suceder en los principios que rigen los trasplantes de tejidos. Una importante contribución a la tolerancia fetal proviene del antígeno leucocitario humano HLA-G, un tipo de HLA no clásico que muestra limitado polimorfismo y escasa distribución en los tejidos. El HLA-G es principalmente expresado en la placenta y juega distintas funciones durante la gestación, como la migración celular durante el desarrollo placentario, y la literatura lo implica en la PE (62).

La proximidad entre el trofoblasto invasor, por un lado, y los macrófagos y linfocitos *Natural Killer* (NK) maternos por otra, nos muestra la importancia del correcto reconocimiento inmunológico para el desarrollo de una gestación normal (63). Las células NK y los macrófagos intervienen en la patogenia de la PE. En el embarazo normal existe una respuesta inflamatoria de baja intensidad, que sin embargo aumenta intensamente en la PE (64). En caso de no existir una tolerancia satisfactoria inmunológica del feto, las NK deciduales inician la destrucción del citotrofoblasto, por no reconocer el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-G (65)(66).

Se han propuesto distintas hipótesis para explicar la anormal invasión trofoblástica que ocurre en estadios precoces. Parece que hay un defecto en el desarrollo de la tolerancia materna al feto semialogénico.

La deficiente invasión del trofoblasto observada en la PE puede deberse a una alteración del ambiente de inmunotolerancia en la decidua. Se ha descrito una excesiva activación de neutrófilos y monocitos (tanto circulantes como en decidua) en gestantes con PE (67). Estos monocitos sintetizan una mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias (IL-1b, IL-6, and IL-8). Por otro lado, se ha visto que los linfocitos CD4 y CD8 junto con las células NK responden de manera diferente en mujeres con PE comparándolo con gestaciones normales, comportándose de una manera similar a mujeres no embarazadas, sin las características de inmunotolerancia y antiinflamatorias observadas en la gestación normal (68).

Es asimismo importante señalar otro aspecto inmune como es el balance entre linfocitos Th1 y Th2. La decidualización también se caracteriza por una disminución de los *linfocitos T helper 1* (Th1) y un incremento de los *linfocitos T helper 2* (Th2), fenómenos mediados por progesterona y citoquinas. Se piensa que las citoquinas Th2 protegen al feto y trofoblasto inhibiendo la citotoxicidad celular de las células NK y su proliferación así como suprimiendo la activación de las células T citotóxicas (69).

La gestación normal puede ser considerada como un estado inmunológico tipo Th2, que favorece un ambiente inmunotolerante y previene el rechazo del feto. (70). La reacción inmune tipo 2 (Th2) hacia los antígenos paternos, inhibiría la respuesta tipo 1 (Th1) que se asocia al rechazo placentario. En los casos de PE se asocia a un estado proinflamatorio con predominio Th1, y a un incremento de citoquinas plasmáticas proinflamatorias a lo largo de los tres trimestres de la gestación. El desequilibrio linfocitario observado en la PE consiste en un aumento en la ratio linfocitos T helper tipo 1/ tipo 2 con hiperrespuesta de los Th1, en vez de realizarse la diferenciación hacia Th2 del embarazo normal. Esta alteración de la relación Th1/Th2 explica, aunque sea de manera incompleta, las diferencias entre embarazos normales y con PE (71) . En este sentido, se ha referido el posible papel

inmunomodulador de las células madre mesenquimales sobre la inmunidad en la PE. La gestación normal es considerada como un estado Th2, mientras que en la PE existe un predominio Th1 (Figura 4).

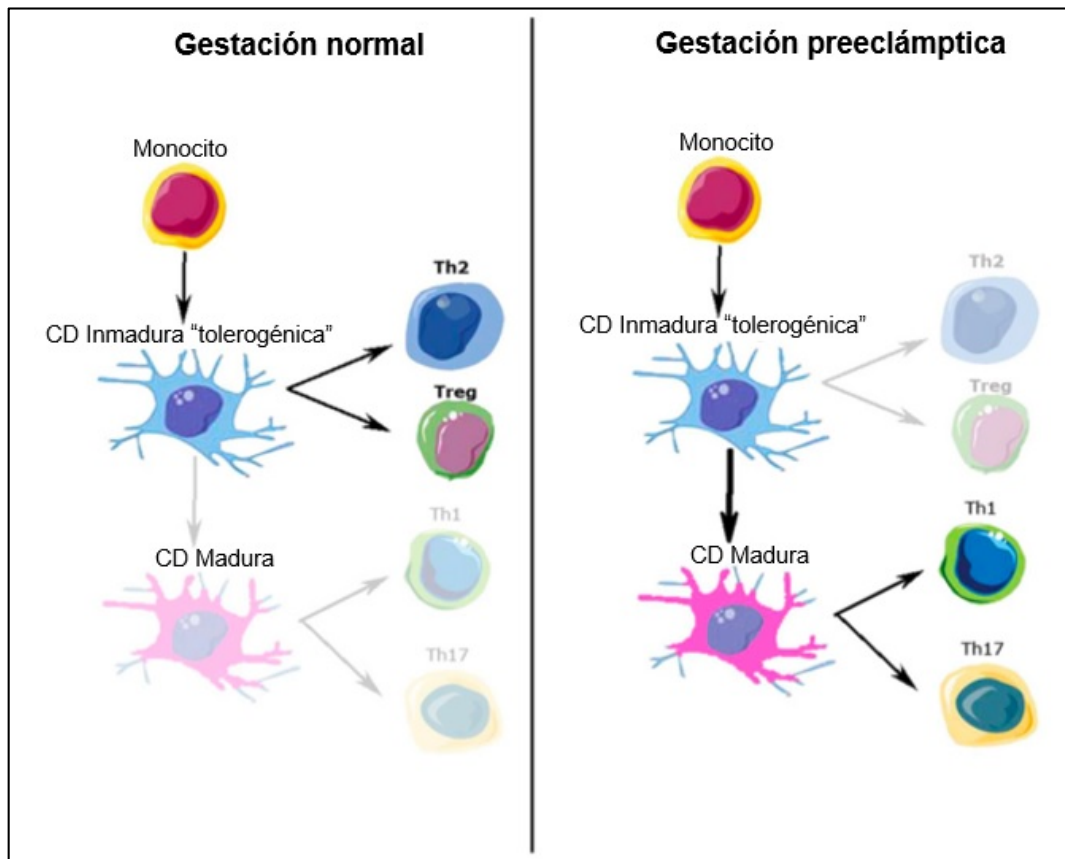


Figura 4. Diferencia entre el estado Th2 de la gestación normal frente al predominio Th1 de la PE. Modificada de Perez-Sepulveda A. y cols. (70).

Por otro lado, en la gestación normal existe una inmunotolerancia en la que los linfocitos Th2 proliferan especialmente, favoreciendo una inmunosupresión relativa. Sin embargo, en la PE la actividad de esta subpoblación linfocitaria está disminuida a favor de las subpoblaciones Th1 y Th17, que intervienen en la activación de factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta) e interferón gamma (IF-gamma).

En situación de gestación normal, el citotrofoblasto no expresa los HLA de clase I (HLA-A y HLA-B), pero sí expresa otros como el HLA-E y HLA-G. La expresión de este último tiene propiedades especiales que hacen proteger al citotrofoblasto, inactivando la citotoxicidad de las células NK.

Lo relevante en la gestante con PE es que la expresión de HLA-G está disminuida, y la relación Th1/Th2 aumenta; todo ello produce una activación de las células NK y macrófagos deciduales con secreción de citoquinas, y subsiguientes lesiones inflamatorias propias de aterosclerosis vascular (72). El proceso se basa en las muy peculiares NK deciduales que tienen la capacidad de secretar citoquinas para modificar el fenotipo Th1 a Th2.

Los avances de los últimos años han demostrado que el resultado del embarazo depende mucho de la interacción entre la decidua y el trofoblasto. La correcta diferenciación del sincitiotrofoblasto posibilita la invasión de las arterias espirales maternas para una óptima nutrición y oxigenación fetal (Figura 5). El trofoblasto extraveloso (TEV) tiene un componente proliferativo y otro componente invasivo. El TEV invasivo que invade la decidua se llama TEV intersticial, mientras que el TEV que invade y remodela las arterias espirales se llama TEV endovascular.

Además, aunque en la gestación normal existe un débil estado inflamatorio, la exacerbación de esa inflamación podría llevar a la pérdida del producto de la concepción. Un balance fino entre radicales libres y antioxidantes es necesario para el normal desarrollo gestacional, ya que niveles bajos de radicales libres son útiles para el embrión, mientras que niveles elevados son una amenaza para los tejidos fetales y para el desarrollo placentario normal.

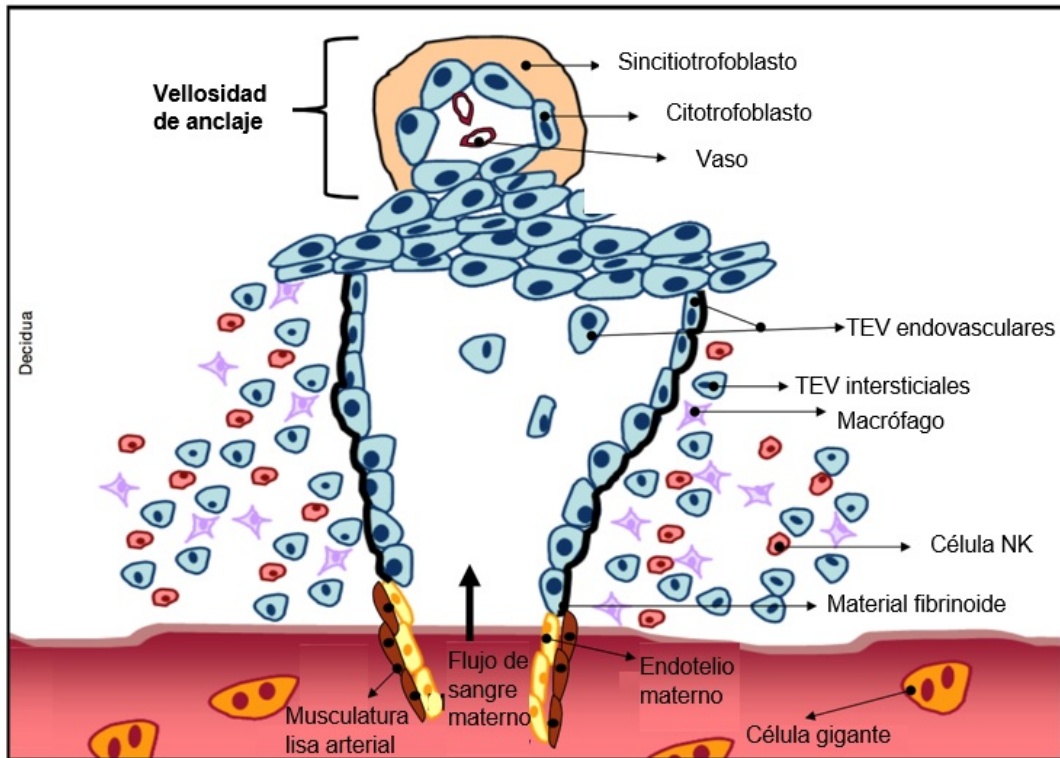


Figura 5. Remodelado de las arterias espirales por la acción combinada del citotrofoblasto intersticial y endovascular. Adaptada de Lunghi L. y cols (72).

La gestante reacciona siempre con una actividad inflamatoria aumentada de una manera muy marcada en la PE. Estudios *in vitro* con células de sangre periférica, utilizando una estimulación con una solución de lipopolisacáridos, mostraban un aumento de citoquinas conforme avanzaba el embarazo en gestantes normales, pero de manera más acusada en casos de PE. Este aumento en la capacidad de respuesta inflamatoria podría ser un mecanismo que explicase esas PE tardías en ausencia de patología placentaria evidente (73). De igual modo, esta susceptibilidad aumentada a la inflamación podría sugerir la asociación con otros factores relacionados con la PE como la obesidad, dado que el tejido adiposo es una conocida fuente de citoquinas inflamatorias (74).

El estrés oxidativo representa un desequilibrio entre los prooxidantes y la capacidad antioxidante. Las Especies Reactivas del Oxígeno (ERO) incluyen

peróxidos, iones libres de oxígeno y radicales libres. La PE es una situación de estrés oxidativo por la excesiva formación de radicales libres y la inadecuada capacidad antioxidante (75). La reducida perfusión de la placenta con PE y la hipoxia resultante que aparece de manera intermitente está detrás de la síntesis de radicales libres placentarios (76); de hecho, el incremento de ERO es más acusado en los casos de afectación mayor de las arterias espirales, dando lugar a una activación de distintas sustancias, citoquinas, prostaglandinas y factores angiogénicos (77). Se atribuye el aumento de ERO en la PE al incremento de la función mitocondrial placentaria (78).

I.4.2. Deficiente remodelado vascular e invasión trofoblástica. Isquemia placentaria.

La comprensión de la manera de enfermar de la gestante que desarrolla PE se expresa desde hace bastantes años como la visión de un trastorno en dos fases, en el llamado *two-stage disease*: Estadio I, con isquemia placentaria por una anormal angiogénesis, y Estadio II, con la respuesta sistémica materna (79). Este modelo que básicamente continúa vigente ha sido incluso subdividido por Redman hasta considerar a la PE como un proceso de seis fases (57)(80), que resumimos seguidamente:

- a) Fase 1: La ausencia de tolerancia inmunológica al semen paterno, resultante de un corto intervalo entre el primer coito y la concepción incrementa el riesgo de pobre placentación y PE. Esto se presupone que afecta a la salud y crecimiento del embrión inmediatamente después de la implantación, si bien existe poca evidencia al respecto.
- b) Fase 2: La placentación comienza después de la semana 8, cuando la circulación útero-placentaria, que previamente ha sido sellada por los tapones trofoblásticos en las arterias espirales, comienzan a abrirse. El defecto de placentación puede surgir de una apertura y perfusión prematuras del espacio intervelloso con sangre oxigenada antes de que la placenta esté equipada para hacer frente al estrés oxidativo que representa.
- c) Fase 3: La placentación se extiende hasta la semana 10, y cuando es defectuosa, constituye la tercera fase de la PE. Las siguientes tres fases de Redman suceden en la segunda mitad del embarazo.

- d) Fase 4: Asociada con el exceso o deficiente presencia de factores derivados de la placenta en sangre materna, secundarios al daño placentario, antes de que aparezcan signos clínicos.
- e) Fase 5: Comienza en el momento en el que se realiza el diagnóstico de PE.
- f) Fase 6: Afecta a menos de la mitad de las gestantes con PE. Representa la superposición de una nueva y secundaria lesión en las arterias espirales denominada aterosclerosis aguda, que guarda similitudes con la lesión aterosclerótica propia de los adultos no gestantes.

La isquemia placentaria pues se encuentra en la fase inicial preclínica de la patogenia de la PE. Ello es posible por la alteración de un fenómeno conocido como remodelado vascular, que explicamos seguidamente (81).

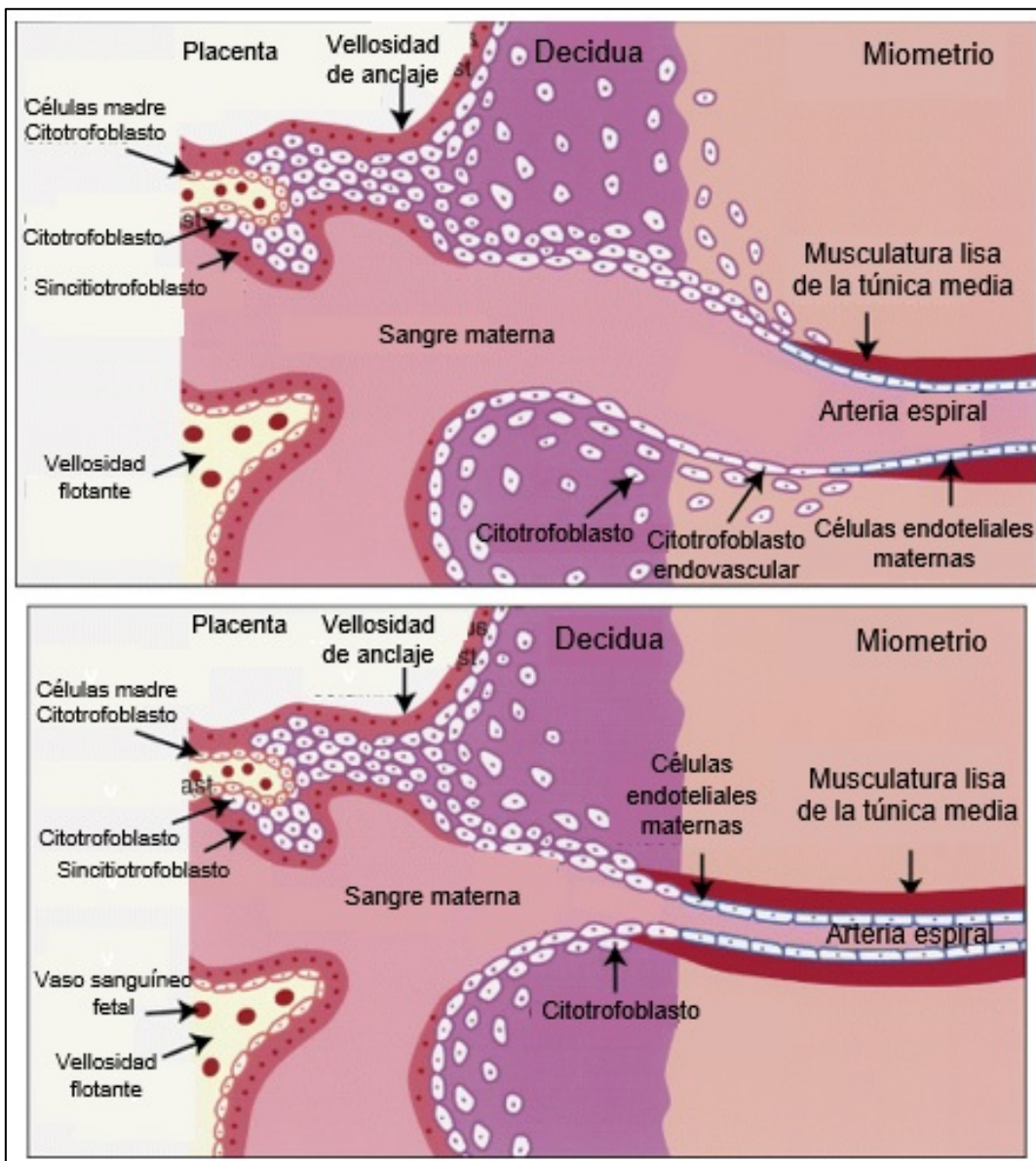


Figura 6. Remodelado y vasoconstricción de las arterias espirales en la PE. Adaptado de Powe CE et al (81).

La placenta recibe sangre materna desde el territorio de ambas ramas uterinas, que tras subdividirse hasta arterias arcuatas, llega por las arterias helicoidales o espirales a irrigar las capas superficiales del endometrio. Este fenómeno de modificación microvascular que sucede fisiológicamente en las primeras semanas de la gestación es sumamente importante, pues en las arterias espirales uterinas se prepara a la placenta como gran órgano de intercambio

gaseoso y nutricional desde el territorio materno al feto en crecimiento. Las células del trofoblasto extraveloso proliferan desde las vellosidades coriales e intervienen en el endometrio decidualizado por dos caminos: invadiendo la decidua y su miometrio, e invadiendo la luz de las arterias espirales. El endotelio, así como el músculo liso vascular y la lámina elástica, son destruidos y sustituidos por fibrina, modificando la biofísica de la resistencia de esos vasos sanguíneos.

Por tanto, este remodelado vascular e invasión trofoblástica son necesarios para la transformación de las arterias musculares espirales en unos vasos con pared de baja resistencia y lograr una gestación exitosa (82), implicando tanto a células derivadas del feto (trofoblasto) como a células maternas (células vasculares de arterias espirales y de pared uterina). La perfusión materna placentaria tiene lugar a través de 30 a 60 arterias espirales (83). Durante la placentación inicial el citotrofoblasto invade las arterias uterinas deciduales y miometriales con las consiguientes consecuencias reológicas y de flujo sanguíneo para la placenta (Figura 7).

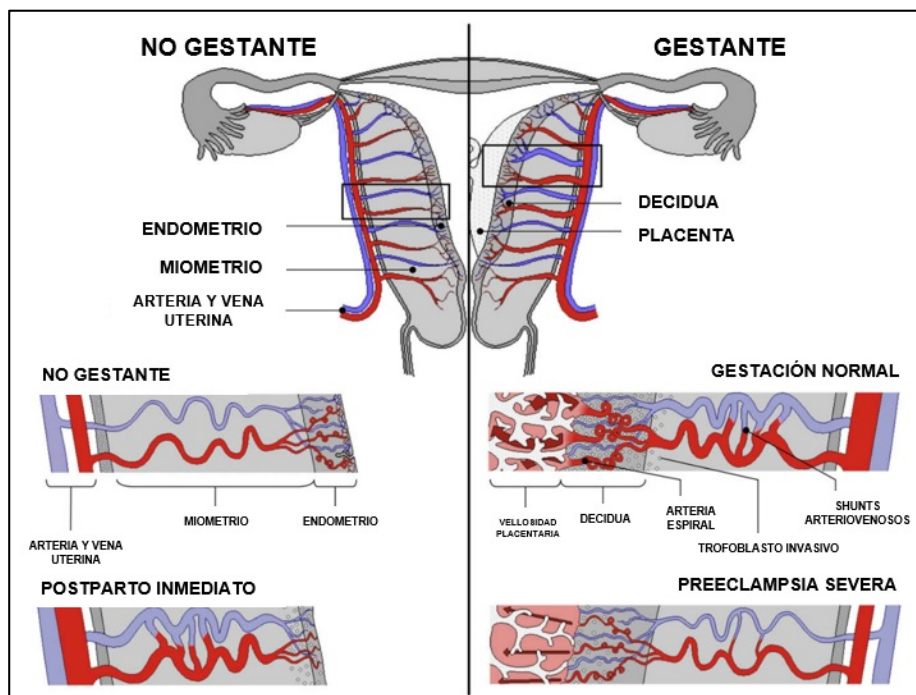


Figura 7. Consecuencias fisiológicas y reológicas de la modificación de las arterias espirales maternas para adaptarse al flujo uteroplacentario del embarazo. Modificada de: Burton y cols.(83).

Desconocemos todavía todas las vías que llevan a esta anormal placentación, pero sabemos que este estadio I sucede tempranamente en la primera y segunda oleadas trofoblásticas. La *primera oleada trofoblástica* se inicia entre las semanas 6-8 antes de la semana 12 de gestación, por medio de la oclusión de las arterias espirales por un taponamiento sobre los segmentos distales de las citadas arterias, dificultando el flujo de sangre materna al espacio intervelloso. En las semanas 10-12 se quiebran los taponamientos, lo cual permite una circulación de sangre materna al espacio intervelloso con mayor facilidad(84).

Existe una *segunda oleada trofoblástica* a partir de la semana 16 y termina alrededor de la semana 20 de gestación, al llevarse a cabo una invasión endovascular de las arterias espirales hacia el tercio interno miometrial, de tal modo que las arterias espirales se transforman en arterias uteroplacentarias y, al revestirse por células citotrofoblásticas, son transformadas en vasos de mayor calibre y menor resistencia, necesarios para el elevado futuro estado anabólico y de crecimiento fetal.

Las primeras referencias de la literatura a este Estadio I de la PE son de hace cuatro décadas (85). En el normal desarrollo placentario las arterias espirales maternas pasan debido al citotrofoblasto invasivo fetal a ser transformadas en vasos de alta capacitancia, con un calibre cinco veces mayor. Durante el proceso de invasión vascular el citotrofoblasto (CTB) varía desde un fenotipo epitelial a un fenotipo endotelial, en un proceso denominado pseudovasculogénesis. En la PE, el CTB fracasa en su misión de adoptar un fenotipo endotelial, y en cambio, la invasión de las arterias espirales es poco profunda, permaneciendo como vasos de poco calibre y mayor resistencia (86). Sabemos que en la PE existe un defecto en la invasión trofoblástica de los segmentos miometriales de las arterias espirales, generando un aumento de las resistencias vasculares y consecuentemente una isquemia, con su correspondiente insuficiencia placentaria. El estudio anatomopatológico de estas placentas asimismo muestra infartos placentarios, secundarios a la isquemia y oclusión de las arterias espirales.

A pesar de estos hechos, la isquemia placentaria no explica todas las PE, y en otras ocasiones, este mecanismo puede estar presente en la patogenia de retrasos de crecimiento intrauterino, a veces aislados, sin PE acompañante.

En la PE, el remodelado vascular fisiológico, solamente tiene lugar de manera muy deficiente y parcial, limitándose a la decidua proximal, pero sin afectar a los segmentos miométriales de las arterias espirales, persistiendo una *circulación uteroplacentaria de alta resistencia*. Existen varias teorías, ninguna satisfactoria por completo, que explican los motivos por los que se produce esta alteración del remodelado: defecto de decidualización, alteración en la disolución de los taponamientos, defecto de maduración del citotrofoblasto, que se ve incapacitado para adoptar un fenotipo endotelial, etc.

De este modo, las arterias espirales continúan siendo musculares, y por tanto responden con vasoconstricción a los agentes presores, lo cual explicaría la disminución del flujo útero-placentario y la isquemia que va a conducir en la siguiente fase a toda la clínica multisistémica de la PE. El fenómeno fisiopatológico final es una vasoconstricción e isquemia placentaria de grado variable, que ha sucedido semanas antes de la aparición de la PE en una gestante aún asintomática.

I.4.3. Síndrome materno. Desequilibrio angiogénico y respuesta sistémica.

Dentro de este modelo bifásico general de explicación de la fisiopatología de la PE, la segunda fase corresponde a la denominada *Respuesta multisistémica materna*. La respuesta materna está originada por la secreción de factores solubles por la placenta isquémica durante la segunda mitad de la gestación, que a su vez producen una disfunción endotelial sistémica y el síndrome clínico materno de la preeclampsia.

La aparición de un estado antiangiogénico es un mecanismo fundamental que vincula la placenta, con el daño del endotelio vascular materno en los órganos diana. La disminución de la perfusión del trofoblasto provoca isquemia placentaria y liberación de factores antiangiogénicos, y disminución de sustancias angiogénicas.

En 1989 Roberts y Taylor aventuraron la hipótesis de que la PE resultaba de la liberación de factores circulantes por la placenta dando lugar a una disfunción endotelial generalizada materna (87).

Los factores vasculares de crecimiento endotelial son glicoproteínas relacionadas con la *vasculogénesis*, -proceso por el que nuevos vasos se forman en la vida embrionaria y fetal-, y con la *angiogénesis* o formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de pequeñas ramificaciones vasculares.

Dentro de la consideración de la PE motivada como la aparición de un desequilibrio angiogénico de consecuencias sistémicas maternas abordamos los distintos factores implicados.

I.4.3.1. Factores proangiogénicos: Factor de crecimiento vascular endotelial VEGF y Factor de crecimiento placentario (PIGF).

En los humanos y otros mamíferos existen factores de crecimiento vascular como el VEGF, (*Vascular Endothelial Growth Factor*) y el PIGF (*Placental Growth Factor*) entre otros. El VEGF es un factor que promueve la proliferación y mantenimiento de las células endoteliales, y también induce permeabilidad vascular (88), favoreciendo la vasodilatación mediada por óxido nítrico. Las funciones angiogénicas del VEGF se realizan mediante la unión a receptores de membrana específicos, bien el receptor VEGF tipo 1, tirosín quinasa tipo 1 (Flt-1) o el receptor de VEGF tipo 2, llamado receptor con dominio inserto-quinasa (KDR).

El PIGF es un homólogo del VEGF liberado por la placenta, que también tiene actividad angiogénica, y que tiene elevada analogía con el VEGF, pues comparte un 53 % de su estructura bioquímica. Durante el embarazo la placenta libera grandes cantidades de PLGF a la circulación materna, aumentando a lo largo del embarazo, con un pico en las semanas 29-32, para disminuir algo posteriormente. Su función angiogénica la ejerce de manera directa por unión al receptor Flt-1 de las células endoteliales, así como indirectamente mediante inducción de la secreción por parte de los monocitos de VEGF (89).

I.4.3.2. Factores antiangiogénicos: sFlt-1 y sEng.

La forma soluble de la tirosín quinasa-1 similar al fms (sFlt-1), también conocida como sVEGFR1, es una proteína antiangiogénica y representa una forma soluble del receptor VEGF/PlGF. Inicialmente fue identificada como un producto de cultivo de células endoteliales humanas, y posteriormente se demostró su producción placentaria y liberación al torrente circulatorio materno (90). El sFlt-1 es un potente inhibidor de la actividad del VEGF y PlGF, impidiendo la correcta formación endotelial, y bloqueando el efecto vasodilatador de éstas. Precisamente la publicación pionera de 2003 de Maynard y Karumanchi identificó una vinculación del incremento de sFlt-1 en placentas afectadas por preeclampsia (30). El sFlt-1 está presente en concentraciones relativamente altas en el suero de las gestantes normales a término, pero disminuye bruscamente hasta niveles de no gestantes las 48 horas del parto (91).

La endoglina soluble (sEng) es otra proteína antiangiogénica que interviene en la patogenia de la PE, especialmente implicada en la afectación cerebral y hepática. La endoglina (Eng) es un receptor de superficie celular para el *Transforming Growth Factor* (TGF-beta1 y TGF-beta3). La sEng actúa concomitantemente con la sFlt-1 en la disfunción endotelial, y su elevación está también particularmente asociada a las manifestaciones hematológicas de la PE y el HELLP (92).

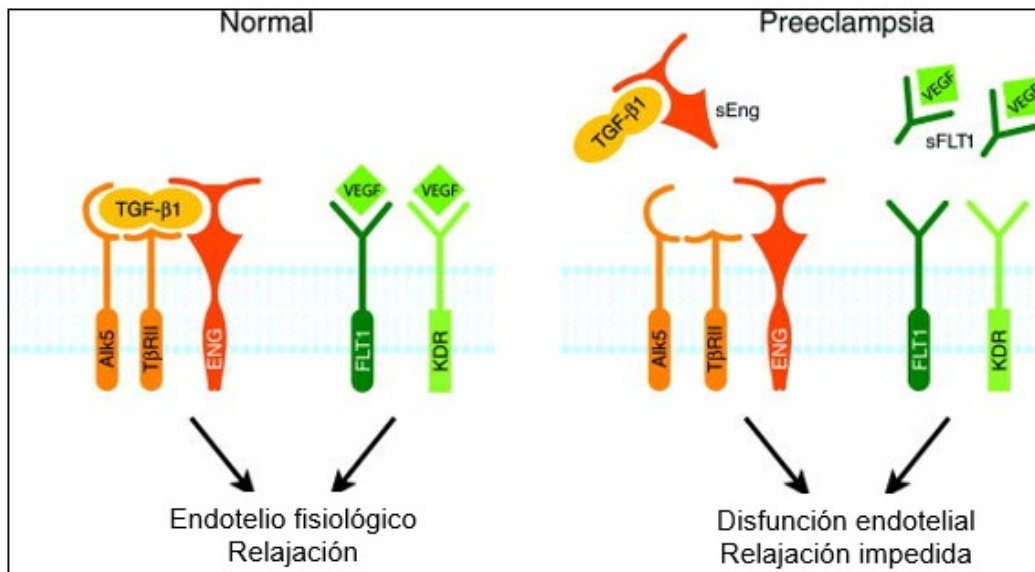


Figura 8. La sFlt1 y la Endoglina soluble (sEng) causan disfunción endotelial al antagonizar el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Modificada de Powe CE v cols. (86)

La sFlt1 y la sEng producen disfunción endotelial al antagonizar el VEGF y modificar la señal del TGF-beta1 (Figura 8). La evidencia de que tanto el VEGF como la TGF-beta1 son necesarias para mantener un correcto y sano endotelio renal o placentario, es creciente. En la gestación normal el equilibrio homeostático vascular se mantiene con niveles fisiológicos de VEGF y señal TGF-beta1 en los vasos. En la PE, sin embargo, la excesiva secreción de sFlt1 y sEng inhiben respectivamente a los mencionados VEGF y señal TGF-beta1, dando lugar a la liberación de proteínas procoagulantes y a la disminución de producción de óxido nítrico. La sFlt-1 reduce pues la biodisponibilidad vascular del VEGF y PlGF (93). La sEng se ha asociado algo más a la afectación hepática y cerebral de la PE y también se ha relacionado con el síndrome de HELLP. Los factores angiogénicos relevantes conocidos PlGF y el VEGF, son por tanto contrarrestados por los antiangiogénicos.

En la patogénesis de la PE, por tanto, aunque el origen está en la placenta, el órgano diana es el endotelio vascular materno (94). Aparece asociado un daño vascular sistémico materno relacionado con la afectación de los endotelios fenestrados presentes en riñón, hígado y cerebro. Los factores liberados desde la placenta hipóxica dan lugar a una lesión endotelial vascular materna, afectando a los órganos diana renal, hepático, neurológico y hematológico.

Posteriormente, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo, la liberación de citoquinas y la respuesta inflamatoria intravascular generan un aumento de la permeabilidad endotelial celular, fenómenos de peroxidación lipídica, activación plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación, exceso en la formación de trombina, con el secundario cambio vasoactivo desde la vasodilatación hacia la vasoconstricción.

En situaciones de hipoxia placentaria existe un predominio del tromboxano A2 frente a la prostaciclina por la activación de la ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2); todo ello genera una disminución del flujo útero-placentario. Asimismo, en la PE aumenta la susceptibilidad frente a la angiotensina-II, habitualmente más refractaria en el embarazo.

Además, existe en la PE un desequilibrio hacia el estrés oxidativo que implica mucho a la peroxidación de lípidos. En la gestación normal están aumentadas las

lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL); sin embargo, en las gestaciones de gestantes dislipémicas se aprecian más triglicéridos y ácidos grasos libres. El mecanismo de acción oxidativo de la PE encuentra similitudes con la aterosclerosis. Y en los últimos años se ha postulado una alteración en los niveles de ácidos omega-6 y omega-3, con aumento de su ratio, así como aumento de malondialdehído como muestra del incremento del estrés oxidativo (95).

La placenta dañada por la hipoxia envía señales a la circulación materna, lo cual activa la respuesta inflamatoria sistémica y daña los endotelios vasculares, con la clínica correspondiente. Toda esta constelación de fenómenos genéticos, de predisposición constitucional, inmunológicos, vasculares, hipóxicos, de permeabilidad capilar, y de activación de fenómenos inflamatorios puede además provocar un síndrome materno de intensidad variable en los sistemas cardiopulmonar, renal, hepático, hematológico o nervioso (96).

I.4.4. Teoría unificada de la fisiopatología de la preeclampsia.

Concluyendo la explicación fisiopatológica de la PE, hoy en día se acepta como modelo más aceptado un modelo básicamente bifásico. Debemos entender la PE como una entidad compleja en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos, predisposición materna con menor umbral a la enfermedad, desajuste útero-placentario, isquemia placentaria y activación de células endoteliales en órganos diana.

La PE comienza primariamente por una inadecuada placentación (en la PE precoz) que da lugar a un disminuido umbral materno o excesiva placentación fisiológica (PE tardía o de causa materna). Algunos aspectos de la fisiopatología de la PE se comparten con el CIR. La activación del endotelio es de afectación variable y multisistémica, existiendo muchos órganos con vulnerabilidad, por lo que la gravedad clínica se correlaciona con el número y grado de órganos o sistemas afectados. En la figura 9 se muestra la conjunción de los distintos actores implicados en los orígenes y consecuencias clínicas de la PE según el grupo de trabajo canadiense, también publicado por la ISSHP (40).

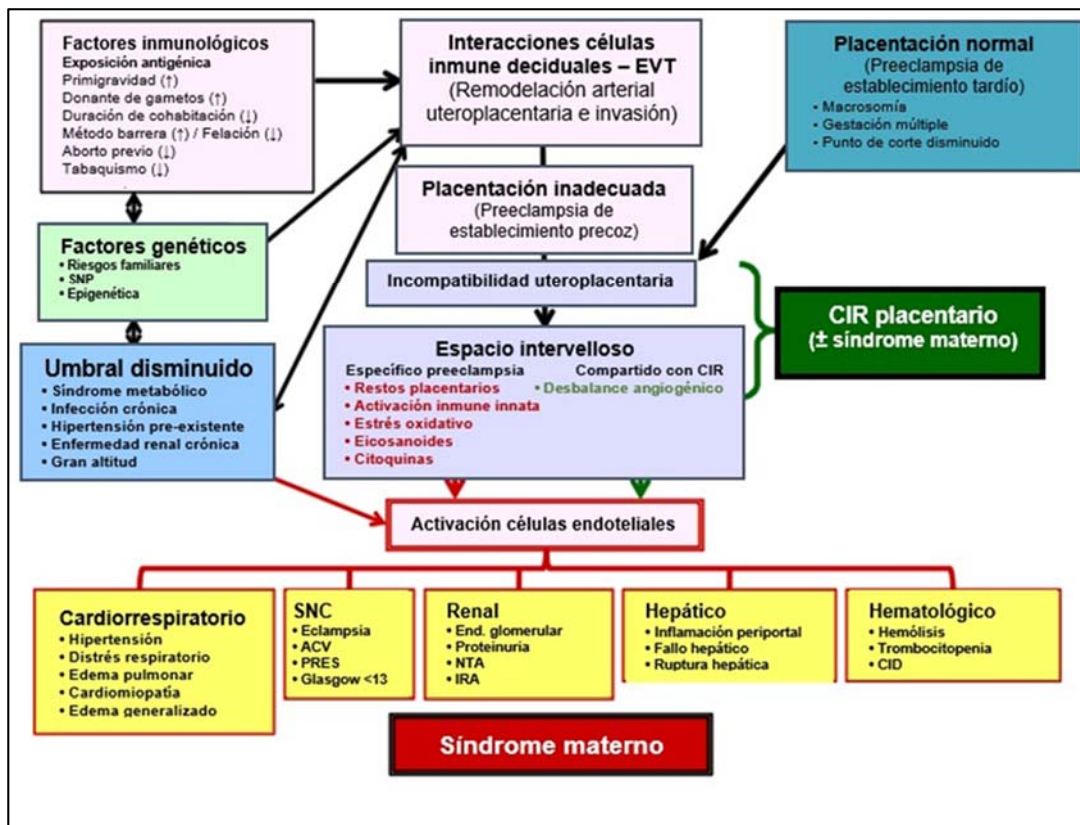


Figura 9. Los orígenes y las consecuencias de la preeclampsia. Modificada de de Magee LA et al. (40).

Durante la primera mitad de la gestación, casi hasta el final del segundo trimestre, confluyen las susceptibilidades individuales de tipo genético, inmunológico, parentales, y de estrés oxidativo, que impiden la correcta invasión en dos oleadas del citotrofoblasto que modifica la estructura anatómica vascular decidual (primera oleada, en semana 12) y del tercio interno miometrial (segunda oleada, en semana 20). En vez de producirse una marcada dilatación de las arterias espirales, que reduzca su resistencia vascular con aumento el flujo placentario, las arterias espirales continúan conservando su músculo liso y lámina elástica, permaneciendo con alta impedancia y estrechez de calibre.

En la segunda fase, desde final del segundo trimestre del embarazo, el sincitiotrofoblasto isquémico de la placenta libera al torrente circulatorio materno factores proinflamatorios y antiangiogénicos, sFtl-1 y sEng. Además, y concomitantemente, la placenta produce menos factores angiogénicos PlGF y VEGF. El franco desequilibrio angiogénico da lugar a una disfunción endotelial sistémica, con vasoespasmo e hipertensión, y daño en los endotelios fenestrados renal, cerebral y hepático.

Además, la inflamación incrementada por el estrés oxidativo puede generar otros cambios, como resistencia a la insulina, y en algunos casos aparecen fenómenos de aterosclerosis aguda, consistente en el depósito subendotelial de células espumosas con lípidos, macrófagos y necrosis fibrinoide; esta aterosclerosis disminuye la hipoperfusión y favorece la trombosis de arterias espirales generando infartos de determinadas áreas placentarias.

La teoría unificada intenta explicar también algunas incógnitas y por qué no siempre apreciamos las mismas formas clínicas de PE, o la existencia de retardos de crecimiento fetal sin PE acompañante, y viceversa, PE -especialmente tardías-, sin CIR asociado. Staff y Redman (97) han presentado un interesante modelo con las vías compartidas entre la PE y el CIR, combinando la existencia de placentación normal o anormal, con la presencia o ausencia de estrés oxidativo así como la de disfunción endotelial materna con un resultado de tres modelos clínicos de enfermedad: Una PE de causa materna, debut tardío y sin CIR añadido, otra PE de causa placentaria y debut precoz, con CIR asociado, y finalmente el CIR sin PE asociada (Figura 10).

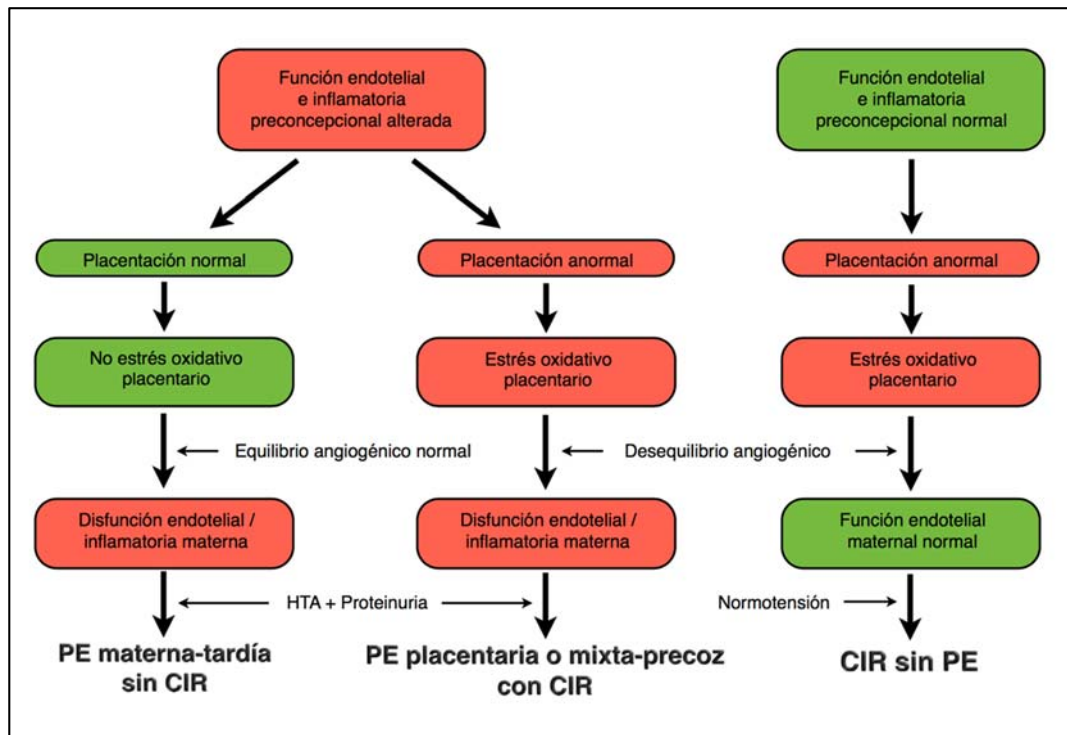


Figura 10. Los diversos tipos de preeclampsia según la vía fisiopatológica afectada. Modificado de Staff AC, et al. (97)

I.5. FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

Las guías internacionales como la NICE (98) recomiendan la identificación de los factores clínicos de PE al inicio de la gestación para ajustar de mejor manera el seguimiento, siendo más intensivo el control obstétrico en los casos de riesgo elevado. Aunque actualmente los modelos predictivos combinan distintas variables, una evaluación detallada de las condiciones personales y antecedentes médicos de la gestante permitiría ya clasificarla como de potencial riesgo de PE. Los datos epidemiológicos observados como factores de riesgo que se asocian a la aparición de PE se resumen en la tabla 5 (99). Muchos de los factores de riesgo de PE se comprenden en un contexto de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y así por tanto son modificables. Asimismo, sabemos que muchas mujeres con riesgo elevado de PE no desarrollarán la enfermedad, mientras que otras consideradas *a priori* de bajo riesgo, debutarán aun habiendo sido consideradas de bajo riesgo al inicio del embarazo.

Tabla 5. Factores de riesgo de preeclampsia

FACTOR DE RIESGO	RIESGO RELATIVO (95% CI)
Síndrome antifosfolípido	9.72 (4.34 – 21.75)
Historia previa de PE	7.19 (5.85 – 8.83)
Diabetes insulín-dependiente	3.56 (2.54 -4.99)
Gestación múltiple	2.93 (2.04-4.21)
Nuliparidad	2.91 (1.28-6.61)
Historia familiar de preeclampsia	2.90 (1.70-4.93)
Obesidad	2.47 (1.66-3.67)
Edad mayor de 40 años	1.96 (1.34-2.87)
HTA preexistente	1.38 (1.01 – 1.87)

Enumeramos seguidamente los siguientes factores de riesgo de PE:

1. Enfermedades autoinmunes: El síndrome antifosfolípido (100), así como el lupus eritematosos sistémico (101), representan posiblemente las entidades predisponentes más potentes en el incremento del riesgo de PE.
2. Historia previa de PE: La existencia de PE previa se asocia a tasas de recurrencia entre el 11 y el 65 %. La edad gestacional de debut de la PE previa resulta ser muy relevante, pues se correlaciona de manera inversa con el riesgo de recurrencia (95); cuanto más precoz tuviera lugar el debut preecláptico previo, mayor predisposición para reproducirse una PE en una siguiente gestación (102) (103). Las gestantes con PE precoz y debut en el segundo trimestre están pues particularmente señaladas como de riesgo.

3. Diabetes insulín-dependiente: La existencia de diabetes mellitus pregestacional, tanto tipo 1 como tipo 2 eleva el riesgo de padecer PE; asimismo, está descrita concomitancia entre la diabetes gestacional y los estados hipertensivos del embarazo (104).
4. Gestación múltiple: La gestación gemelar, y más aún la triple presentan mayor incidencia de PE (105).
5. Nuliparidad: Es conocido el mayor riesgo de padecer PE en las gestantes con su primera gestación, que puede ser referido como tres veces más elevado comparado con las múltiparas.
6. Historia familiar de PE: La presencia de PE en un familiar de primer grado incrementa entre dos y cuatro veces el riesgo de preeclampsia (106).
7. Obesidad: Existe alguna variabilidad en el riesgo relativo, pero todos los estudios muestran que la obesidad es un factor de riesgo franco para el desarrollo de PE (107)(108). De hecho, Paré y cols, en una publicación reciente con cohorte prospectiva multicéntrica, muestra que el sobrepeso y la obesidad resultan ser en nuestras sociedades contemporáneas el único factor modificable para PE, y que se está incrementando en los últimos años (109)(110).
8. Edad mayor de 40 años: La literatura muestra incremento del riesgo de PE desde la mitad de la tercera década de la vida, y especialmente en las gestaciones en madres con más de cuarenta años (111)(112).
9. HTA preexistente: La condición de hipertensión previa es conocida como factor de riesgo de PE, en este caso llamada PE sobreimpuesta al coexistir el síntoma hipertensivo previamente (113)(114).
10. Etnia afroamericana: Es conocido que las gestantes de etnia afroamericana tienen incrementado el riesgo de PE comparándolo con la raza caucásica (115).
11. Nueva paternidad o gestación previa hace más de 10 años: El factor masculino se ha descrito como factor de riesgo de PE, en especial vinculado con la llamada 'primipaternidad', que agruparía tanto a primigrávidas como múltiparas con nueva pareja, gestaciones con intervalo genésico mayor de diez años, y mujeres gestantes no expuestas previamente al esperma de su pareja (116).

12. Enfermedad renal crónica: La patología renal previa a la gestación es considerada un relevante factor de riesgo de PE, y especialmente en relación con el grado de afectación de enfermedad renal crónica (117).
13. Gestación mediante Técnicas de Reproducción Asistida (TRA): Las gestaciones obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida, especialmente la fecundación *in vitro* presentan un mayor riesgo de PE (118); un grupo de gestantes con riesgo adicional son las realizadas con donación de ovocitos (119).

I.6. COMPLICACIONES, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA.

I.6.1. Limitaciones para el control médico de la PE.

La PE es un trastorno multisistémico complejo que presenta una serie de limitaciones actuales en distintos ámbitos tal y como han afirmado Herráiz y cols (120):

- a) Limitación en la predicción: No hay unanimidad en los métodos fiables para el cribado adecuado de la PE.
- b) Limitación en la definición: Existen limitaciones en los criterios clásicos. Las gestantes que tienen HTA y/o proteinuria previamente, en las que aparece una PE injertada no pueden ser diagnosticadas con certeza. Además, existen diagnósticos tardíos en los que la HTA y la proteinuria pueden ir precedidos de otras complicaciones.
- c) Limitación en el seguimiento: Los casos precoces de PE presentan un dilema clínico, puesto que la terminación de la gestación perjudica el pronóstico fetal, y la continuación del embarazo implica riesgos para la salud materna.
- d) Limitación en el tratamiento y prevención: El único tratamiento efectivo hasta la fecha para evitar el progreso natural de la preeclampsia es la finalización de la gestación. Por tanto, el parto con el alumbramiento placentario posterior representa el tratamiento más eficaz. Las terapéuticas preventivas (folatos, antioxidantes como vitaminas C y E) no han proporcionado los resultados deseados; tan solo la aspirina y el calcio han mostrado reducción de PE en algunas gestantes de alto riesgo

1.6.2. Complicaciones maternas de la preeclampsia.

Las complicaciones maternas de la PE representan la expresión clínica de los eventos expresados en los criterios de PE severa (15)(31)(36). Ya hemos referido que la PE es todavía una causa de mortalidad materna, y uno de los principales motivos de ingreso en Unidades de Vigilancia Intensiva durante el embarazo y asimismo en el puerperio inmediato y de los primeros días. En relación a los órganos diana típicamente más afectados por los casos de PE grave, las complicaciones más frecuentes son la insuficiencia renal, el fallo hepático, el distrés respiratorio; la coagulación intravascular diseminada (CID), o el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) son otras complicaciones posibles.

La afectación renal con oliguria menor de 500 ml/h, o elevación de creatinina sérica superior a 1.2 mg/dL son indicadores de severidad. La alteración analítica de la función renal puede pasar desapercibida si no se tiene en cuenta los valores séricos específicos de la gestación. El descenso en el flujo plasmático renal en la PE se debe a la vasoconstricción, mientras que la tasa de filtración glomerular se ve disminuida por la lesión glomerular renal, con hinchazón y vacuolización del endotelio (endoteliosis). En algunos pocos casos las lesiones microvasculares pueden conducir a la oligoanuria e insuficiencia renal aguda (121). Durante la gestación los riñones incrementan su tamaño; de hecho, se refiere un incremento de hasta el 30% de su volumen y una dilatación fisiológica de los uréteres y pelvis renales. La tasa de filtración glomerular aumenta casi un 50 % respecto a los niveles de no gestante (122). La función renal en la gestante sana es muy eficiente, con una optimización del aclaramiento de creatinina respecto a la no gestante, de tal manera que la creatinina sérica en el embarazo normal se encuentra en un rango entre 0.5 y 0.9 mg/dL (123). Es importante conocer este hecho porque valores de creatinina sérica normales o discretamente elevados para una mujer no gestante pueden ser, sin embargo, francamente patológicos en el contexto de una PE. En los casos de PE se recomienda la medición periódica de la creatinina sérica, vigilando elevaciones discretas aparentemente irrelevantes. En las PE severas, su monitorización frecuente muestra una de las líneas rojas que pueden modificar la conducta clínica por sí sola.

En cuanto a la afectación hepática, la existencia de fenómenos de destrucción hepática con elevación leve de transaminasas no son infrecuentes en la PE. La afectación hepática en la PE se asocia a casos de PE más severos, y a una finalización más temprana de la gestación. De hecho la función hepática forma parte de los parámetros que el algoritmo PIERS utiliza en el manejo conservador de la PE severa (124). Asimismo, no es tampoco raro la presencia de grasa intrahepatocitaria; la atrofia grasa aguda y la PE severa son cuadros que comparten diagnóstico diferencial (125). El hematoma subcapsular hepático y la rotura hepática son verdaderas emergencias que pueden acabar con la vida de la gestante, acompañándose también en un 92 % de un síndrome de HELLP asociado (126).

En todos los casos de PE es relevante evaluar las transaminasas y la bilirrubina, no por su buena sensibilidad diagnóstica, sino para detectar la presencia de síndrome HELLP (127).

El denominado síndrome HELLP representa el acrónimo de hemólisis (*Hemolysis*), enzimas hepáticas elevadas (*Elevated Liver Enzymes*) y trombopenia (*Low Platelets*). Se considera un tipo de PE grave, particularmente ominosa, de características multiorgánicas. En 1993, Sibai propuso unos criterios diagnósticos llamados de Tennessee (128), que de manera resumida son:

- Anemia hemolítica microangiopática con esquistocitos en frotis periférico, con LDH mayor de 600 U/L, o bilirrubina total mayor de 1,2 mg/dL.
- Elevación de transaminasas (AST mayor de 70 UI/l).
- Trombopenia (plaquetas menores de 100.000 /mm³).

Se denomina HELLP incompleto, al caso en el que no están presentes las tres características previas, sino solamente uno o dos criterios. El diagnóstico diferencial del síndrome HELLP ha de realizarse con el hígado graso agudo, el síndrome hemolítico-urémico, y las púrpuras trombocitopénicas.

La emergencia hipertensiva es una complicación de la PE, debida al vasoespasmo generalizado e intenso, así como a los cambios hemodinámicos de la PE. En la PE existe una pérdida del estado refractario a la angiotensina-II, que existe en la gestación normal. La HTA severa es motivo no raro de finalización de la

gestación cuando hay una imposibilidad en su control, a pesar de usar distintos fármacos a dosis máxima.

Aunque existen presentaciones atípicas de PE en las que la TA es normal, la presencia de hipertensión arterial se incluye como evento imprescindible para el diagnóstico de PE. Es pertinente, no obstante, realizar alguna consideración en relación a las modificaciones cardiovasculares en el embarazo (129). La embarazada presenta cambios fisiológicos en todo su organismo desde el inicio del embarazo y la función cardiovascular se encuentra también afectada tanto en la función cardíaca como en el volumen.

Existe un patrón conocido en la evolución de la tensión arterial en todas las embarazadas (130), pues desarrollan un importante incremento del gasto cardíaco, así como del volumen extra e intravascular, que tiene lugar rápidamente ya desde la primera mitad de la gestación. A pesar de estos factores, hay una disminución fisiológica de la tensión arterial, debido al incremento concomitante de la *compliance* vascular global, además de la existencia de vasodilatación renal y una marcada estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona (131). LA TA disminuye en los primeros meses del embarazo, pues el circuito útero-placentario es un circuito de baja resistencia; al final de la gestación, sin embargo, se produce un leve ascenso fisiológico de la TA hasta casi alcanzar los valores previos al embarazo. En la Figura 11 se muestra la variación de la TA a lo largo del embarazo según Moutquin (132).

Este conocimiento de la fisiología de la TA en el embarazo tiene relevancia en la clínica, puesto que, por ejemplo, una hipertensión crónica no conocida puede enmascarse durante la primera mitad de la gestación, al disminuir las resistencias periféricas fisiológicamente, y aparecer en el tercer trimestre como un falso caso *de novo* de hipertensión gestacional/ preeclampsia.

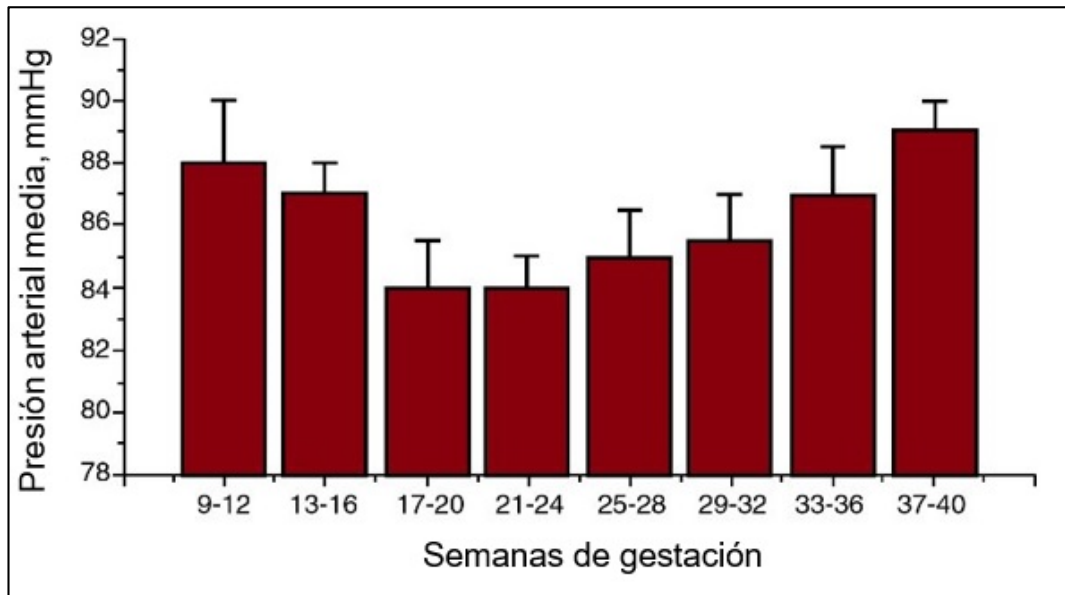


Figura 11. Evolución de la TA a lo largo de la gestación normal. Figura modificada de Moutquin JM et al (132).

La afectación pulmonar por aumento del edema y síndrome de distrés respiratorio es otra complicación severa posible. La existencia de hipovolemia con hemoconcentración tiene el riesgo adicional de que un manejo inadecuado en el tratamiento de una PE con excesivo aporte de volumen, dé lugar a un edema agudo de pulmón o cerebral (133), por la sobrecarga de volumen con coloides o cristaloides. Los aportes de volumen intravascular a una gestante con PE deben ser cuidadosos por este motivo.

El accidente cerebrovascular,-principalmente hemorrágico-, es una complicación infrecuente de la PE severa, pero descrita especialmente en los casos de HTA severa y refractaria a tratamiento (134). De hecho, la utilización de fármacos hipotensores en casos de HTA severa pretende principalmente evitar eventos cerebrovasculares o cardiovasculares.

La eclampsia es la complicación por autonomasia del estado hipertensivo grave de la gestante. Viene definida como la aparición de una o varias crisis convulsivas generalizadas – generalmente de duración no mayor de tres minutos- y/o status comatoso en una gestante con PE, y sin otra enfermedad neurológica (135). La hiperperfusión con vasoespasmo, la isquemia local, el edema y la lesión

endotelial intervienen en su patogenia, sin que aun hoy esté completamente dilucidada. La eclampsia continúa siendo una de las principales causas de muerte materna, especialmente las que suceden en edades gestacionales anteriores a la semana 30. Además la eclampsia asocia con mucha frecuencia el resto de la comorbilidad de la PE.

La coagulación intravascular diseminada (CID) en la gestación está descrita con una frecuencia entre el 0.03 % al 0.35 % en la gestación (136). La CID de causa obstétrica tiene lugar por el paso de tromboplastina o factor tisular, presentes muy abundantemente en la decidua y placenta, al torrente circulatorio. La hemorragia aguda periparto (por atonía o rotura uterina), la sepsis, el óbito fetal, el hígado graso, o el embolismo de líquido amniótico son algunas causas de CID, además de la PE severa, en especial la asociada con síndrome de HELLP. En los países en desarrollo la preeclampsia-HELLP son causas prevalentes de CID; en los países desarrollados la hemorragia postparto y el desprendimiento de placenta son causas más frecuentes. Algunos estudios refieren un 12-14% de CID en las gestantes con PE, casi siempre asociados a HELLP (137). El consumo y síntesis incrementado de factores de coagulación con la formación de microtrombos y alteración endotelial comparten ámbitos fisiopatológicos con la PE, por lo que no es inverosímil la posibilidad de complicación CID en esta situación clínica.

El desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) o *abruptio placentae* consiste en la separación parcial o total de la placenta de su inserción uterina; una pequeña hemorragia en la superficie decidual va progresivamente separando la placenta del útero. La incidencia de casos es variable según las series, pero puede apreciarse algún grado de DPPNI en menos del 1% de los partos (138). La relevancia estriba en que tanto la PE como la hipertensión crónica se asocian a la mitad de los casos severos de DPPNI. Y no es extraña esta asociación, pues el origen del cuadro estriba en la lesión del endotelio, con producción de tromboxanos, vasoconstricción e hipoxia local. Al fin y al cabo la afectación del endotelio y la formación de microtrombos tienen su origen en una patogenia compartida por los estados hipertensivos del embarazo y el DPPNI. Además, la CID, previamente descrita, está presente en una cuarta parte de los casos de DPPNI severos. La mortalidad materna atribuida al DPPNI es inferior al 1%, pero hay que

resaltar que la mortalidad perinatal es mucho más elevada, con gran discrepancia en cifras y mejoras en últimos años. Un estudio de cohortes retrospectivo muy reciente de un país en vías de desarrollo mantiene que los neonatos hijos de madres con DPPNI tienen incrementada la frecuencia de bajo peso y muerte perinatal (OR 17.6) (139).

1.6.3. Complicaciones perinatales de la preeclampsia.

El DPPNI, la muerte fetal, la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado (CIR) constituyen las principales complicaciones neonatales asociadas a la PE, aunque acabamos de comentar también las implicaciones maternas que tienen algunas de ellas.

El *abruptio placentae*, además como complicación materna, representa un evento de la mayor importancia para el feto. La afectación del endotelio decidual, con la posterior hemorragia con despegamiento uteroplacentario implica una disminución del intercambio respiratorio y una situación de posible hipoxia o anoxia fetal en función del tamaño del área afectada, puede ser nefasta e irreversible para el feto, como conocemos desde hace décadas (140)(141).

La muerte fetal representa una de las complicaciones más graves, y en la PE se encuentra asociada al CIR y a la prematuridad. El óbito fetal sería el último estadio de la secuencia de la insuficiencia placentaria severa dejada a su historia natural.

La prematuridad constituye un problema de salud pública, que en el caso concreto de la PE, tiene relevancia por la particularidad de que es una prematuridad provocada para lograr un bien superior del binomio madre-feto; de hecho, la PE es considerada la principal causa de prematuridad yatrógena. Dentro de esos daños colaterales del tratamiento de la PE, hay un grupo de neonatos expuestos a una prematuridad electiva por debajo de la semana 34, con más patología como distrés respiratorio, hemorragia ventricular, enterocolitis necrotizante, trastornos del neurodesarrollo, etc. Asimismo, existe otro grupo de prematuridad tardía entre la semana 34 y 37 de gestación, que tampoco debemos minusvalorar ni excluir como complicación indirecta de la PE (142).

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) merece una consideración especial, pues más que una complicación adicional de la PE, resulta ser la otra principal expresión de la disfunción placentaria que acompaña en ocasiones a la PE, y muy especialmente en los casos de PE de debut precoz. El CIR precoz se asocia hasta en un 50% con PE (143) , y se encuentra muy asociado a hipoxia fetal crónica e insuficiencia placentaria severa. La evolución natural sigue una secuencia conocida desde la hipoxia a la acidosis, secuelas graves o muerte fetal (144)(145).

I.6.4. Manejo terapéutico de la preeclampsia.

La actitud terapéutica en el tratamiento de la PE tiene que ver con la correcta evaluación de los riesgos maternos y fetales en el debut, el manejo adecuado de las complicaciones, y el conocimiento de las líneas rojas. La gran mayoría de las muertes debidas a PE son evitables con un adecuado manejo del tiempo y la asistencia a las mujeres que padecen estas complicaciones. Por otra parte, el desconocimiento experto de la enfermedad puede llevar a conductas de excesiva alarma, finalizando gestaciones indebidamente.

El problema de la PE precoz estriba principalmente en el manejo, mientras que el reto de la PE tardía es el diagnóstico. En relación a la PE tardía, con debut después de la semana 34, la dificultad podría estibar en la detección de las presentaciones paucisintomáticas. La PE tardía es más prevalente y no exenta de riesgos, pudiendo además agravarse bruscamente, como ya hemos afirmado, en caso de asociarse un feto con crecimiento intrauterino retardado.

La eliminación de la placenta como órgano central de la patogenia de la PE trae consigo la curación de la enfermedad. Es por ello, que la decisión acerca de cuándo finalizar un embarazo con PE no es un tema baladí. Podemos afirmar que actualmente hay un razonable consenso en las guías clínicas internacionales en la conveniencia de la finalización de la gestación con PE leve alcanzada la semana 37 de gestación, una vez que en esa semana ya se considera a término. El ensayo HYPITAT arrojó resultados en el sentido de que la inducción de parto se asociaba a mejores resultados maternos, y que ello debería ser advertido a las gestantes con preeclampsia leve a partir de la semana 37 (146). No resultaría pues aceptable

prolongar un embarazo con el riesgo de agravamiento materno de PE cuando esa latencia sólo obtendría ya un beneficio marginal para el feto. La posibilidad de finalizar PE leves entre la semana 34 y 37, sin embargo, no resulta aceptable por el incremento de morbilidades neonatales antes de la semana 37, como indicó el HYPITAT-II (147).

En el caso de la PE severa, la semana 34 representa la edad gestacional en la que hay también un razonable consenso para afirmar que tenemos garantías de obtener un recién nacido con un riesgo de mortalidad muy baja y una morbilidad aceptable (15) para la gravedad de la situación. Conviene recordar el hecho de que toda PE puede agravarse bruscamente, por lo que se deben evitar manejos arriesgadamente prolongados, fuera de las guías clínicas actuales.

Como ayuda al manejo expectante antes de la semana 34, en el año 2011 se publicó un modelo prospectivo y multicéntrico que evaluaba distintas variables, con capacidad de predecir resultados adversos maternos en los siguientes 7 días. Representa una herramienta útil en el manejo expectante de la PE severa precoz. Se trata del modelo PIERS (*Preeclampsia Integrated Estimate of Risk*)(124), un modelo de regresión que estableció los siguientes parámetros a evaluar en la gestante con PE severa precoz: edad gestacional, dolor torácico o disnea, saturación de oxígeno, recuento plaquetario, creatinina y transaminasas. El manejo expectante de la PE severa obliga al control intensivo de la gestante. En el modelo predictivo PIERS se hace una predicción de la probabilidad de desarrollar complicaciones maternas severas en la siguiente semana.

En caso de que el riesgo de presentar un efecto adverso sea inferior al 5% y la gestante no presenta ningún criterio de finalización inmediata puede mantenerse una conducta expectante, con una revaloración del riesgo PIERS a los 7 días.

Actualmente, por tanto, el reto para el clínico está en el manejo de la PE severa antes de la semana 34, pues una vez alcanzadas no hay dudas de que hay que finalizar el embarazo. La tendencia en las últimas décadas se ha ido modificando hacia el manejo conservador y expectante, frente a la finalización abrupta del

embarazo de estos casos de manera creciente desde décadas (148), si bien existe también algún grupo con otros resultados y controversias al respecto (149)(150). No obstante, podemos concluir que el manejo de la PE severa en los países en vías de desarrollo o con recursos sanitarios más limitados se beneficia posiblemente más del desenlace agresivo de finalización del embarazo tras las 48 horas de terapia con corticoides. El manejo expectante entre las semanas 24 y 33.6, (también con corticoterapia) mejora los resultados perinatales y neonatales en hospitales con UCI materna y neonatal disponibles (150).

La Sociedad de Medicina Materno-Fetal, que forma parte del ACOG, publicó en 2011, junto con B. Sibai un documento que recoge la actitud terapéutica consolidada en relación con la evaluación y manejo terapéutico de la preeclampsia severa de debut anterior a la semana 34 (151). En la Figura 12, se muestra un algoritmo de evaluación y manejo de la PE severa, basado en el citado documento.

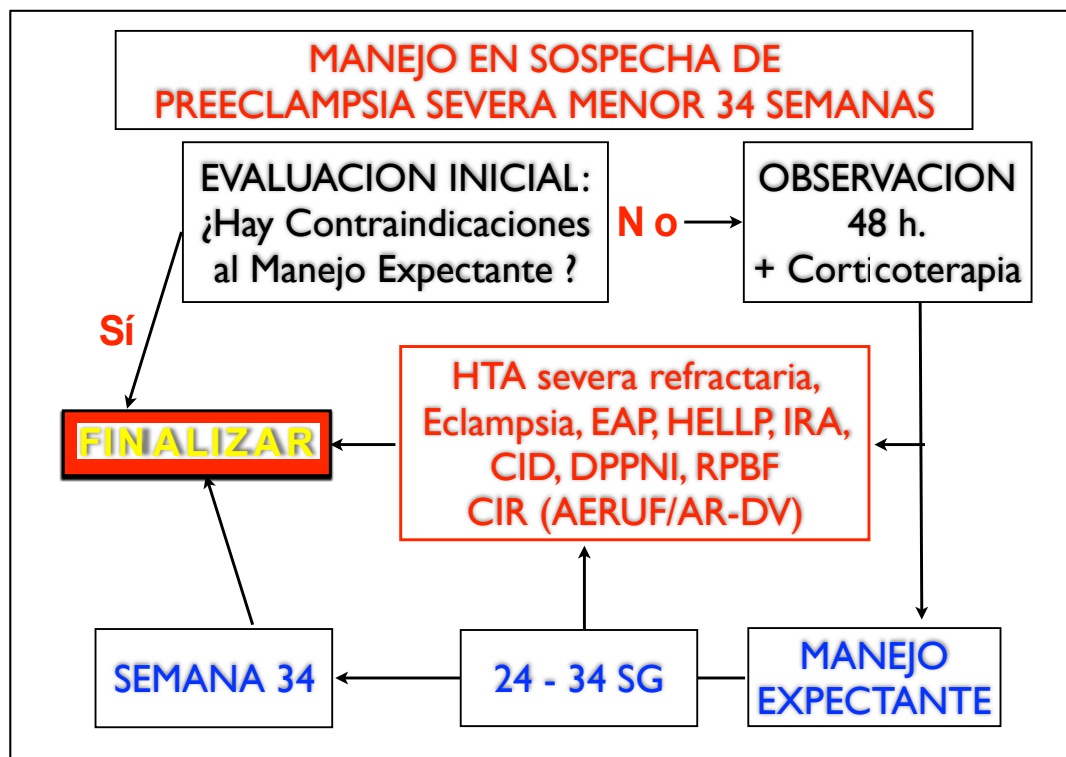


Figura 12. Algoritmo de evaluación y manejo de la PE severa antes de la semana 34 de gestación. Simplificado de guía de la *Society for Maternal-Fetal Medicine* (151).

La finalización urgente de la gestación es el tratamiento etiológico de la PE. Actualmente es sumamente interesante establecer líneas claras que nos den una seguridad materna, a la vez que permita al obstetra esperar unos días preciosos para disminuir la morbimortalidad fetal.

En relación al arsenal terapéutico haremos alguna referencia a los fármacos antihipertensivos, el sulfato de magnesio y los corticoides. Sobre este trípode se apoya el manejo conservador de la PE severa alejada del término.

La utilización de corticoides de administración parenteral, –betametasona o dexametasona-, como terapia de maduración fetal (especialmente pulmonar y cerebral) ha modificado radicalmente el pronóstico de los neonatos prematuros, y desde hace décadas resulta imperativa su administración materna en las 48 horas previas a la finalización prematura prevista de cualquier embarazo que no haya alcanzado la semana 35. El *European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome* en su última edición de 2016, sigue considerando la corticoterapia fetal una herramienta capital para la prevención de la morbilidad neonatal (152). De hecho, el aguardar estas 48 horas, si es posible, para obtener un beneficio de la corticoterapia, resulta conveniente incluso en los casos de haberse decidido una actitud de manejo no expectante.

El sulfato de magnesio no es un fármaco antihipertensivo, pero tiene una utilidad demostrada desde hace muchas décadas, como profilaxis y tratamiento de las convulsiones eclámpticas durante el embarazo, parto o puerperio (153). Su utilidad es mayor que la de los antiepilépticos, (154) y que las benzodiacepinas como el diazepam. El ensayo MAGPIE puso de manifiesto una disminución del 58 % de eclampsia en las gestantes con PE tratadas con sulfato de magnesio (155). Además, en la última década se ha conocido un beneficio adicional importante en la utilización de sulfato de magnesio, cual es la menor tasa de parálisis cerebral en los neonatos que estuvieron recibiendo perfusión de sulfato de magnesio (156). De hecho en los últimos años se ha ido implementando en todas las guías y protocolos maternofetales la recomendación de esta perfusión materna de sulfato de magnesio en las horas previas a cualquier parto prematuro menor de la semana 32,

independientemente de la etiología de la prematuridad (157), desde que fueron pioneros desde la *Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand* (SOMANZ). La estabilización neuronal que logra el sulfato de magnesio, no actúa beneficiosamente sólo en la madre con PE severa, sino en todo feto prematuro menor de 32 semanas con parto inminente; este hallazgo surgió precisamente en la investigación de los neonatos de madres afectadas por PE. En el sistema nervioso central fetal, los efectos neuroprotectores del sulfato de magnesio son mediados por diversos mecanismos, entre los que se destacan el bloqueo de los receptores del ácido N-Metil-D-aspártico (NMDA)(158) y los efectos antiinflamatorios, debidos al decremento de la concentración de citoquinas, como la interleuquina-1 (IL-1), y el factor de necrosis tumoral, claramente implicados en el desarrollo de procesos inflamatorios. Se ha estudiado si existen posibles efectos adversos atribuibles al uso de sulfato de magnesio prenatal en el neonato, comprobándose que no se incrementa la necesidad de reanimación de prematuros de menos de 32 semanas ni otras morbilidades (159).

La tercera herramienta terapéutica son los fármacos antihipertensivos. Las drogas antihipertensivas no previenen la PE, ni modifican la historia natural de la enfermedad, y por ello no es acertado administrar antihipertensivos en casos de hipertensión crónica o PE leve. Sin embargo, sí existe acuerdo en que deben evitarse cifras de tensión arterial superiores a 155/105 mm Hg en la gestante. No existe el mismo consenso en que deba realizarse un control estrecho de la TA con medicación antihipertensiva en casos de mujeres con HTA crónica o PE leve, aunque recientemente el ensayo multicéntrico randomizado denominado CHIPS (*Control of Hypertension in Pregnancy Study*) ha intentado arrojar luz al respecto (160)(161).

El objetivo de la terapia antihipertensiva se sitúa en prevenir las complicaciones cardíacas y cerebrovasculares. Es aconsejable utilizar un fármaco hasta dosis máximas antes de añadir un segundo fármaco. Además es capital no ser agresivo en la disminución de las cifras de TA debido al riesgo de hipoperfusión útero-placentaria (162).

Labetalol, hidralazina y nifedipino son los fármacos de primera línea reiteradamente recomendados en la urgencia hipertensiva de la gestante (163)(164). En Europa, el labetalol es el fármaco más utilizado en PE, tanto para yugular la crisis, como de mantenimiento. Es un fármaco seguro, bien tolerado, sin efectos relevantes para el feto, y disponible en preparados tanto endovenosos como vía oral; la hidralazina (endovenoso y oral), y el nifedipino (únicamente vía oral) son otras alternativas razonables. Existen otras posibilidades de menor uso por poca eficacia (alfametildopa) y algunos fármacos proscritos como beta el atenolol, los inhibidores de la ECA, los ARA-II por demostrados efectos deletéreos en el feto. Los diuréticos, salvo en casos de edema agudo de pulmón, están también desaconsejados en obstetricia.

El manejo del HELLP es similar al considerado en la PE severa, con la peculiaridad de que no suelen lograrse grandes prolongaciones en el tiempo del embarazo con un manejo conservador en los casos de debut por debajo de la semana 34. Es controvertida la utilización de corticoterapia para mejorar la plaquetopenia. El HELLP es una PE de especial riesgo de deterioro agudo, con la rotura hepática, el desprendimiento de placenta, y resultados perinatales ominosos, si se deja a su propia evolución.

I.6.5. Prevención y predicción de la preeclampsia.

El interés por la predicción de la PE viene motivado por la significativa incidencia de la enfermedad, y la posibilidad de actuación preventiva. La existencia consolidada de un cribado eficaz de aneuploidías fetales en la primera visita ecográfica de la gestante ha animado la búsqueda de un modelo predictor de PE basándose en similares principios (165). Muchas complicaciones obstétricas, como la PE, son susceptibles de cribado e integradas en la primera visita obstétrica que tiene lugar en las semanas 11-13 de la gestación. De hecho, frente a la idea tradicional en el cuidado de la embarazada de incrementar las visitas en el último trimestre, Kypros Nikolaides propuso invertir la tradicional pirámide realizando más énfasis en la evaluación del primer trimestre frente al tercer trimestre (166).

En este sentido, en la última década se buscan modelos que combinen caracteres maternos epidemiológicos, su historia obstétrica, la resistencia de las arterias uterinas (medidos con el índice de pulsatilidad medio), la presión arterial media y el valor sérico de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A). El grupo de Nikolaides publicó tasas de detección del 96 % de PE que requirieron finalización antes de la semana 34, y del 54 %, si consideramos el total de las PE, para una tasa de falsos positivos del 10 % (167). El factor de crecimiento placentario (PIGF) aporta un beneficio adicional al incorporar la medición bioquímica de la función placentaria desde un estadio inicial. Sabemos que la fisiopatología de la PE sucede bastantes semanas antes del debut clínico, por lo que el biomarcador nos proporciona utilidad valiosa combinada con el resto de variables de riesgo (168). Se ha observado que tanto la PAPP-A como el PIGF en primer trimestre guardan una relación lineal con la edad gestacional de finalización de la gestación, de tal modo que, cuanto más bajo es su valor, más riesgo de finalización temprana del embarazo (169).

Los modelos actuales predictivos incluyen asimismo la utilización de la ecografía doppler de las arterias uterinas. La evaluación no invasiva mediante flujometría doppler de uterinas permite evaluar las resistencias de la circulación uteroplacentaria en relación con el deterioro de las arterias espirales. En las gestantes con PE, hay una correlación inversa entre el valor medio del índice de pulsatilidad (IP) en el doppler de las arterias uterinas con la edad gestacional de finalización del embarazo (171). Un Doppler medio de uterinas con un IP mayor del percentil 95 (Figura 13) representa en primer y segundo trimestre un marcador de riesgo de PE, con utilidad además preventiva si se objetiva en primer trimestre

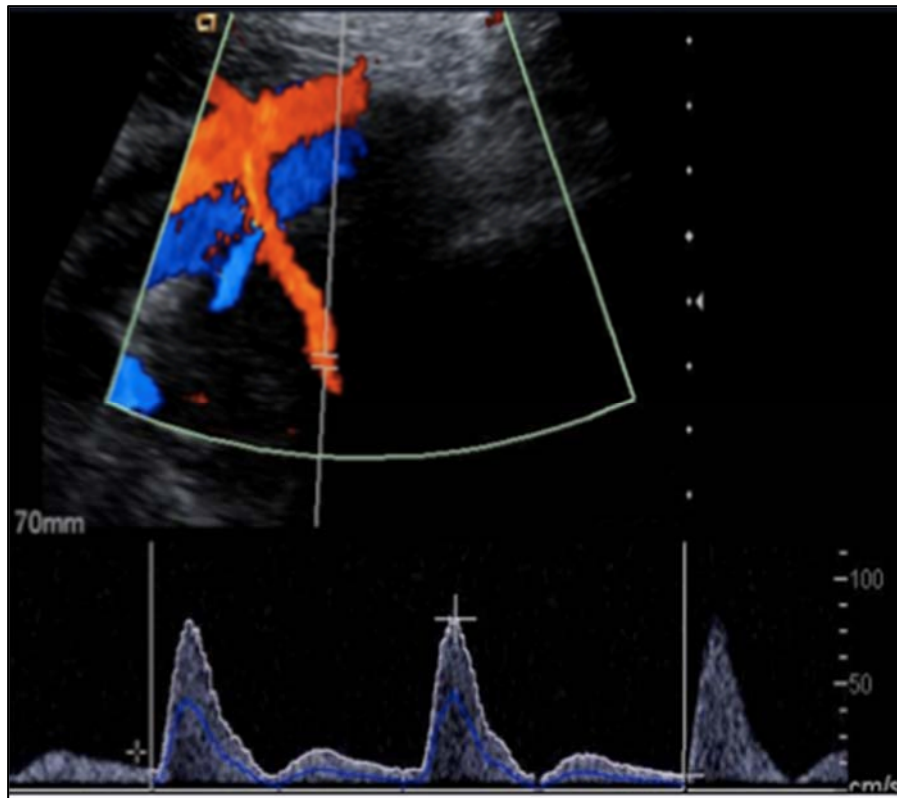


Figura 13. Doppler patológico de la arteria uterina, con índice de pulsatilidad mayor del percentil 95, y presencia de *notch*, o escotadura protodiastólica .

El cribado universal de PE en las gestantes pretende detectar a las de riesgo aumentado, para un control estrecho que minimice resultados adversos. Aún más, la publicación de estudios randomizados muestran una disminución del 50 % en la incidencia de PE, en los casos de utilización de aspirina previamente a la semana 16. Un metaanálisis de 42 estudios sobre un total de 27222 mujeres, al compararlo con controles con aspirina iniciada antes o después de la semana 16, asociaba una mayor reducción de muerte perinatal, preeclampsia, retardo de crecimiento y parto prematuro (172). La ingesta de aspirina a bajas dosis (75-150 mg. en toma única diaria) antes de la semana 16 de gestación es una medida eficaz preventiva de PE recomendada actualmente en guías clínicas (173). Debido a esta medida farmacológica demostrada, es mandatorio hoy en día la existencia de un protocolo de prevención de la PE en la consulta obstétrica del primer trimestre.

I.6.6. Consecuencias materno-fetales a largo plazo de la preeclampsia.

La PE es una condición transitoria, si bien representa un marcador de trastorno cardiovascular futuro, tanto para la madre como para el neonato. La aparición de PE en una gestante está expresando una mayor susceptibilidad materna a la enfermedad cardiovascular. Debido a que la disfunción endotelial es una característica mayor de la PE, no es sorprendente que las secuelas a largo plazo de las mujeres con historia de PE se centren en complicaciones cardiovasculares (hipertensión, cardiopatía isquémica, dislipemia, resistencia a la insulina, vasculopatía y disfunción endotelial); estos hallazgos son aún más frecuentes en gestantes con PE precoz o con CIR asociado.

De algún modo, la gestación representa un test de estrés que nos muestra fenotipos subclínicos de enfermedad cardiovascular mucho antes de que emerjan, puesto que la PE y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo. La aparición de la PE “desenmascara” un riesgo cardiovascular que hubiera permanecido oculto hasta más tarde en la vida. Chesley, en un estudio ya clásico, demostró que las mujeres que habían padecido una eclampsia tenían un riesgo de mortalidad de dos a cinco veces superior a la esperada en los treinta y cinco años siguientes, comparándola con las que no habían padecido eclampsia. El riesgo posterior de enfermedad cardiovascular se incrementó ocho veces en una población sana de primigrávidas que desarrollaron una PE severa con parto prematuro (174). Muy recientemente, un estudio escandinavo ha comparado la incidencia de evento coronario en mujeres que habían tenido previamente preeclampsia. Si comparamos con las mujeres sin PE previa, el riesgo relativo para evento coronario mayor fue de 2,1 tras PE, e incluso aumentaba a 3,3 si la PE se asociaba a feto con CIR, elevándose a 5,4 si la PE iba asociada a parto prematuro (175).

En un reciente estudio caso-control se apreciaron cambios en la sustancia blanca del lóbulo temporal, así como menor volumen cortical en el estudio RNM tras un periodo 5-15 años posterior al episodio de PE (176). Se acaba de publicar otro estudio mostrando que el antecedente personal de PE puede predisponer a un mayor deterioro cognitivo 30-40 años después, comparándolo con mujeres que tuvieron gestaciones normotensivas (177).

Por otro lado, las circunstancias a las que se enfrenta el feto en su vida intraútero, -en especial en el caso de la PE precoz más asociada a CIR-, han hecho resurgir el concepto de *programación fetal*. La llamada *hipótesis Barker* (178) estableció hace décadas que los fetos con CIR desarrollan con mayor frecuencia diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad coronaria en su vida adulta (179). La adaptación fetal intraútero a las condiciones adversas de isquemia por insuficiencia placentaria, así como un ambiente hipóxico y proinflamatorio, tiene consecuencias a largo plazo para la vida adulta de ese feto (180).

Esas adaptaciones del feto CIR desde el punto de vista metabólico dan lugar, según Barker, a un fenotipo ahorrador de adaptación intrauterina, pero que en la vida adulta, o infantil incluso, puede ser deletéreo, con predisposición a la insulín-resistencia, síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.

Aunque existen sombras para comprender si son esos factores los que conducen al desarrollo de PE, o la propia PE la que conduce a ello, sería aconsejable que la población de mujeres con historia de PE, y su descendencia se consideren tributarias de vigilancia más estrecha en la prevención y detección de su más probable enfermedad cardiovascular futura (181) (182).

I.7. MARCADORES SÉRICOS DE PREECLAMPSIA.

Al realizar una revisión de la bibliografía, se encuentran diferentes parámetros séricos relacionados con los trastornos hipertensivos del embarazo y la PE. Su utilización no siempre está orientada en el mismo sentido. Se observan investigaciones dirigidas hacia el valor predictivo de la PE, por tanto, antes de que suceda el diagnóstico clínico de la enfermedad; se trata de investigaciones que pretenden incidir en la predicción de la PE, en el primer o segundo trimestres.

Por otra parte, existen líneas de investigación, que estudian la utilidad de determinados marcadores séricos con el diagnóstico de la enfermedad, o incluso el pronóstico de la misma.

Seguidamente realizaremos una exposición de algunos marcadores séricos a evaluar en PE, teniendo en cuenta su heterogeneidad y la distinta importancia que la bibliografía les atribuye.

I.7.1. Cistatina C.

La cistatina C es un inhibidor endógeno de la cisteín-proteasa, utilizado ampliamente en clínica como marcador sensible de función renal y para la estimación de la tasa de filtración glomerular. Su forma activa está constituida por una sola cadena polipeptídica no glicosilada de 120 aminoácidos, y se produce virtualmente en todas las células nucleadas del cuerpo humano. Su tasa de producción es constante, y el hecho de que se filtre libremente por la membrana glomerular y sea después completamente reabsorbido sin existir secreción tubular, lo convierte en un perfecto candidato para la estimación de la función renal; asimismo se ha estudiado como marcador de enfermedad renal y también cardiovascular (183).

Existen estudios que refieren una utilidad de la cistatina C como marcador en la afectación renal de la PE, al incrementarse su nivel plasmático. El incremento de los niveles de cistatina C pueden estar causados por deterioro de la función renal, pero también por síntesis placentaria (184). Asimismo, algunas investigaciones dan importancia a la cistatina como marcador precoz con validez para el seguimiento de la PE establecida (185) como indicador para la evaluación de la función renal en casos de PE severa, tanto en periodo preparto como postparto (186).

I.7.2. Acido úrico

El ácido úrico representa el producto final de la degradación de las purinas, por la vía de la xantina-oxidasa, y representa un factor predictivo de enfermedad cardiovascular y renal en la población general. Los niveles de uricemia son menores en las gestantes de primer trimestre, debido al aumento de la tasa de filtración glomerular y excreción urinaria, pero van aumentando fisiológicamente a lo largo de la gestación hasta el parto. Es relevante conocer los intervalos de referencia del urato sérico propios de la gestación normal, al diferir de los de la mujer no embarazada (187).

La uricemia sérica como parámetro analítico ha despertado interés en el estudio de la PE desde hace décadas (188). Las gestantes hiperuricémicas e hipertensas también se han relacionado con parto prematuro o fetos de menor peso, y en general la hiperuricemia en la PE parece asociarse a peores resultados maternos y perinatales (189).

La hiperuricemia asociada a preeclampsia aparece debido a la disminución de su tasa de filtración renal y por incremento de su reabsorción en el túbulo contorneado proximal, además de la disminución de la filtración glomerular; por otra parte, el aumento de la síntesis de ácido úrico secundario a se debe también a la degradación de las células nucleadas del trofoblasto. La expresión de la enzima xantina-oxidasa se encuentra con niveles más elevados en las placentas con PE. La isquemia producida sobre el sincitiotrofoblasto placentario por la anómala invasión, genera la liberación de fragmentos de partículas hacia la circulación materna, y tras su metabolismo hepático y pulmonar, dan lugar a metabolitos como purinas y ácido úrico, que a su vez acentúan el daño endotelial materno y placentario, cerrándose un círculo vicioso. Aunque inicialmente, por tanto, las purinas y ácido úrico tendrían una acción positiva compensadora en la reducción de flujo placentario, por su efecto antioxidante y mejoría del tono vascular, finalmente se implicarían en un círculo vicioso dañino.

El ácido úrico es pues un mediador inflamatorio potente que contribuye al daño endotelial. Sus concentraciones se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de óxido nítrico. Existe literatura que refiere que la hiperuricemia en el caso de gestantes con hipertensión gestacional se asocia a complicaciones fetales, aun en ausencia de proteinuria (190).

Podemos concluir que la elevación de ácido úrico sérico no es una mera expresión renal en la PE, sino que se encuentra influenciado por distintos factores placentarios, maternos y fetales (Figura 14). Además de asociarse con la PE (191), la hiperuricemia parece incluso identificar un subgrupo con mayores posibilidades de complicaciones tanto fetales como maternas (192).

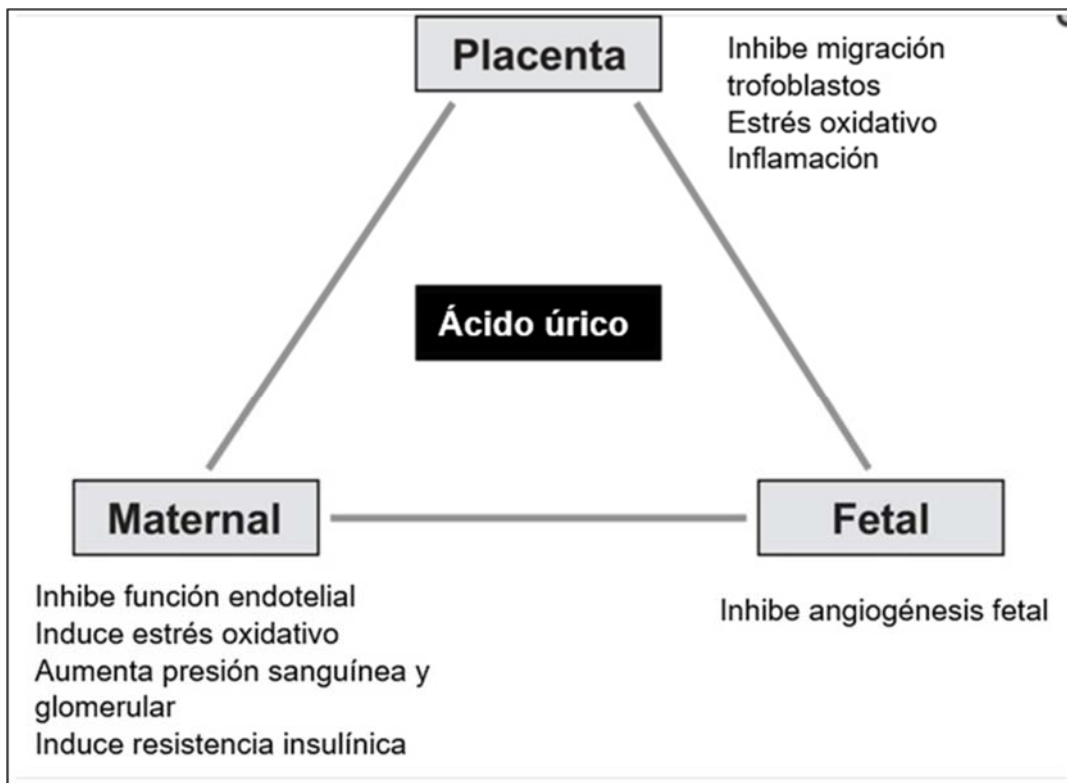


Figura 14. Implicaciones fisiopatológicas del ácido úrico en la PE. Modificada de Johnson RJ et al. (191).

I.7.3. Interleucina-6 (IL-6).

En todo embarazo normal se produce una leve inflamación sistémica que, en el caso de la PE, puede llegar a un grado de descompensación por una excesiva respuesta inflamatoria (193).

La interleucina-6 (IL-6) es una citoquina multifuncional producida por las células endoteliales activadas y por la placenta. Su función es regular la respuesta inmune y la inflamación. La PE se caracteriza por una disfunción de la célula endotelial; de hecho, la literatura muestra a la IL-6 como un marcador sérico de disfunción endotelial referido al riesgo coronario.

Además, la IL-6 está implicada en la proliferación trofoblástica y el estrés oxidativo. En la PE, los niveles séricos de IL-6, están elevados desde la decidua

como potencial fuente de ese exceso de IL-6 circulante, contribuyendo tanto a la disfunción endotelial (y posteriormente vascular) como al aumento de macrófagos de la decidua y a una escasa invasión trofoblástica de ésta (194). Además mayores niveles séricos de IL-6 están asociados con PE de mayor severidad (195).

La IL-6 es pues la citoquina más relevantes en relación a la PE, aunque también se ha descrito bibliografía en relación a otras citoquinas (IL-2, IL-8, IL-10 e IL-18) (196) (197).

I.7.4. Biomarcadores reguladores de la angiogénesis: sFlt-1 y PlGF.

Desde hace una década aproximadamente han ido sucediéndose estudios y publicaciones respecto a estos dos marcadores reguladores de la angiogénesis. Se ha ido constatando que determinados factores placentarios medibles en suero materno ejercen como factores reguladores del equilibrio angiogénico. La posibilidad de medir estas sustancias resulta muy atractiva desde el punto de vista investigador por su posible valor predictivo, diagnóstico y pronóstico de biomarcadores séricos.

La proteína soluble de la tirosina quinasa-1 o Fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), actúa como potente factor antiangiogénico frente a distintos factores angiogénicos, entre otros el factor de crecimiento placentario (PlGF), impidiendo la interacción de este último con los receptores endoteliales. Estos factores serían la expresión analítica del fenómeno responsable final de la disfunción endotelial característica de la PE (198), que da lugar a la vasoconstricción y vasoespasmo (Figura 15).

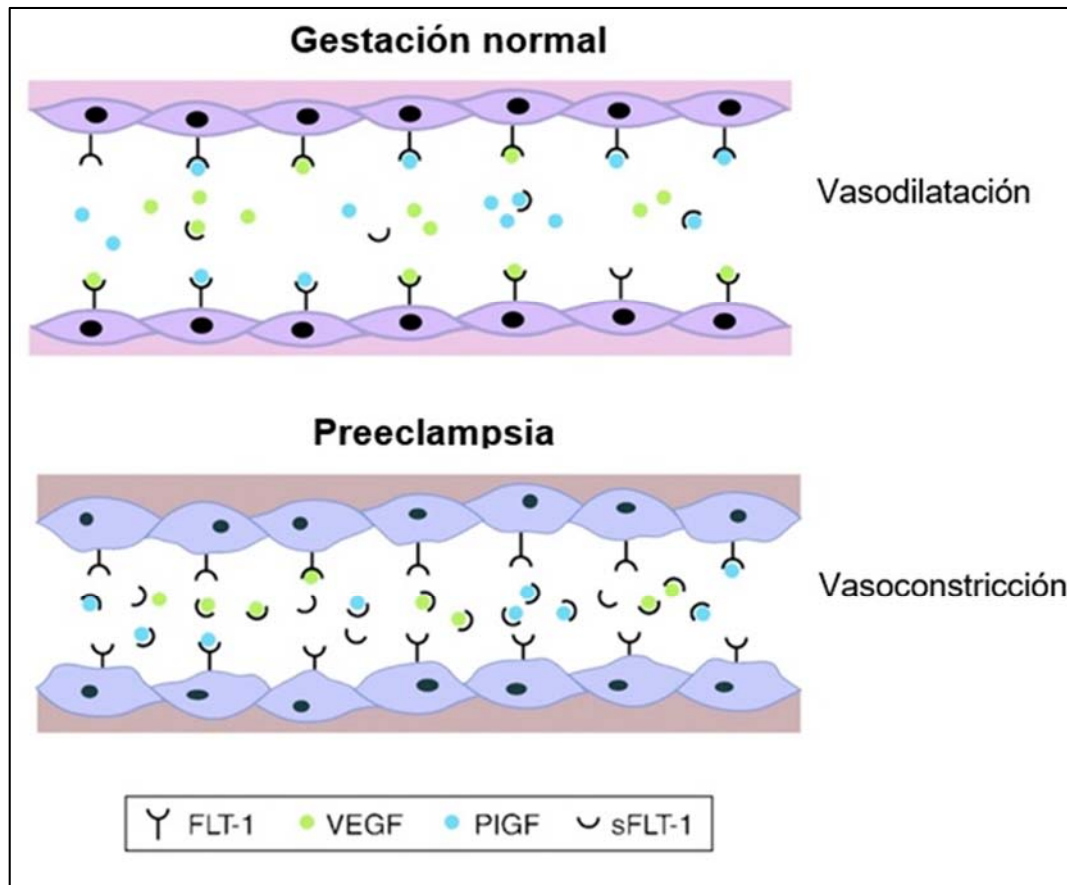


Figura 15. Interacción entre los factores angiogénicos solubles y endoteliales. Modificada de Davison JM, et al (198).

Resumiendo la bibliografía al respecto podemos afirmar que valores elevados de sFtl-1 y reducidos de PIGF, medidos incluso en etapas precoces de la gestación, predicen el desarrollo posterior de preeclampsia (199)(200). Por otra parte el cociente sFtl-1/PIGF es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la PE frente a otras formas de trastornos hipertensivo del embarazo (201) y además el grado de elevación de dicho ratio puede ser un parámetro útil para estratificar el riesgo de la PE, identificando aquellas formas más severas que se beneficiarían de un mayor control y temprana finalización de la gestación (202). La aparición de plataformas automatizadas para medir dichos biomarcadores constituye pues una oportunidad para la introducción rutinaria de éstos en la práctica clínica obstétrica (203), una vez que ya conocemos los rangos normales y la diferente distribución de

concentraciones en el embarazo (Fig 16). Existe la impresión que la implantación y correcta utilización de estos nuevos tests predictivos, diagnósticos y pronósticos de PE podría incluso ser coste-efectiva para la población general, evitando un gasto sanitario en el excesivo control requerido actualmente en pacientes de bajo riesgo (204) (205).

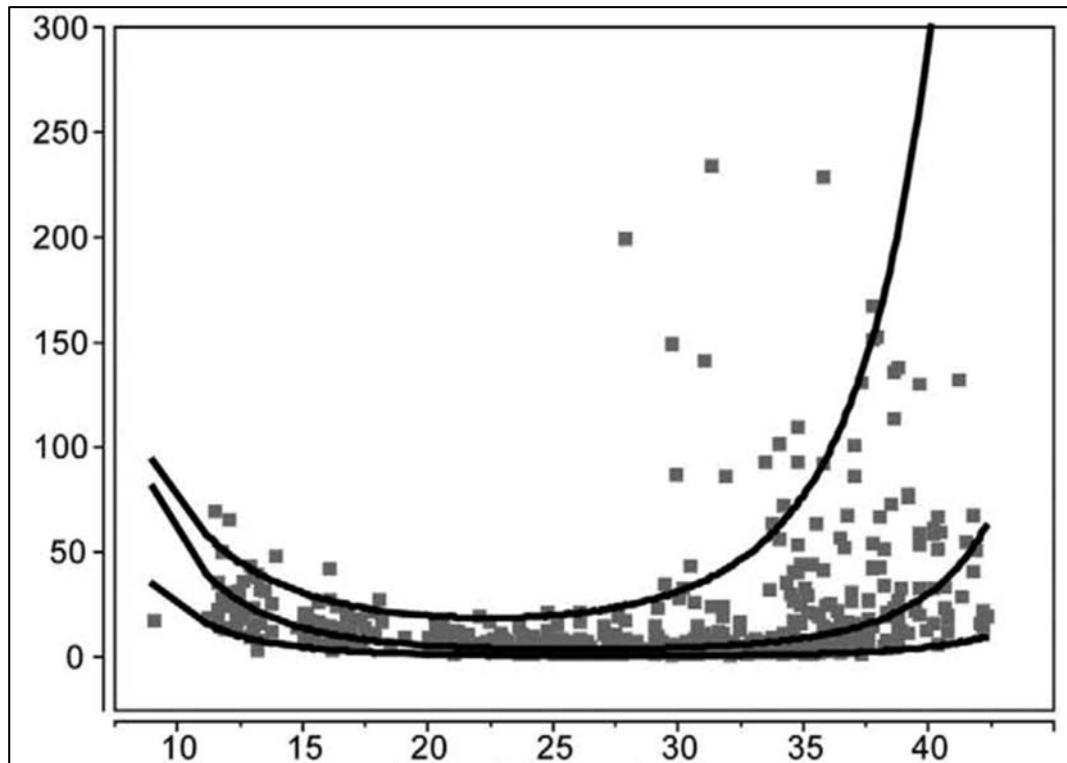


Figura 16. Niveles séricos maternos (percentiles 5, 50 y 95) del cociente sFtl-1/PIGF a lo largo de las semanas del embarazo normal (203).

II – JUSTIFICACIÓN E HIPOTÉISIS

II – JUSTIFICACIÓN E HIPOTÉISIS

Dentro de los estados hipertensivos del embarazo, la PE es una enfermedad con elevada morbimortalidad que complica un significativo número de gestaciones. Tanto el debut como la progresión y complicaciones de la PE son variables y relativamente impredecibles. Por otro lado, la hipertensión *de novo* en gestantes es un motivo frecuente de consulta en los Servicios de Obstetricia de nuestros hospitales y genera un elevado número de recursos (ingresos hospitalarios para despistaje de preeclampsia, inducciones de parto, cesáreas por criterios variables de preeclampsia o asistencia a neonatos prematuros con importante carga asistencial). Por todo ello, disponer de nuevas herramientas diagnósticas resulta interesante tanto para intensificar la vigilancia a las gestantes de riesgo, como para no generar iatrogenia a las embarazadas con bajo riesgo de complicaciones.

Clásicamente, las embarazadas que desarrollan estados hipertensivos del embarazo han sido subdivididas en preeclámpticas y no preeclámpticas por su distinto riesgo materno-fetal. En los últimos años se han empezado a utilizar biomarcadores séricos modificadores de la angiogénesis muy relacionados con la fisiopatología de la isquemia placentaria y la respuesta sistémica materna.

No obstante, todavía hay una experiencia incipiente en la rutina clínica diaria obstétrica sobre el uso de estos nuevos biomarcadores angiogénicos. Por tanto, nos proponemos evaluar los niveles de biomarcadores séricos de angiogénesis, así como otros biomarcadores con utilidad clínica. Postulamos que los biomarcadores séricos tienen utilidad diagnóstica y pronóstica en el debut hipertensivo de una gestante al aportar una objetividad analítica, en un síndrome como la PE de diversa expresión clínica y con frecuentes dudas de manejo.

Hipótesis: La determinación de los biomarcadores séricos, y especialmente los modificadores de la angiogénesis, tendrían utilidad diagnóstica en el debut hipertensivo de la gestación, así como para establecer un pronóstico de complicaciones maternas y perinatales

III – OBJETIVOS

III OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- 1) Cuantificar las concentraciones séricas de biomarcadores modificadores de la angiogénesis (PIGF y sFlt-1), cistatina C, ácido úrico e interleucina-6, en gestantes con hipertensión de novo, y comparar las diferencias entre las que se diagnostican de preeclampsia y las diagnosticadas de hipertensión no preecláptica.
- 2) Evaluar si existen diferencias en los citados biomarcadores entre las gestantes con preeclampsia de debut precoz y las de debut tardío.
- 3) Analizar si existen diferencias de los biomarcadores en el grupo de gestantes hipertensas que presentó morbilidad materna severa respecto a las demás gestantes con debut hipertensivo.
- 4) Evaluar si los marcadores séricos referidos tienen utilidad pronóstica de evento adverso perinatal en las gestantes con debut hipertensivo en la gestación.

IV – MATERIAL Y MÉTODO

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio prospectivo descriptivo y analítico de cohortes en el Hospital General Universitario de Santa Lucía (Cartagena) en el que se han incluido gestantes que acudieron al Servicio de Urgencias Obstétricas, o a las consultas de Obstetricia por debut hipertensivo en el período comprendido entre Septiembre de 2014 a Enero de 2017.

La selección de pacientes se ha llevado a cabo según los criterios de inclusión del estudio, la recogida de variables clínicas, las determinaciones analíticas de las muestras, así como el análisis de los resultados.

En orden a la elaboración de este trabajo de investigación se han dispuesto las distintas etapas de la metodología científica.

En la primera etapa se marcó un objetivo inicial, para lo cual se realizó una revisión bibliográfica sobre la PE, con la finalidad de elaborar un marco teórico para establecer las bases del diseño del estudio. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos nacionales e internacionales, publicaciones de tipo de estudios de casos y controles, estudios de cohortes, estudios descriptivos transversales y revisiones de metaanálisis. A partir de ahí se procedió a definir el objeto de la investigación, las variables clínicas y analíticas de la población de estudio, así como los recursos necesarios para llevarlo a cabo.

En la segunda etapa se plantearon los objetivos secundarios o específicos y se diseñó un estudio, cuya metodología estaba basada en procedimientos tales como el establecimiento de la población de estudio y sus principales características, recogida de datos y variables clínicas de los individuos incluidos y, por último, medición de las diferentes magnitudes bioquímicas potencialmente relacionadas con los objetivos fijados.

IV.2. SUJETOS

IV.2.1 Criterios de inclusión

Se seleccionaron gestantes que acudieron al Servicio de Obstetricia y Ginecología, a puerta de Urgencias o consulta obstétrica por debut hipertensivo, con una tensión arterial elevada (TA sistólica igual o mayor de 140 mmHg, o TA diastólica igual o mayor de 90 mmHg) tras control domiciliario, o por ser referido desde la consulta de Atención Primaria (matrona o médico de familia). También se incluyeron cuando la TA elevada fue un hallazgo casual al acudir a Urgencias por otro signo clínico como edemas, proteinuria o cefalea intensa.

IV.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellas gestantes que cumplían uno de los siguientes criterios:

- Edad gestacional inferior a 20 semanas y superior a 38 semanas.
- Embarazo múltiple.
- Malformaciones congénitas.
- Cromosomopatías.
- Ausencia de datos relativos al parto.
- Existencia de un diagnóstico de HTA crónica pregestacional.
- Existencia de enfermedad renal crónica.
- No disponibilidad de muestra de sangre para la medición de todos los biomarcadores a evaluar.

IV.2.3. Población de estudio.

La población final del estudio estaba constituida inicialmente por un total de 237 pacientes, que tras aplicar los criterios de exclusión se redujo inicialmente a 174 pacientes con edad gestacional comprendida entre 20 y 38 semanas de gestación. Los motivos de exclusión fueron: edad gestacional superior a 38 semanas (34 casos), gestación múltiple (12 casos), malformación mayor o cromosomopatía (2 casos), HTA pregestacional (9 casos), datos incompletos en relación al parto (6 casos). En 15 casos no se dispuso de muestra de sangre para la

medición de todos los biomarcadores, por lo que la población final del estudio resultó ser 159 pacientes.

Se realizó una clasificación de las gestantes en función de la edad gestacional el día de la extracción analítica de biomarcadores. Asimismo se clasificaron en PE y no PE, según los criterios del ISSHP y ACOG. El manejo clínico de los casos tuvo lugar según el protocolo habitual por los facultativos especialistas de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

En los casos de PE, se estableció un punto de corte de 34 semanas para considerar un diagnóstico de PE precoz —inferior a dicho punto de corte— o tardía —superior o igual a 34 semanas—, respectivamente.

No hemos realizado cálculo previo de tamaño muestral, pues existía el factor limitante de la disponibilidad de reactivos en el caso de los factores reguladores de la angiogénesis, así como de la IL-6 en el periodo de la investigación.

IV.2.4. Definiciones.

Las definiciones clínicas utilizadas en el estudio a efectos de clasificación y diagnóstico de los trastornos hipertensivos en el embarazo se muestran a continuación, basándonos en lo publicado en el posicionamiento de la *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) y el *Task Force on Hypertension in Pregnancy* del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en los años 2013 y 2014. (38) (39).

- **Hipertensión arterial:** Se define como la tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg, medidas en dos ocasiones separadas al menos por 4 horas, a partir de la semana 20 de gestación en una mujer sin HTA previamente diagnosticada
- **Hipertensión crónica:** Existencia de hipertensión (TAS ≥ 140 mmHg y/o TAD ≥ 90 mmHg,) diagnosticada antes del embarazo o en las primeras 20 semanas de gestación.

- **Proteinuria:** Excreción urinaria de proteínas es superior a 300 mg/24 horas en ausencia de infección de orina. En el caso de no poder determinar la proteinuria en orina de 24 horas, se debe realizar una determinación en una muestra aislada de orina, considerando la presencia de un índice proteína/creatinina ≥ 300 mg/g. A efectos clasificatorios de PE hemos considerado la proteinuria grave en los casos de excreción mayor 2 g./ 24 h.
- **Hipertensión gestacional:** Aparición de *novo* de hipertensión (TAS ≥ 140 mmHg y/o TAD ≥ 90 mmHg) sin proteinuria ni cumplir otro criterio de PE después de la semana 20 de gestación.
- **Preeclampsia:** Debut hipertensivo a partir de la semana 20 de gestación asociado a proteinuria, CIR o alteración de órgano diana (duplicación del rango superior de transaminasas, trombopenia $< 100.000/\mu\text{L}$, creatinina mayor 1.02 mg/dL, alteraciones cerebrales o visuales).
- **PE precoz y tardía:** La PE diagnosticada con debut clínico antes de la semana 34 de gestación es denominada precoz; se considera PE tardía, cuando su debut clínico tiene lugar o a partir de la semana 34 gestación.
- **Eclampsia:** Aparición de *novo* de convulsiones tónico-clónicas de tipo gran mal o coma en mujeres con PE que no se pueden atribuir a ninguna otra causa.
- **Síndrome de HELLP:** Combinación de hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y trombocitopenia (plaquetas con valores inferiores a $100.000/\mu\text{L}$).
- **CIR:** Peso fetal estimado por debajo del percentil 3 para la edad gestacional (ajustado por sexo y raza), o entre los percentiles 3 y 10 con alteraciones del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas según tablas customizadas en población española, según Figueras y cols (206).
- **Feto pequeño para la edad gestacional (PEG):** Peso fetal estimado inferior al percentil 10, según tablas de Figueras y cols (206).
- **Parto prematuro:** Nacimiento antes de cumplirse la 37.0 semana de gestación.

IV.2.5. Consideraciones éticas

El presente trabajo de investigación se ha efectuado de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con aceptación plena de las normas éticas vigentes (declaración de Helsinki, revisión de Hong-Kong, 1989). El protocolo de estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena. (Anexo 1).

Las participantes recibieron información detallada sobre el estudio en el momento de su inclusión, durante el cual se especificaron los objetivos del estudio y el procedimiento a seguir, dando a conocer la participación voluntaria y el carácter confidencial de la misma. (Anexo 2).

Respecto a la financiación del estudio, los materiales y reactivos necesarios para las determinaciones de los marcadores bioquímicos como sFlt-1 y PlGF, así como la IL-6, que fueron cedidos con fines científicos por el laboratorio *Roche Diagnostics*® sin coste adicional. No se dispuso de financiación añadida para ningún otro parámetro analítico incluido en el estudio. El resto de parámetros se incluyen en los perfiles asistenciales, excepto la cistatina C.

IV.3 MÉTODOS

IV.3.1 Parámetros de estudio

Los principales parámetros bioquímicos y las variables clínicas del estudio se muestran en las siguientes tablas 6 y 7:

Tabla 6. Biomarcadores séricos objeto del estudio.

Cistatina C
Acido Urico
Interleucina-6 (IL-6)
sFlt-1
PlGF

Tabla 7. Variables clínicas y parámetros bioquímicos estudiados.

Variable	Tipo de variable	Categorías	Unidades
Edad gestacional	Cuantitativa		Semanas
Edad materna	Cuantitativa		Años
Nuliparidad	Binaria	No/Sí	
IMC	Cuantitativa		
Diabetes pregestacional	Binaria	No/Sí	
Insuficiencia renal	Binaria	No/Sí	
PE previa	Binaria	No/Sí	
FIV	Binaria	No/Sí	
Síndr. Antifosfolípido	Binaria	No/Sí	
PE (Severidad/Aparición)	Binaria	No/Sí	
Evento final adverso	Binaria	No/Sí	
Intervalo extracción-parto	Cuantitativa		Días
CIR	Binaria	No/Sí	
Ingreso UCI materna	Binaria	No/Sí	
Ingreso UCI neonatal	Binaria	No/Sí	
DPPNI	Binaria	No/Sí	
Ácido úrico	Cuantitativa		mg/mL
Cistatina C	Cuantitativa		mg/L
IL-6	Cuantitativa		pg/mL
sFtl-1	Cuantitativa		pg/mL
PIGF	Cuantitativa		pg/mL

IV.3.2 Protocolo de recogida de datos clínicos

La recogida de datos clínicos se realizó simultáneamente con selección de pacientes y recogida de muestras desde Enero de 2015 a Enero de 2017, consultando las historias clínicas de todas las gestantes en la estación clínica SELENE (Siemens®), perteneciente al Sistema Informático Hospitalario Corporativo del Servicio Murciano de Salud.

Los datos clínicos fueron los siguientes:

- Edad de la gestante.
- Talla y peso: cálculo del IMC.
- Raza.
- Semanas de gestación al diagnóstico.
- Semanas de gestación al nacimiento.
- Diabetes pregestacional.
- Enfermedad renal previa.
- FIV
- Síndrome antifosfolípido
- PE previa
- Nuliparidad.
- HTA crónica.
- Diagnóstico de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (PE *versus* no PE o HTA gestacional).
- Severidad de la PE (leve *versus* severa).
- Debut de la PE (precoz *versus* tardía).
- Existencia de proteinuria (no/leve/grave)
- Días transcurridos entre la extracción sanguínea y la finalización del embarazo.
- Evento perinatal adverso: Presencia de alguno de los siguientes desenlaces: muerte perinatal, crecimiento intrauterino retardado (CIR) severo, desprendimiento de placenta, ingreso en Neonatología (Unidad de Cuidados Intermedios o UCI-neonatal).

- Evento de morbilidad materna severa: Toda aquella situación clínica que obligó a ingreso materno en Unidad de Cuidados Intensivos, o en Unidad de Reanimación durante al menos 12 horas, antes del parto o en el puerperio.

IV.3.3 Recogida y procesamiento de las muestras

IV.3.3.1 Recogida de las muestras

Con base a los criterios de inclusión y exclusión ya descritos en el apartado IV.2.1. y IV.2.2., se seleccionaron las muestras de las pacientes en el momento de debut hipertensivo en el Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena) mediante el programa informático del Servicio de Análisis Clínicos (ServoLab, Siemens Healthcare®, España). Las muestras recogidas en estas gestantes en el momento de ser atendidas fueron las siguientes:

- Muestra de sangre:

Las muestras de suero de las pacientes se recogieron en el momento del diagnóstico de sospecha de PE -una vez confirmada la presencia de HTA- y se extrajeron mediante venopunción en un tubo con gel separador sin aditivos (tapón rojo), necesario para las determinaciones bioquímicas del estudio.

Tras centrifugación a 3500 rpm durante 10 minutos de suero, se alicuotaron y se congelaron inmediatamente a -80°C en el Servicio de Análisis Clínicos del hospital hasta la medición de las magnitudes bioquímicas incluidas en el estudio.

El resto de magnitudes cuya determinación se requirió en la evaluación de la gestante se analizaron según los procedimientos habituales del Servicio de Análisis Clínicos.

De igual forma, se obtuvieron muestras de sangre total mediante venopunción en un tubo de anticoagulante EDTA-K₃ para la realización del hemograma y el recuento de plaquetas.

- Muestra de orina:

Se obtuvieron muestras de orina simultánea de las gestantes para la determinación del índice de proteína/creatinina, así como muestras de orina de 24 horas para el cálculo de excreción urinaria de proteínas, en todos los casos en los que fue posible.

Las muestras de orina simultánea fueron procesadas antes de una hora desde su recogida. El analizador de orina Clinitek Advantus (Siemens®) fue utilizado para la evaluación cualitativa en las tiras de orina. El analizador ADVIA 2400 (Siemens®), determina in vitro los analitos de la orina, incluyendo parámetros tales como: pH, leucocitos, nitritos, proteínas, glucosa, cetonas, urobilinógeno, bilirrubina y eritrocitos. Si las muestras de orina presentaban proteínas positivas, se realizaba la determinación cuantitativa de proteínas en orina en el analizador ADVIA 2400 (Siemens®), para el posterior cálculo del ratio proteína/creatinina.

Además, en los casos en los que fue posible cuantificar las proteínas de una muestra de orina de 24 horas, se realizó en el analizador ADVIA 2400 (Siemens®).

IV.3.3.2 Análisis bioquímico

Para todas las técnicas se realizaron curvas de calibración con estándares propios de las casas comerciales correspondientes, y seguidamente se comprobaron con muestras control de concentración conocida para asegurar un correcto control de calidad en la determinación de las muestras.

Según el parámetro bioquímico estudiado, se han utilizado diferentes autoanalizadores, cuyos fundamentos instrumentales son los siguientes:

a) Espectrofotometría

Las concentraciones séricas de ácido úrico se determinaron mediante los tests de espectroscopía de absorción molecular, utilizando diferentes métodos. En la técnica espectrométrica de absorción se compara la intensidad de un haz de luz medida antes y después de la interacción con una muestra. Técnicamente, se basa en la Ley de *Lambert-Beer*, donde fundamentalmente se da lugar la absorción

de fotones por una o más sustancias presentes en una muestra y la promoción subsiguiente del electrón (o electrones) desde un nivel de energía a otro en esa sustancia.

En este estudio todos estos parámetros de bioquímica clásica se determinaron en un analizador *Dimension Vista* (Siemens®).

Para la medición de las concentraciones séricas de ácido úrico se utilizó el método enzimático colorimétrico de la uricasa/peroxidasa. En éste, el ácido úrico se transforma por acción de la uricasa en alantoína y peróxido de hidrógeno. Bajo la acción catalítica de la peroxidasa, se forma un complejo coloreado a partir de peróxido de hidrógeno, cuyo nivel resultante es directamente proporcional al nivel de ácido úrico presente en la muestra.

b) Turbidimetría

La determinación de las concentraciones de proteína en orina en los casos en los que la tira de orina reciente tuviese un resultado semicuantitativo positivo, se llevaron a cabo en los mismos autoanalizadores de bioquímica clásica ya descritos, pero mediante inmunoturbidimetría.

Ésta consiste en hacer coincidir el analito problema contenido en el espécimen (orina, en este caso) con anticuerpos anti-analito potenciados normalmente con partículas de látex, formándose inmunocomplejos específicos con la capacidad de dispersar un rayo de luz incidente. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de inmunocomplejo formado, así como de la concentración de analito presente en la muestra.

c) Electroquimioluminiscencia

Las concentraciones séricas de los marcadores angiogénicos (sFlt1 y PLGF) y la IL-6 se determinaron mediante un inmunoensayo tipo *sándwich* con detección por electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el autoanalizador COBAS e411 (Roche Diagnostics®).

El fundamento de la ECLIA se basa en la combinación de la reacción convencional Antígeno-Anticuerpo (tipo *sándwich*) sobre la superficie de una micropartícula magnética con la reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo, dando lugar al proceso de luminiscencia (Figura 17).

Es un método basado en la interacción entre un quelato de rutenio y tripropilamina (TPA) sobre la superficie de un electrodo de platino, iniciándose sendas reacciones de oxidación simultáneamente.

La TPA se descompone electroquímicamente tras la oxidación del complejo de rutenio con el resultado neto de la emisión de un fotón, y la reacción resultante genera el complejo de rutenio produciendo múltiples ciclos durante la fase de medida.

La estreptavidina es la base de los inmunoensayos de ECLIA y se acopla a todas las moléculas biotiniladas. El sistema estreptavidina-biotina tiene muy buena eficacia para proporcionar una alta y constante inmunorreactividad de los antígenos y anticuerpos fijados.

El gran número de puntos de unión de biotina en la fase sólida garantiza una alta capacidad de fijación de los componentes biotilados. Las micropartículas paramagnéticas proporcionan una gran superficie para la inmovilización de antígenos y anticuerpos, facilitando una rápida cinética de reacción.

En última instancia, el desencadenamiento de la reacción ECLIA se produce por una simple excitación eléctrica. Las reacciones quimioluminiscentes que llevan a la emisión de luz a partir del marcador rutenio son activadas eléctricamente por aplicación de un voltaje a la mezcla de reacción.

El producto final de la reacción se forma en la misma fase de medida, y la emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación.

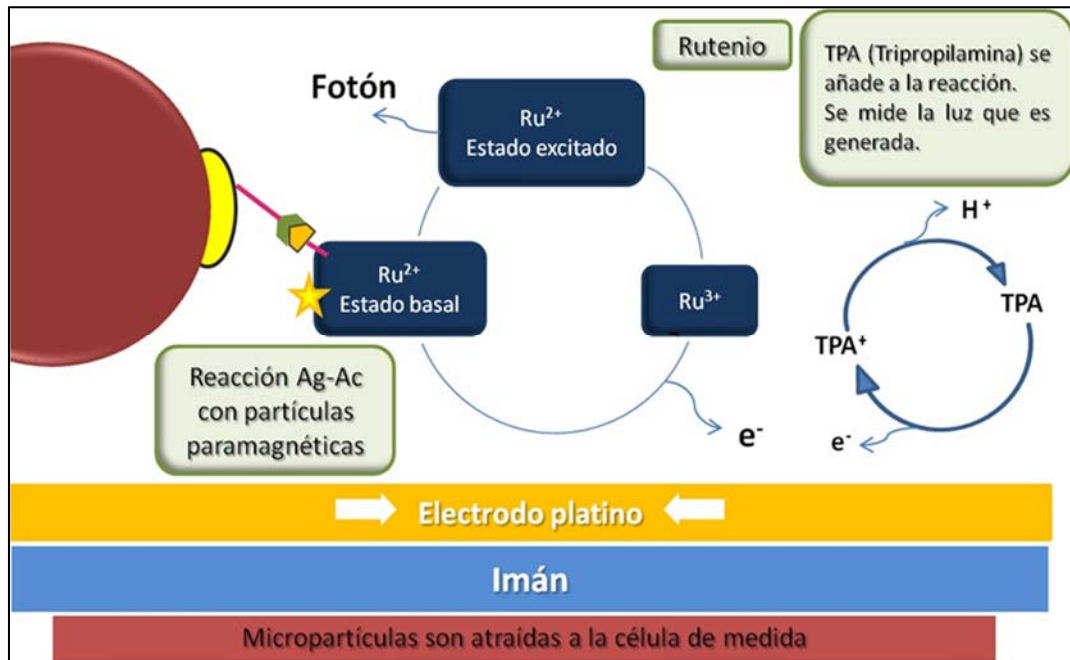


Figura 17. Esquema representativo de la reacción de electroquimioluminiscencia.

d) Nefelometría

El parámetro bioquímico de Cistatina C se determinó mediante un ensayo nefelométrico, utilizando el analizador BN-Prospec (Dade Behring, *Siemens*®).

En la inmunonefelometría se hace coincidir el analito problema contenido en el espécimen (suero en este caso) con anticuerpos anti-analito, potenciados o no con partículas de látex.

Cuando entra en contacto el analito con los anticuerpos anti-analito, se forman los inmunocomplejos específicos, los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente.

Posteriormente, se irradia la cubeta donde tiene lugar la reacción y se mide la intensidad de luz dispersada en un ángulo de 90° respecto a dicha luz incidente.

La intensidad de luz dispersada depende de la concentración de inmunocomplejo formado y, por tanto, de la concentración de analito presente en la muestra (Figura 18).

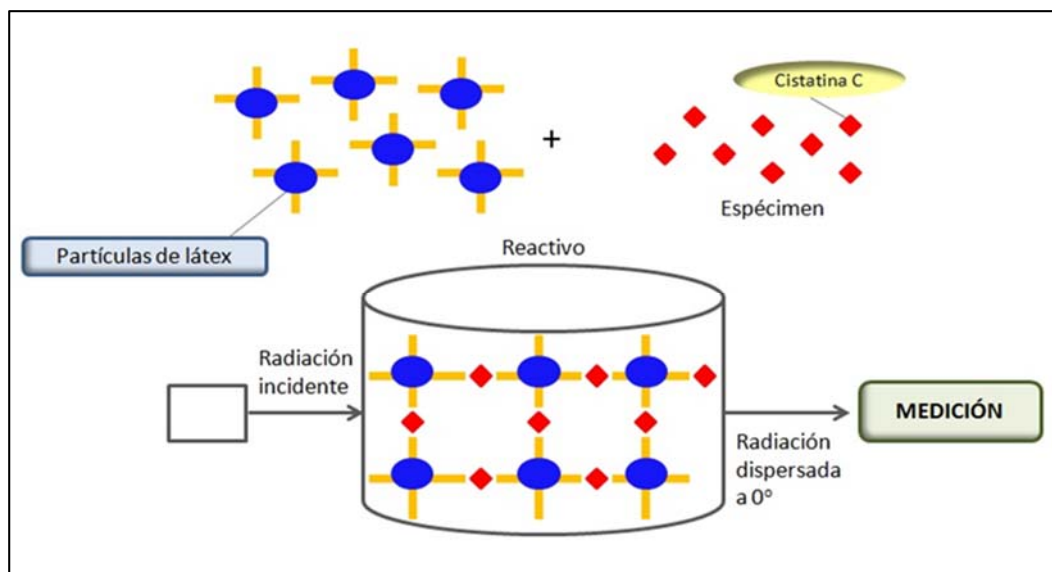


Figura 18. Esquema representativo de la reacción de inmunonefelometría

Como resumen, se muestran a continuación las características analíticas de cada uno de los parámetros bioquímicos analizados (Tabla 8):

Tabla 8. Especificaciones técnicas de los test analíticos del estudio.

	Ác. Úrico (mg/dL)	Creatinina (mg/dL)	Cistatina C (mg/L)	sFlt-1 (pg/mL)	PIGF (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
Estabilidad a T ^a ≤ 20°C	6 meses	3 meses	3 meses	1 mes	4 meses	3 meses
Muestras válidas	Suero o Plasma	Suero o Plasma	Suero o Plasma	Suero o Plasma	Suero o Plasma	Suero o Plasma
Límite de detección	0,5	0,2	0,05	15	10	1,5
Rango de medida	0,2-25	0,17-24,9	0,05-8	10-85000	3-10000	1,5-5000
CV interensayo (%)	≤ 1,5	-	-	≤ 4,3	≤ 4,1	≤ 5,3
Valores de referencia	2,4 - 5,7 (mujeres)	0,5 - 0,9 (mujeres)	0,53 - 0,95			

Los valores de referencia de los factores angiogénicos (sFlt-1 y PlGF) se especifican a continuación (Tabla 9) según las semanas de gestación, sugeridos por el fabricante y obtenidos a partir de un estudio de 877 gestantes normotensas con un embarazo sin complicaciones, Verlohren et al, Hypertension 2014 (207).

Tabla 9. Valores de PlGF, sFlt-1 y cociente sFlt-1/PlGF en función de las semanas de gestación de pacientes normotensas sin complicaciones. Verlohren, 2014

Semanas de gestación	Percentiles								
	PlGF			sFlt-1			sFlt-1/PlGF		
	5	50	95	5	50	95	5	50	95
20+0 - 23+6	119	264	605	572	1299	2997	1,82	4,92	14,6
24+0 - 28+6	169	465	1117	618	1355	3205	0,945	3,06	10
29+0 - 33+6	114	471	1297	773	1742	5165	0,941	3,75	33,9
34+0 - 36+6	78	284	984	992	2552	7363	1,23	9,03	66,4
37+0 - parto	54,4	191	862	1533	3485	9184	2,18	19,6	112

IV.3.4 Análisis estadístico

Se analizaron las distintas variables de estudio mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Respecto a las variables cualitativas, tanto las categóricas como las ordinales, fueron descritas sus frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas continuas fueron descritas con el valor de la mediana, rango intercuartílico, y frecuencias, con un intervalo de confianza del 95% cuando se trataba de un parámetro cuantitativo.

En una primera etapa, se elaboró un estudio prospectivo descriptivo y comparativo de las variables de estudio en función de las características de las pacientes en el ámbito del diagnóstico de PE y del pronóstico materno y perinatal. En una segunda fase, se estableció una estrategia con finalidad analítica con el objetivo de determinar con técnicas estadísticas multivariantes adecuadas, los factores de riesgo que se asocian a la PE, así como establecer un modelo según combinaciones de biomarcadores para la predicción de eventos adversos perinatales.

Para llevar a cabo un adecuado análisis estadístico de la población de estudio, en primer lugar, se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para conocer la normalidad de las variables continuas. En nuestro caso ninguno de los marcadores bioquímicos seguía una distribución normal ($p < 0,05$), por lo que se aplicaron en todos los casos tests no paramétricos (Tabla 10).

Tabla 10. Prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov de los marcadores bioquímicos.

N= 159	Z de Kolmogorov-Smirnov	Significación asintótica (bilateral)	Unidades
<i>sFlt-1</i>	0,106	<0.001	pg/mL
<i>PlGF</i>	0,372	<0.001	pg/mL
<i>sFlt-1/PlGF</i>	0,259	<0.001	-
<i>IL-6</i>	0,301	<0.001	pg/mL
<i>Ácido úrico</i>	0,213	<0.001	mg/dL
<i>Cistatina C</i>	0,111	<0.001	mg/L

La distribución normal de las variables se comprobó mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Las variables de distribución normal se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables que no siguieron una distribución normal se expresan como mediana y percentil 25 y 75.

En la comparación de medias se aplicaron los test no paramétricos de *U-Mann Whitney* y H de *Kruskal-Wallis* para el estudio de variables que no seguían una distribución normal. La comparación de variables discretas se llevó a cabo a través de la prueba exacta de *Fischer*.

Las correlaciones entre variables continuas se realizaron mediante el coeficiente de correlación de *Spearman*, en el caso de aquellas variables que no siguiesen una distribución normal. Se realizó un análisis univariante de la asociación entre las características maternas y los marcadores propuestos como posibles predictores de eventos perinatales desfavorables, utilizando el test de *U-Mann Whitney*.

Además, se elaboraron curvas de rendimiento diagnóstico ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para la obtención de posibles puntos de corte de los marcadores de PE y de los valores de sensibilidad (S) y especificidad (E), así como los coeficientes de probabilidad positivo y negativo. Para ello, se utilizó el programa informático MedCalc.

Con la finalidad de comprobar qué variables se asociaron de forma independiente con los eventos perinatales desfavorables, se ha realizado un análisis de regresión logística, tomando como referencia la *Odds Ratio* (OR) ajustada, con un intervalo de confianza del 95%. Se seleccionaron aquellas variables estadísticamente significativas del análisis univariante realizado previamente.

En todos los contrastes de hipótesis realizados con técnicas estadísticas se ha aceptado la existencia de significación estadística para una confianza superior al 95%, admitiendo un valor aleatorio inferior al 5% ($p < 0,05$). El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa informático *SPSS* versión 21.0 (Chicago, Illinois, USA).

V – RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

V.1.1 Características generales de la población de estudio

Durante el período de estudio 174 gestantes procedentes del Servicio de Obstetricia del Hospital General Universitario de Santa Lucía (Cartagena) reunieron los criterios de inclusión previamente definidos por hipertensión de *novo* en el momento de asistencia a Urgencias o Consulta de Unidad Materno-Fetal, y considerar las causas de exclusión. Dado que en 15 pacientes no se dispuso de muestra de sangre para la medición de todos los biomarcadores, la población final estuvo formada por 159 gestantes (Figura 19).

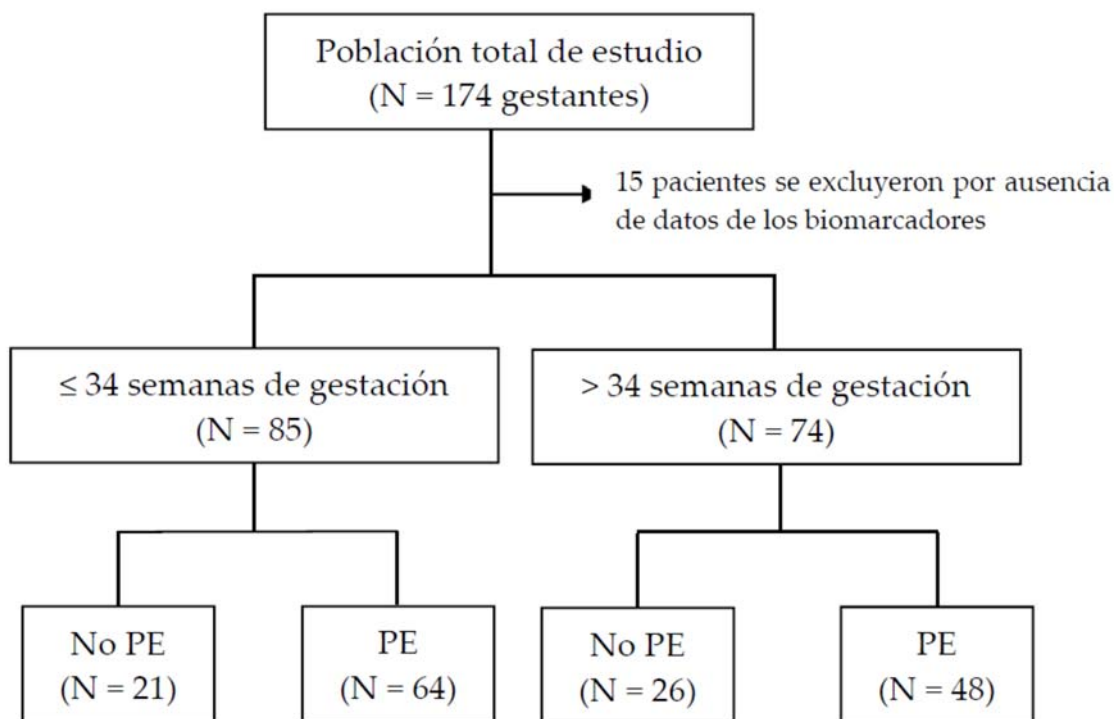


Figura 19. Población de estudio para el análisis de biomarcadores en el diagnóstico de preeclampsia.

Las características generales de la población total de estudio se resumen en la Tabla 11.

De las pacientes incluidas en el estudio, la mediana de edad fue de 32 años con un 10,1% de gestantes mayor o igual a 40 años. La mediana de las semanas de gestación (SG) al diagnóstico y al parto fueron respectivamente de 35 y 37. El 51,6% de la población era nulípara, un 3,4% tenían diabetes pregestacional y un 4,4% PE previa. Un 8,8% de las gestantes estudiadas requirieron manejo intensivo. Se observó un 2,5% de casos de muerte perinatal y un 42,8% de prematuridad.

Tabla 11. Características generales de la población total de estudio.

Variables clínicas	N = 159
Edad materna (años)	32 (28-36)
• Edad ≥ 40 años	16 (10,1%)
IMC (kg/m²)	28,3 (24,1-32,7)
SG diagnóstico (semanas)	35 (32-37)
Tiempo finalización hasta parto (días)	8 (3-21)
SG nacimiento (semanas)	37,1 (34,0-38,0)
Ingreso materno en UCI	14 (8,8%)
Diabetes pregestacional	6 (3,4%)
Nuliparidad	82 (51,6%)
Muerte perinatal	4 (2,5%)
Prematuridad	68 (42,8%)
PE previa	7 (4,4%)
FIV	7 (4,4%)
Síndrome antifosfolipídico	3 (1,9%)
Enfermedad renal previa	1 (0,6%)

Los datos se expresan en frecuencia (N, %) y mediana (rango intercuartílico).

V.1.2. Características generales de la población según la presencia de PE.

Las características de la población en función del diagnóstico final de PE o no PE, se expresan en la Tabla 12. Del grupo total de 159 pacientes, en 112 casos presentaron PE, mientras que 47 tuvieron hipertensión gestacional (no PE).

Tabla 12. Características generales de las gestantes con PE y sin PE.

VARIABLES CLÍNICAS	No PE	PE	p-valor
Edad materna (años)	34 (30-37)	31 (27-36)	0,028*
• Edad ≥ 40 años	5 (10,6%)	11 (9,8%)	0,876
IMC (kg/m ²)	29,3 (7,3)	29,0 (6,5)	0,788
SG diagnóstico (semanas)	35 (33-37)	34 (31-36)	0,196
Tiempo finalización hasta parto	20 (6-37)	6 (2-16)	<0,001*
SG nacimiento (semanas)	38 (37-39)	36 (33-37)	<0,001*
Ingreso materno en UCI	0	14 (12,5%)	<0,011*
Diabetes pregestacional	0	5 (4,5%)	<0,141
Nuliparidad	17 (36%)	65 (58%)	0,012*
Muerte perinatal	1 (2,1%)	3 (2,7%)	0,840
PE previa	0	7 (6,3%)	0,08
Prematuridad	4 (8,5%)	64 (57,1%)	<0,001*
Enfermedad renal previa	0	1 (0,9%)	0,516
FIV	2 (4,3%)	5 (4,5%)	0,953
Evento perinatal desfavorable	8 (17%)	64 (57,1%)	<0,001*
Síndrome antifosfolípido	0	3 (3,2%)	0,257
DPPNI	0	3 (3,2%)	0,257
Ingreso en UCI neonatal	6 (12,82%)	57 (51,4%)	<0,001*
CIR	4 (8,5%)	33 (29,7%)	0,004*

Los datos se expresan en frecuencia (N; %) y mediana (rango intercuartílico) o media (DE) en función de la distribución de la variable.

En cuanto a las características de la población en función del diagnóstico final de PE o no PE, la mediana de edad materna fue de 34 y 31 años para gestantes sin PE y con PE respectivamente, observándose diferencias significativas entre ambas ($p= 0,028$).

Del mismo modo se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo de finalización desde el diagnóstico hasta el momento del parto y en las semanas de gestación al nacimiento ($p<0,05$). Por otro lado, el 58% de las gestantes con PE eran nulíparas, se dieron 3 casos de muerte perinatal en gestantes con PE y el 57,1% de éstas se asoció con un evento perinatal desfavorable (Tabla 12).

V.1.3. Características generales de la población según la edad gestacional y presencia de PE.

Las características de la población en función del debut y del diagnóstico final de PE o no PE, se expresan en la Tabla 13. Del grupo total de 159 pacientes, 85 gestantes se clasificaron como gestación en menor o igual a 34 semanas, de las cuales a 64 de éstas presentaron PE, mientras que 21 tuvieron hipertensión gestacional (no PE). De las pacientes mayores de 34 semanas de gestación, 48 presentaron PE y 26 tuvieron hipertensión gestacional.

Cabe destacar las diferencias significativas que se encontraron respecto a la aparición de eventos adversos en el grupo de gestantes menor o igual a 34 semanas de gestación, así como las diferencias presentes en este grupo entre las semanas de gestación en el momento del parto, el ingreso en UCI neonatal y UCI materno y la presencia de CIR ($p<0,05$).

En el grupo de gestantes mayores de 34 semanas sólo se encontraron diferencias significativas en las semanas de gestación en el momento del parto.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de la población en función del diagnóstico de preeclampsia.

Variables	≤ 34 semanas de gestación (N = 85)		> 34 semanas de gestación (N = 74)	
	No PE (N= 21)	PE (N = 64)	No PE (N= 26)	PE (N = 48)
Edad materna (años)	34 (29-36)	32 (28-36)	35 (31-37)	31 (26-36)
IMC (kg/m ²)	27 (2-38)	28 (24-32)	29 (24-32)	29 (24-33)
Diabetes pregestacional	0	5 (7,8%)	0	0
Insuficiencia renal crónica	0	0	0	1 (2,1%)
Nuliparidad	9 (42,9%)	41 (64,1%)	8 (30,8%)	24 (50%)
PE previa	0	6 (9,4%)	0	1 (2,1%)
Edad > 40 años	0	6 (9,4%)	3 (11,5%)	5 (10,4%)
Síndrome antifosfolipídico	0	3 (4,7%)	0	0
Evento adverso	4 (19%)	49 (76,6%)	4 (15,4%)	15 (31,3%)
FIV	1 (4,8%)	3 (4,7%)	1 (3,8%)	2 (4,2%)
SG al diagnóstico (semanas)	32 (28-33)	31 (27-33)	37 (36-37)	37 (36-37)
SG al parto (semanas)	38 (37-38)	33 (31-36)	38 (37-39)	37 (37-38)
Ingreso en UCI neonatal	3 (14,3%)	45 (71,4%)	3 (11,5%)	12 (25%)
Ingreso en UCI materno	0	11 (17,2%)	0	3 (6,3%)
CIR	2 (9,5%)	28 (43,8%)	2 (7,7%)	5 (10,5%)

Los datos se expresan en frecuencia (N, %) y mediana (rango intercuartílico).

V.2. ESTUDIO DE LAS CONCENTRACIONES DE LOS BIOMARCADORES. RENDIMIENTOS DIAGNOSTICOS.

V.2.1 Concentraciones de los biomarcadores según la presencia de PE

Al comparar las concentraciones de los biomarcadores en la población total del estudio según la presencia de PE, obtuvimos los siguientes resultados.

En la comparación de las concentraciones de los biomarcadores estudiados respecto al diagnóstico de PE (Tabla 14), se observaron diferencias significativas en todos ellos ($p < 0,05$) con un total de 112 pacientes con PE y 47 gestantes que presentaban HTA gestacional sin PE.

Tabla 14. Concentraciones de los biomarcadores en función del desarrollo de PE.

	PE	No PE	Valor de p
sFlt-1 (pg/mL)	10140 (6032-15301)	4223 (2351-6847)	<0,001*
PlGF (pg/mL)	84,5 (41,2-139,5)	176,9 (108,4-274,3)	<0,001*
sFlt-1/PlGF	126 (62-263)	23 (9-49)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	5,8 (4,7-6,8)	4,3 (3,7-5,2)	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	5,5 (3,5-9)	3,8 (2,4-5,8)	0,001*
Cistatina C (mg/L)	1,19 (0,97-1,41)	1,05 (0,88-1,25)	0,006*

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) con su correspondiente significación estadística (p).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de todos los biomarcadores en función del desarrollo de PE (*Figura 19*).

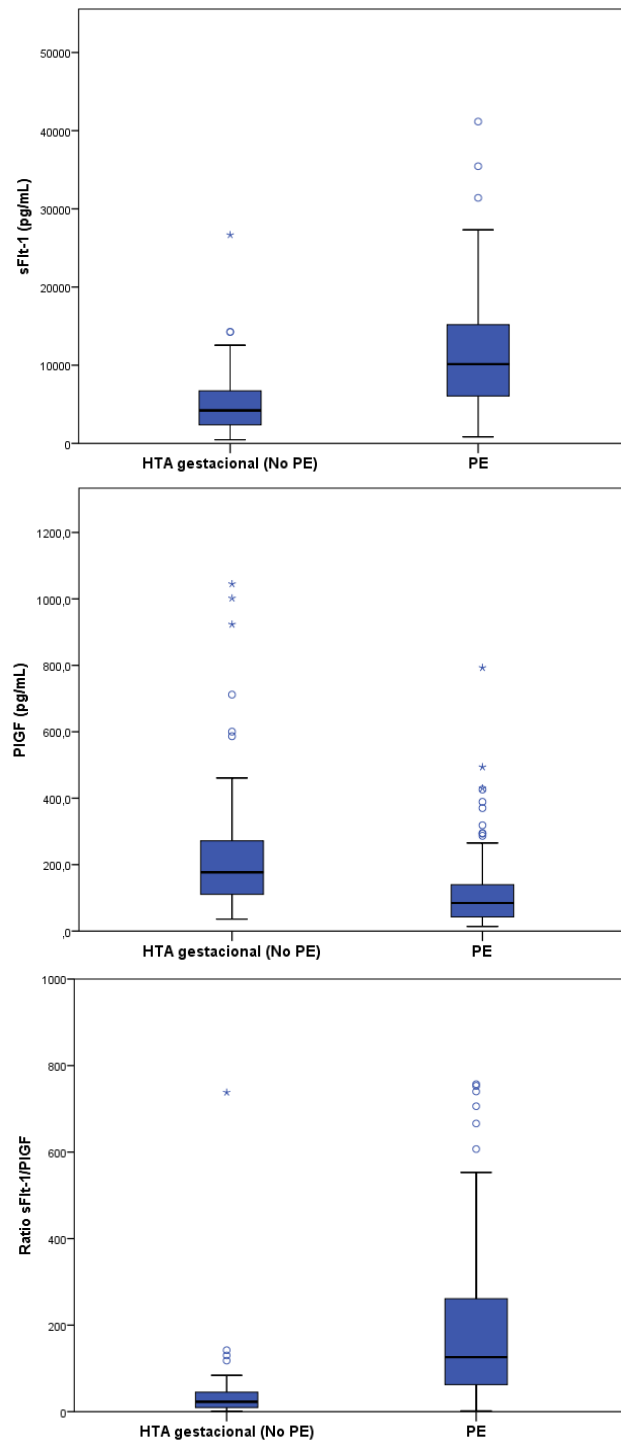


Figura 20. Diagrama de cajas de marcadores angiogénicos en función del desarrollo de PE

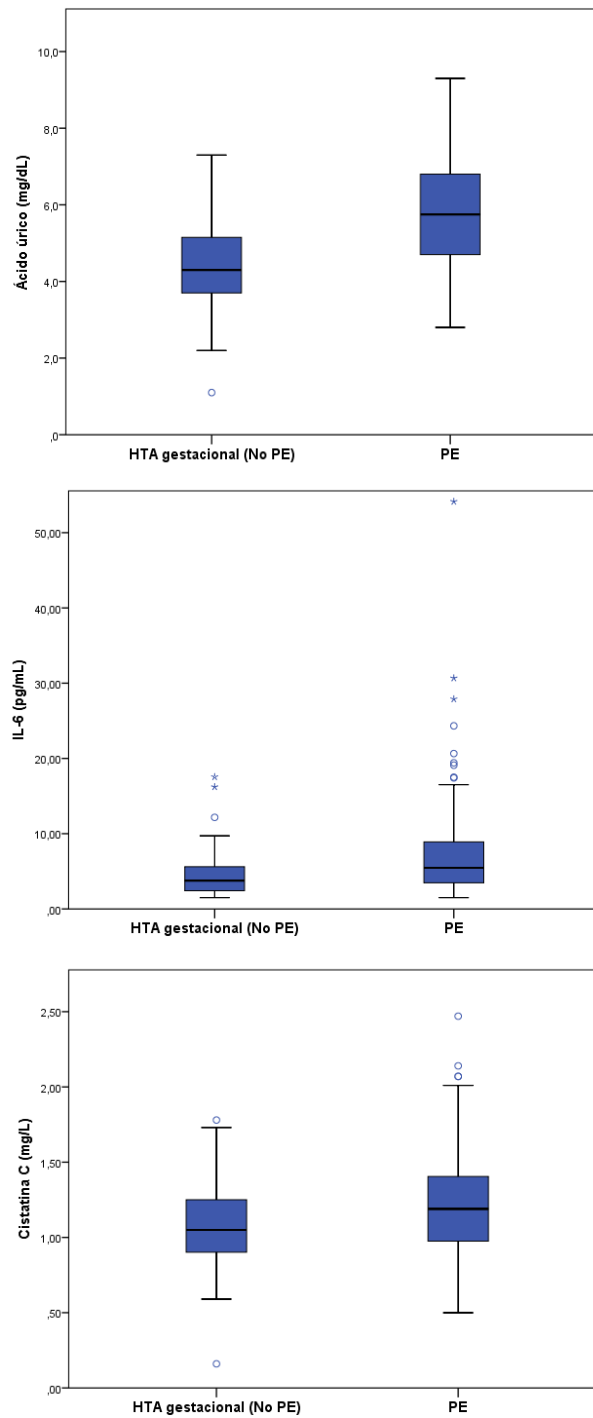


Figura 21. Diagramas de cajas de otros biomarcadores en función del desarrollo de PE

V.2.2. Rendimiento de los biomarcadores para el diagnóstico de PE.

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para el diagnóstico de PE, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 15). Además, se muestra el valor *p* de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PlGF (AUC= 0,845) y los factores PlGF (AUC= 0,796) y el sFlt-1 (AUC= 0,780) y el ácido úrico (AUC= 0,769).

Tabla 15. Curvas ROC para el diagnóstico de PE en la población total.

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,845	<0,001*	0,779-0,897	-
PlGF	0,796	<0,001*	0,725-0,856	0,032
sFlt-1	0,780	<0,001*	0,708-0,842	0,002
Ácido úrico	0,769	<0,001*	0,696-0,832	0,03
IL-6	0,661	<0,001*	0,582-0,734	<0,001
Cistatina C	0,637	0,004*	0,557-0,712	<0,001

En la *Figura 22* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE en la población total del estudio.

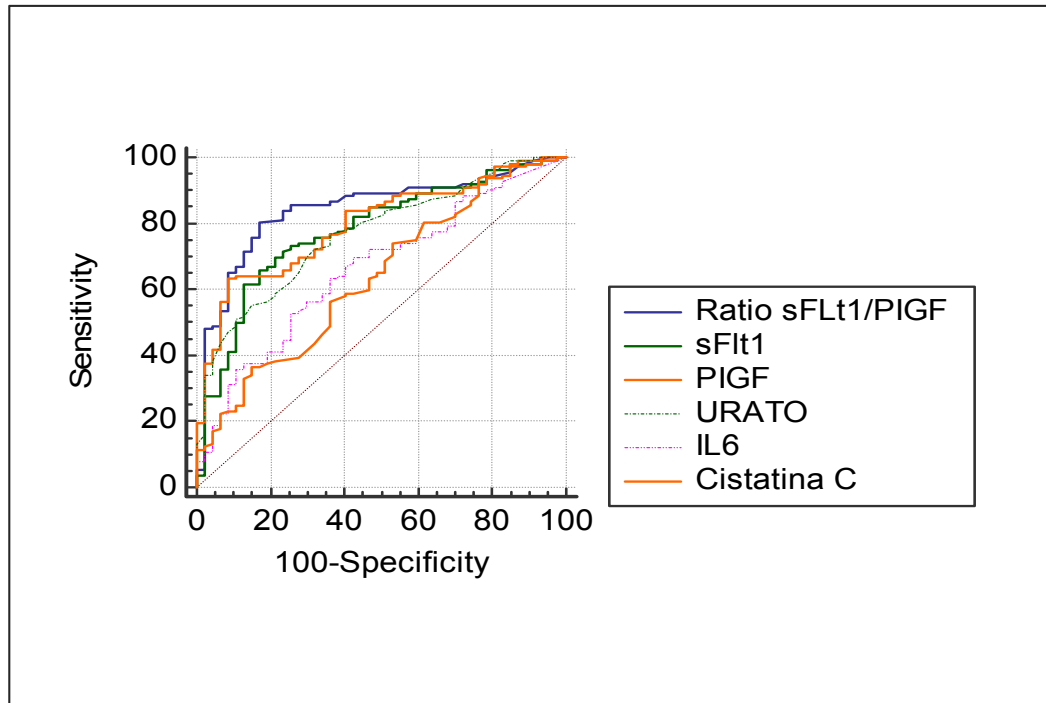


Figura 22. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE

En cuanto al rendimiento de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de la PE en la población total del estudio, se obtuvieron puntos de corte para cada uno de ellos seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PlGF de 54, se obtuvieron valores de sensibilidad (80,4%), especificidad (83%), valor predictivo positivo (91,8%) y negativo (63,9%), y unos coeficientes de verosimilitud positivo (4,72) y negativo (0,24), siendo el marcador con valores de rendimientos diagnósticos más óptimos.

Los rendimientos de las magnitudes de acuerdo a los puntos de corte seleccionados se detallan a continuación (Tabla 16).

Tabla 16. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S % (IC95)</i>	<i>E % (IC95)</i>	<i>VPP % (IC95)</i>	<i>VPN % (IC95)</i>	<i>CV + (IC95)</i>	<i>CV - (IC95)</i>
sFlt-1/PIGF	54	80,4 (71,8-87,3)	83,0 (69,2-92,4)	91,8 (84,5-96,4)	63,9 (50,6-75,8)	4,72 (2,5-8,9)	0,24 (0,2-0,4)
PIGF	97,3	63,4 (53,8-73,3)	91,5 (79,6-97,6)	94,7 (86-98,5)	51,2 (40-62,3)	7,45 (2,9-19,2)	0,40 (0,3-0,5)
sFlt-1	7,633	66,1 (56,5-74,7)	83 (69,2-92,4)	90,2 (81,7-95,7)	50,6 (39-62,2)	3,88 (2-7,4)	0,41 (0,3-0,5)
Ácido úrico	4,6	76,8 (67,9-89,2)	63,8 (48,5-77,3)	83,5 (74,9-90,1)	53,6 (39,7-67,0)	2,12 (1,4-3,1)	0,36 (0,2-0,5)
IL-6	4,6	62,5 (52,9-71,5)	63,8 (48,5-77,3)	80,5 (70,6-88,2)	41,7 (30,2-53,9)	1,73 (1,2-2,6)	0,59 (0,4-0,8)
Cistatina C	1,28	36,6 (27,7-46,2)	85,1 (71,7-93,8)	85,4 (72,2-93,9)	36,0 (27,1-45,7)	2,46 (1,2-5,1)	0,74 (0,6-0,9)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95) y los coeficientes de verosimilitud positivo (VP +) y negativo (VP -) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.3 Concentraciones de los biomarcadores en gestantes menores de 34 semanas de gestación según la presencia de PE. Rendimiento diagnóstico.

En cuanto a la comparación de las concentraciones de los marcadores entre gestantes con PE (64 pacientes) y no PE (21 pacientes), se encontraron diferencias significativas en todos ellos ($p < 0,05$), tanto en los factores angiogénicos y el cociente de éstos, como en el resto de biomarcadores (Tabla 17).

Tabla 17. Concentraciones de biomarcadores estudiados entre gestantes menores de 34 semanas de gestación con y sin PE.

	PE (N= 64)	No PE (N= 21)	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	11239 (7432-15451)	1852 (1424-2463)	<0,001*
PlGF (pg/mL)	56,2 (30,7-93,7)	256,5 (185,3-656)	<0,001*
sFlt-1/PlGF	219 (89-400)	5 (3-14)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	5,6 (4,4-6,4)	3,7 (3-4,7)	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	5,6 (3,5-10,3)	3,3 (1,5-4,4)	0,002*
Cistatina C (mg/L)	1,16 (0,32)	0,88 (0,19)	0,001*

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) o media (SD) según su distribución con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de todos los biomarcadores de las gestantes del estudio con edad gestacional menor o igual a 34 semanas (*Figura 23.*)

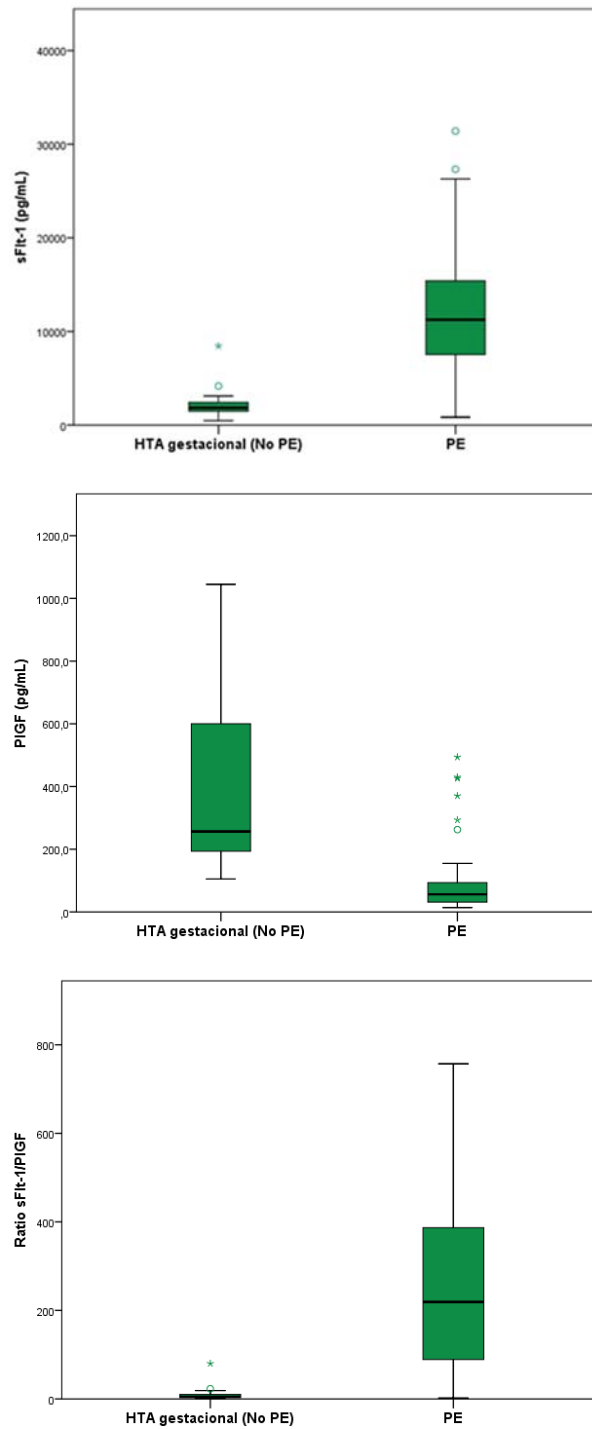


Figura 23. Diagramas de cajas de los biomarcadores angiogénicos en gestantes ≤ 34 semanas

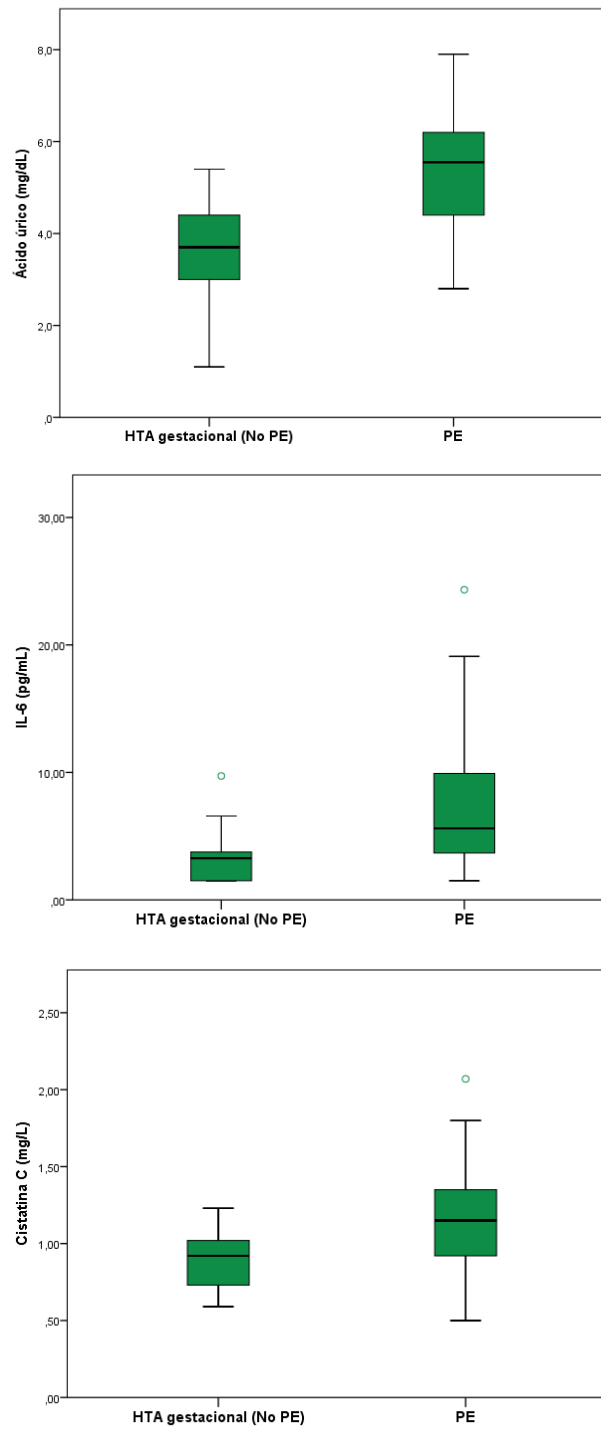


Figura 24. Diagramas de cajas de otros biomarcadores en gestantes ≤ 34 semanas.

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para predecir el diagnóstico de PE precoz, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 18). Además, se muestra el valor *p* de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PlGF (AUC= 0,920) y los factores PlGF (AUC= 0,914) y el sFlt-1 (AUC= 0,907) y el Ácido úrico (AUC= 0,846).

Tabla 18. Curvas ROC para el diagnóstico de preeclampsia precoz

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,920	<0,001*	0,827-0,962	-
PlGF	0,914	<0,001*	0,820-0,969	0,602
sFlt-1	0,907	<0,001*	0,811-0,964	0,392
Ácido úrico	0,846	<0,001*	0,738-0,923	0,101
IL-6	0,773	<0,001*	0,654-0,866	0,005
Cistatina C	0,756	<0,001*	0,636-0,853	0,001

En la *Figura 25* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE en gestantes con menor o igual a 34 semanas de gestación.

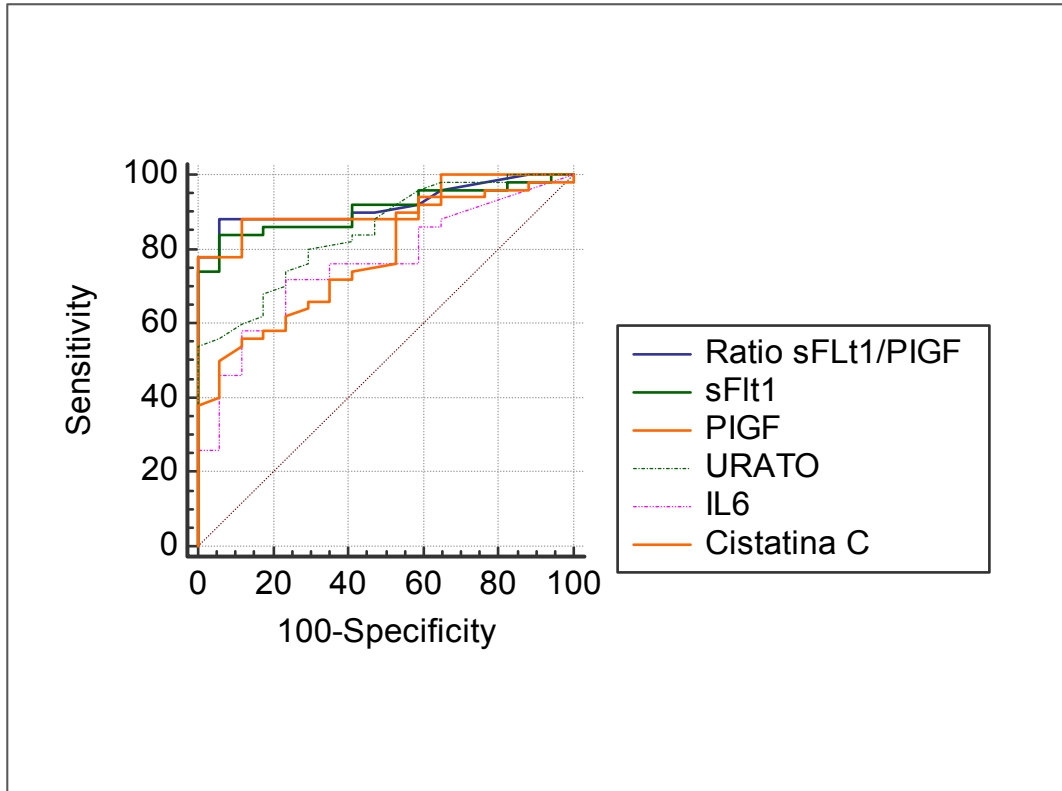


Figura 25. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE precoz versus HTA no PE.

En cuanto al rendimiento de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE precoz, se obtuvieron puntos de corte para cada uno de ellos seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PlGF de 23, se obtuvieron valores de sensibilidad (88%), especificidad (94,12%), valor predictivo positivo (97,8%) y negativo (72,7%), y unos coeficientes de verosimilitud positivo (14,96) y negativo (0,13); siendo el marcador con valores de rendimientos diagnósticos más óptimos.

Los rendimientos de las magnitudes de acuerdo a los puntos de corte seleccionados se detallan a continuación (Tabla 19).

Tabla 19. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE precoz.

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (IC95)	<i>E %</i> (IC95)	<i>VPP %</i> (IC95)	<i>VPN %</i> (IC95)	<i>CV+</i> (IC95)	<i>CV-</i> (IC95)
sFlt-1/PIGF	23	88 (75,7-95,5)	94,12 (71,3-91,9)	97,8 (88,2-99,9)	72,7 (49,8-89,3)	14,96 (2,2-100,4)	0,13 (0,06-0,3)
PIGF	94,7	78 (64-88,5)	100 (80,5-100)	100 (91-100)	60,7 (40,6-78,5)	-	0,22 (0,1-0,4)
sFlt-1	4,165	84 (70,9-92,8)	94,1 (71,3-99,9)	97 (87,7-99,9)	66,7 (44,7-84,4)	14,28 (2,1-96)	0,17 (0,09-0,3)
Ácido úrico	5,4	54 (39,3-68,2)	100 (80,5-100)	100 (82,2-100)	42,5 (27-59,1)	-	0,46 (0,3-0,6)
IL-6	1,07	62 (57,5-83,8)	76,5 (50,1-93,2)	90 (76,3-97,2)	48,1 (28,7-68,1)	3,06 (1,3-7,3)	0,37 (0,2-0,6)
Cistatina C	3,8	56 (41,3-70)	88,2 (63,6-98,5)	93,3 (77,9-99,2)	40,5 (28,7-68,1)	4,76 (1,3-17,9)	0,5 (0,3-0,7)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95) y los coeficientes de verosimilitud positivo (VP +) y negativo (VP -) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.4 Concentraciones de los biomarcadores en gestantes mayores de 34 semanas de gestación según la presencia de PE. Rendimiento diagnóstico.

En cuanto a la comparación de las concentraciones de los marcadores entre gestantes con PE (48 pacientes) y no PE (26 pacientes), se encontraron diferencias significativas en todos ellos ($p < 0,05$), tanto en los factores angiogénicos y el cociente de éstos, excepto en la IL-6 ($p = 0,124$) y en la Cistatina C ($p = 0,063$) (Tabla 20).

Tabla 20. Concentraciones de biomarcadores en gestantes mayores de 34 semanas de gestación con y sin PE.

	PE (N= 48)	No PE (N= 26)	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	8594 (5390-15143)	5793 (4197-7765)	0,006*
PIGF (pg/mL)	96,3 (59,2-157,7)	142,4 (101,7-226,2)	0,005*
sFlt-1/PIGF	92 (55-169)	38 (23-56)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	6,0 (4,8-6,9)	4,6 (4-5,5)	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	5,35 (3,46-8,01)	4,41 (3,22-6,82)	0,124
Cistatina C (mg/L)	1,23 (1,02-1,51)	1,23 (0,97-1,29)	0,063

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de algunos de los biomarcadores de las gestantes del estudio con edad gestacional mayor a 34 semanas (*Figura 26*).

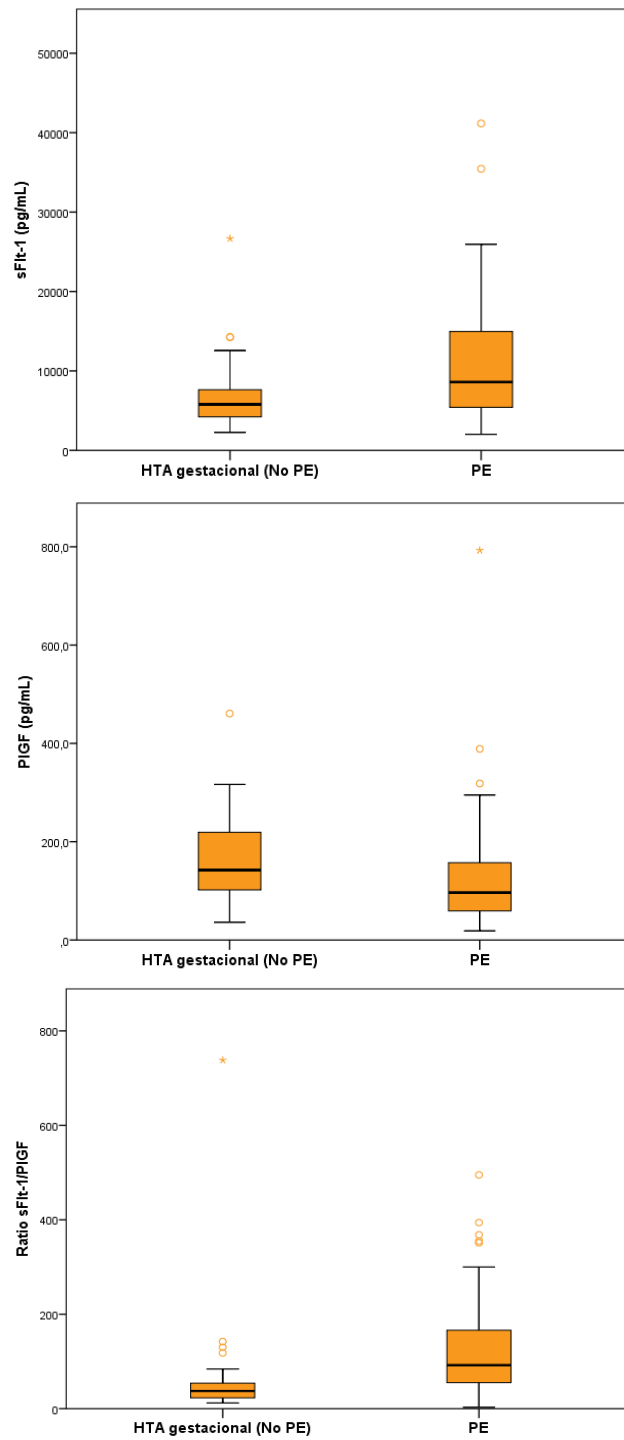


Figura 26. Diagramas de cajas de los biomarcadores angiogénicos en gestantes mayores de 34 semanas

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para predecir el diagnóstico de PE tardía, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 21). Además, se muestra el valor p de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PlGF (AUC= 0,765) y el Ácido úrico (AUC= 0,746).

Tabla 21. Curvas ROC para el diagnóstico de preeclampsia tardía

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,765	<0,001*	0,665-0,847	-
PlGF	0,681	0,002*	0,376-0,774	0,06
sFlt-1	0,677	0,002*	0,571-0,771	0,01
Ácido úrico	0,746	<0,001*	0,645-0,831	0,72
IL-6	0,599	0,109	0,492-0,700	0,03
Cistatina C	0,583	0,181	0,476-0,685	0,007

En la *Figura 27* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE en gestantes mayores de 34 semanas de gestación

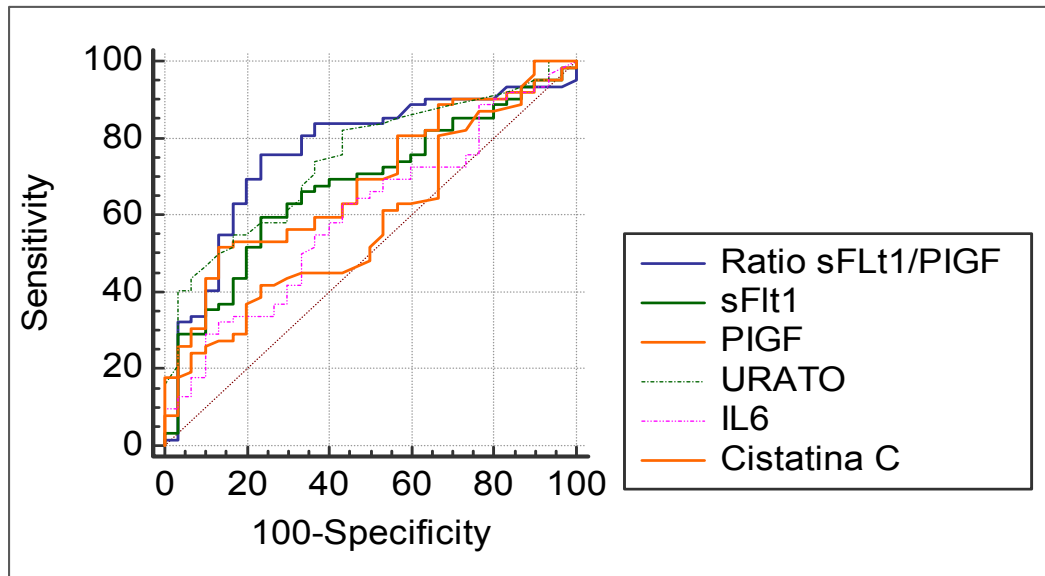


Figura 27. Curvas ROC de los biomarcadores para el diagnóstico de PE tardía versus HTA no PE

En cuanto al rendimiento de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE tardía, se obtuvieron puntos de corte para cada uno de ellos seleccionados de acuerdo al Índice de Youden

Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PlGF de 54, se obtuvieron valores de sensibilidad (75,8%), especificidad (76,7%), valor predictivo positivo (87%) y negativo (60,5%), y unos coeficientes de verosimilitud positivo (3,21) y negativo (0,32), siendo el biomarcador con valores de rendimientos diagnósticos más óptimos.

Los rendimientos de las magnitudes de acuerdo a los puntos de corte seleccionados se detallan a continuación (Tabla 22):

Tabla 22. Rendimientos de las magnitudes bioquímicas para el diagnóstico de PE tardía

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (IC95)	<i>E %</i> (IC95)	<i>VPP %</i> (IC95)	<i>VPN %</i> (IC95)	<i>CV+</i> (IC95)	<i>CV-</i> (IC95)
sFlt-1/PIGF	54	75,8 (63,3-85,8)	76,7 (57,7-90,1)	87 (75,1-94,6)	60,5 (43,4-76)	3,21 (1,7-6,3)	0,32 (0,2-0,5)
PIGF	97,3	51,6 (38,6-58,5)	86,7 (69,3-96,2)	88,9 (73,9-96,9)	46,4 (33-60,3)	3,87 (1,5-9,9)	0,56 (0,4-0,7)
sFlt-1	76,33	59,7 (46,4-71,9)	76,7 (57,7-90,1)	84,1 (69,9-93,4)	47,9 (33,3-62,8)	2,56 (1,3-5)	0,53 (0,4-0,8)
Ácido úrico	4,6	82,3 (75-90,8)	56,7 (37,4-74,5)	79,7 (67,8-88,7)	60,7 (40,6-78,5)	1,9 (1,2-2,9)	0,31 (0,2-0,6)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95), y los coeficientes de verosimilitud positivo (CV+) y negativo (CV-) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.5. Comparación de la concentración de los biomarcadores en gestantes con diagnóstico de PE precoz y tardía

Al comparar las concentraciones de los marcadores de PE entre pacientes de menor o igual a 34 semanas de gestación (64 pacientes) y pacientes de mayor de 34 semanas de gestación (48 pacientes), sólo se observaron diferencias significativas en los biomarcadores angiogénicos considerados por separado y en el cociente sFlt-1/PIGF ($p < 0,05$) (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación de biomarcadores en PE precoz y tardía

	PE precoz	PE tardía	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	12427 (9311-16498)	8460 (4902-14017)	0,006*
PlGF (pg/mL)	47,3 (28,2-71,6)	107,4 (61,7-166)	<0,001*
sFlt-1/PlGF	243 (177-454)	82 (53-156)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	6,1 (5-7)	5,6 (4,6-6,8)	0,211
IL-6 (pg/mL)	6,89 (3,68-12,61)	5,33 (3,45-7,44)	0,144
Cistatina C (mg/L)	1,22 (0,97-1,38)	1,18 (0,99-1,43)	0,839

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de algunos de los biomarcadores de las gestantes del estudio en función de la edad gestacional (*Figura 28*).

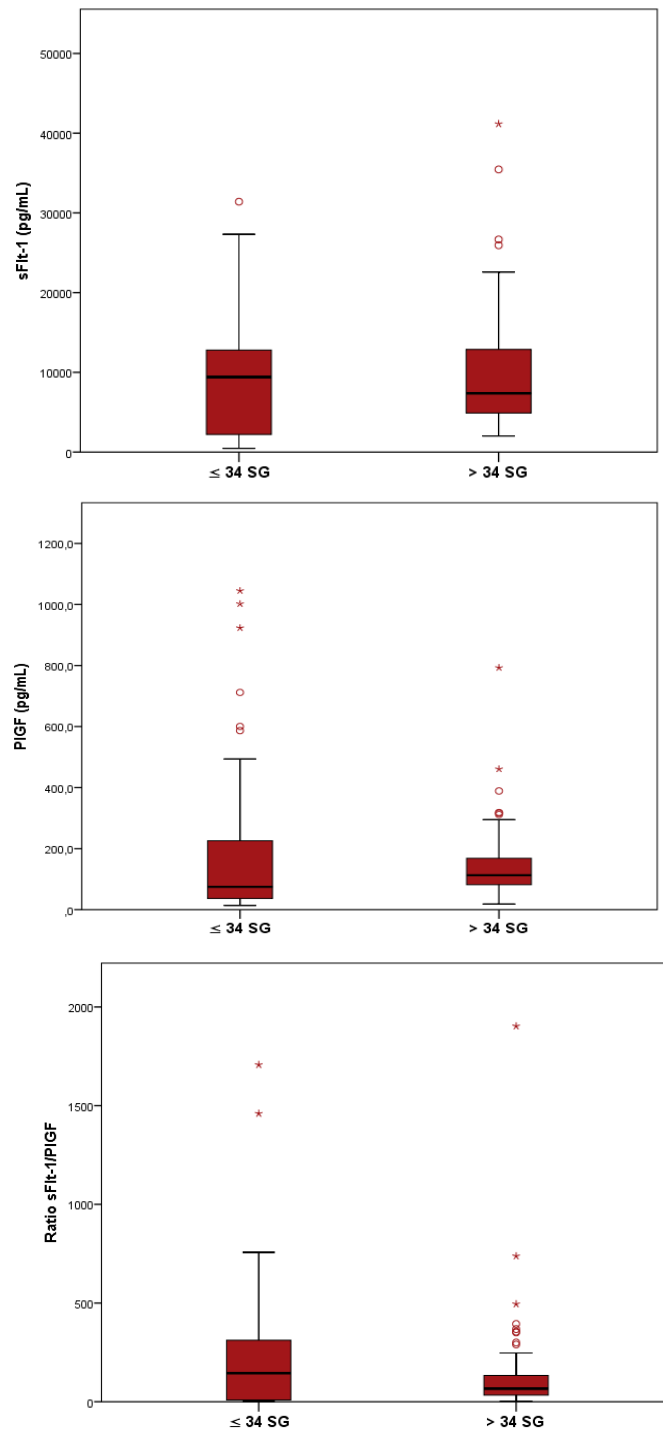


Figura 28. Diagramas de cajas de los biomarcadores en gestantes con PE precoz y tardía

V.2.6. Concentraciones de los biomarcadores en gestantes con posterior ingreso en UCI. Rendimiento diagnóstico.

En la comparación de las concentraciones de los biomarcadores en la población total del estudio, se encontraron 14 pacientes que ingresaron en UCI y 145 pacientes que no ingresaron en UCI.

Se observaron diferencias significativas en casi todos los marcadores estudiados ($p < 0,05$), excepto en la IL-6 ($p = 0,069$) y en la Cistatina C ($p = 0,490$) (Tabla 24).

Tabla 24. Comparación de biomarcadores en gestantes que precisaron de ingreso en UCI.

	Ingreso en UCI (N= 14)	No ingreso en UCI (N= 145)	Valor de p
sFlt-1 (pg/mL)	13626 (10995-19214)	7318 (3986-12539)	<0,001*
PIGF (pg/mL)	36,8 (28,8-56,6)	109 (61,8-196,5)	<0,001*
sFlt-1/PIGF	328 (225-548)	69 (24-161)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	7,0 (6,2-7,4)	5,0 (4,1-6,1)	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	6,92 (4,82-12,9)	4,78 (3,14-7,47)	0,069
Cistatina C (mg/L)	1,29 (1,16-1,43)	1,12 (0,95-1,35)	0,490

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) con su correspondiente significación estadística (p).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de algunos de los biomarcadores de las gestantes del estudio en función del ingreso materno en UCI (Figura 29).

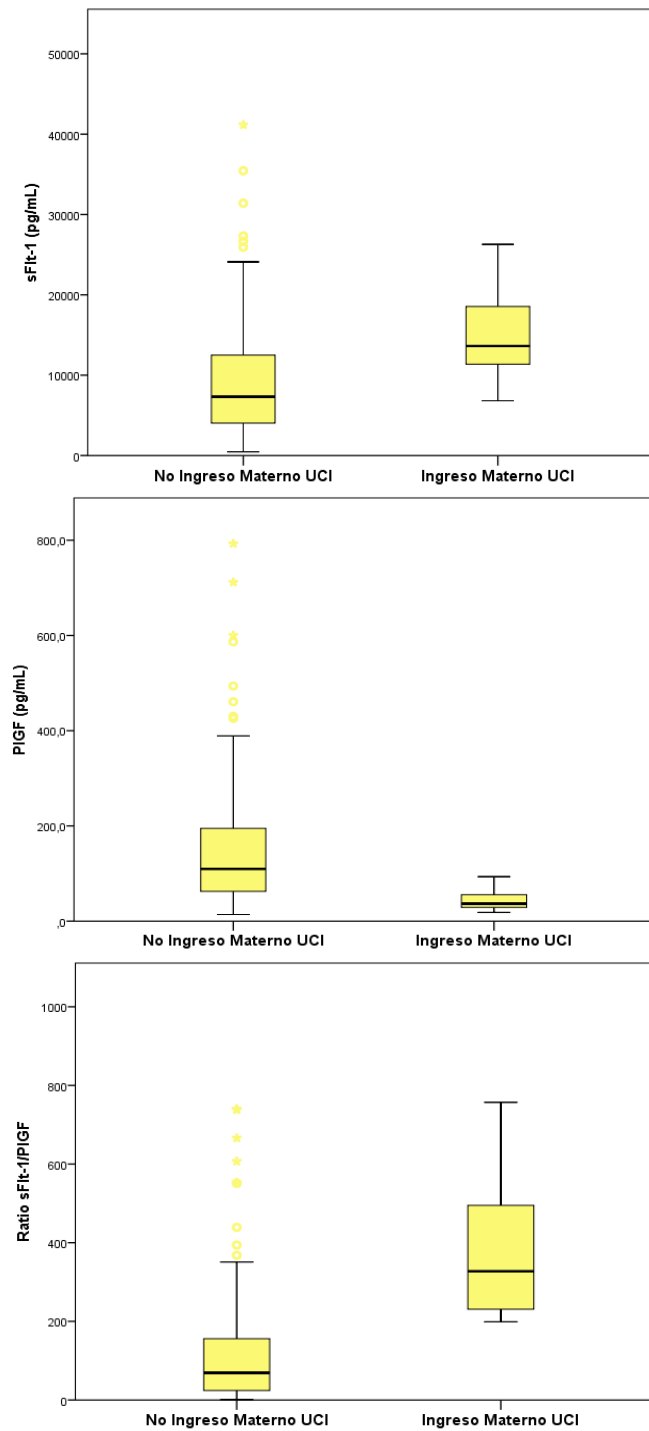


Figura 29. Diagramas de cajas de los biomarcadores según el ingreso materno en UCI

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para predecir ingreso en UCI materna, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 25). Además, se muestra el valor *p* de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PlGF (AUC= 0,890) y los factores PlGF (AUC= 0,860) y el sFlt-1 (AUC= 0,783) y el Ácido úrico (AUC= 0,829).

Tabla 25. Curvas ROC para la predicción de ingreso materno en UCI

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,890	<0,001*	0,831-0,934	-
PlGF	0,860	<0,001*	0,796-0,910	0,220
sFlt-1	0,783	<0,001*	0,711-0,845	0,007
Ácido úrico	0,829	<0,001*	0,762-0,884	0,176
Cistatina C	0,659	0,015*	0,580-0,733	0,001

En la *Figura 30* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de ingreso en UCI en la población total del estudio.

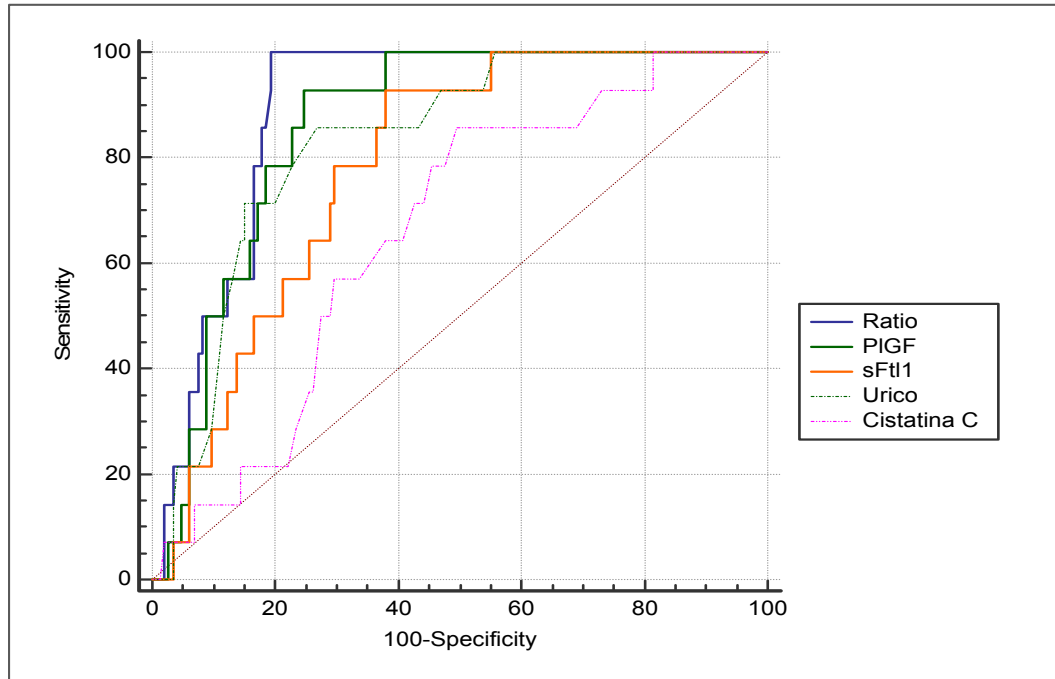


Figura 30. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de ingreso en UCI

En cuanto al rendimiento del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción de ingreso materno en UCI, se obtuvo un punto de corte seleccionado de acuerdo al Índice de Youden.

Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF de 189, se obtuvieron valores de sensibilidad (100%), especificidad (80,7%), valor predictivo positivo (33,3%) y negativo (100%), y un coeficiente de verosimilitud positivo (5,18).

Los rendimientos de esta magnitud de acuerdo al punto de corte seleccionado se detallan a continuación (Tabla 26).

Tabla 26. Rendimientos del cociente angiogénico en la predicción de ingreso materno (UCI)

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (<i>IC95</i>)	<i>E %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPP %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPN %</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV+</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV-</i> (<i>IC95</i>)
sFlt-1/PlGF	189	100 (76,8-100)	80,7 (73,3-86,8)	33,3 (19,6-49,5)	100 (96,9-100)	5,18 (3,7-7,2)	0

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95), y los coeficientes de verosimilitud positivo (CV+) y negativo (CV-) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.7 Concentraciones de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables. Rendimiento diagnóstico.

En la comparación de las concentraciones de los biomarcadores en la población total del estudio, se encontraron 87 pacientes sin eventos perinatales adversos y 72 pacientes con eventos perinatales desfavorables.

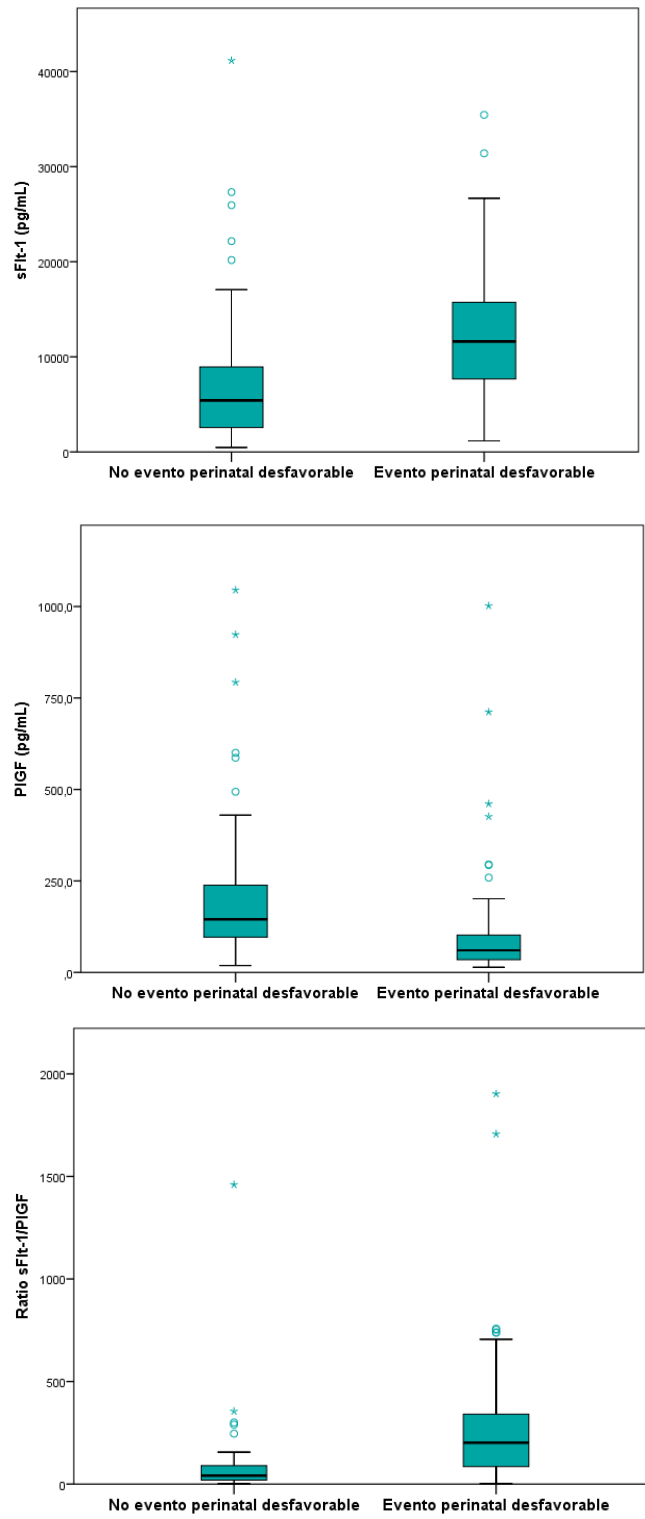
Se observaron diferencias significativas en todos los marcadores estudiados ($p < 0,05$), excepto en la Cistatina C ($p = 0,053$) (Tabla 27).

Tabla 27. Comparación de biomarcadores en gestantes clasificadas de acuerdo a la aparición de evento adverso perinatal

	No evento (N= 87)	Evento desfavorable (N= 72)	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	5419 (2413-9199)	11612 (7605-15752)	<0,001*
PIGF (pg/mL)	145 (95,3-245)	60,2 (34,7-103,4)	<0,001*
sFlt-1/PIGF	41 (19-91)	202 (83-346)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	5,0 (1,5)	5,7 (1,3)	0,002*
IL-6 (pg/mL)	4,43 (2,83-6,6)	6,2 (3,5-11,0)	0,008*
Cistatina C (mg/L)	1,09 (0,92-1,32)	1,20 (1,01-1,38)	0,053

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) o media (SD) según su distribución, con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de casi todos los biomarcadores de las gestantes del estudio en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en la población total del estudio (*Figura 31*).



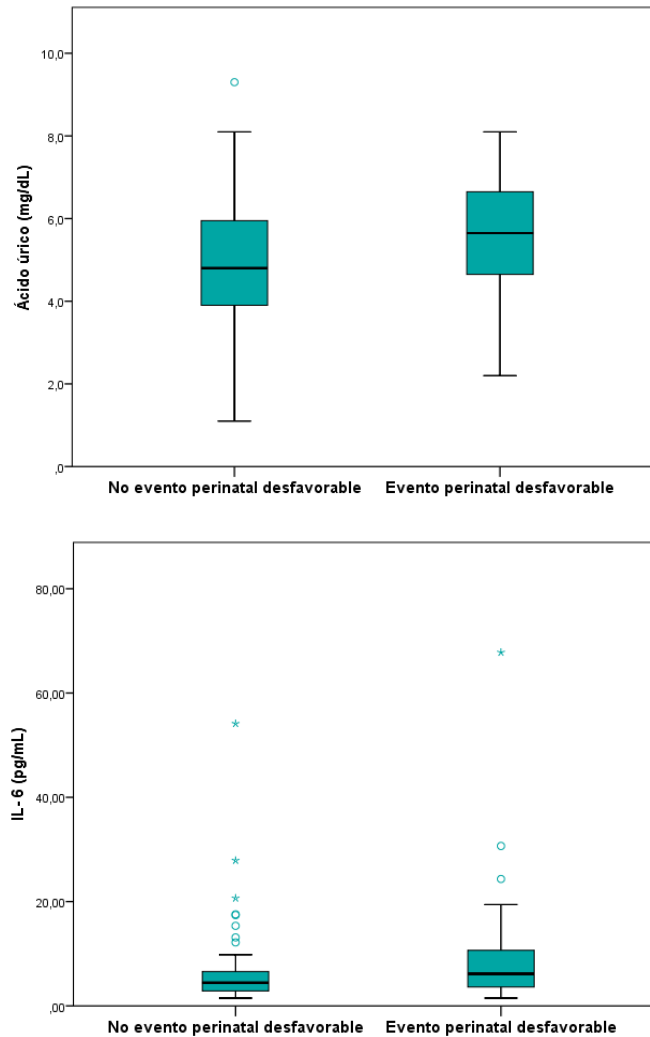


Figura 31. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la tabla 28. Además, se muestra el valor p de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PIGF (AUC= 0,890) y los factores PIGF (AUC= 0,860) y el sFlt-1 (AUC= 0,783) y el Ácido úrico (AUC= 0,829).

Tabla 28. Curvas ROC para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PIGF	0,828	<0,001*	0,76-0,883	-
PIGF	0,787	<0,001*	0,716-0,848	0,059
sFlt-1	0,751	<0,001*	0,677-0,816	0,003
Ácido úrico	0,648	<0,001*	0,569-0,722	<0,001
IL-6	0,622	0,007*	0,542-0,697	<0,001

En la *Figura 32* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio.

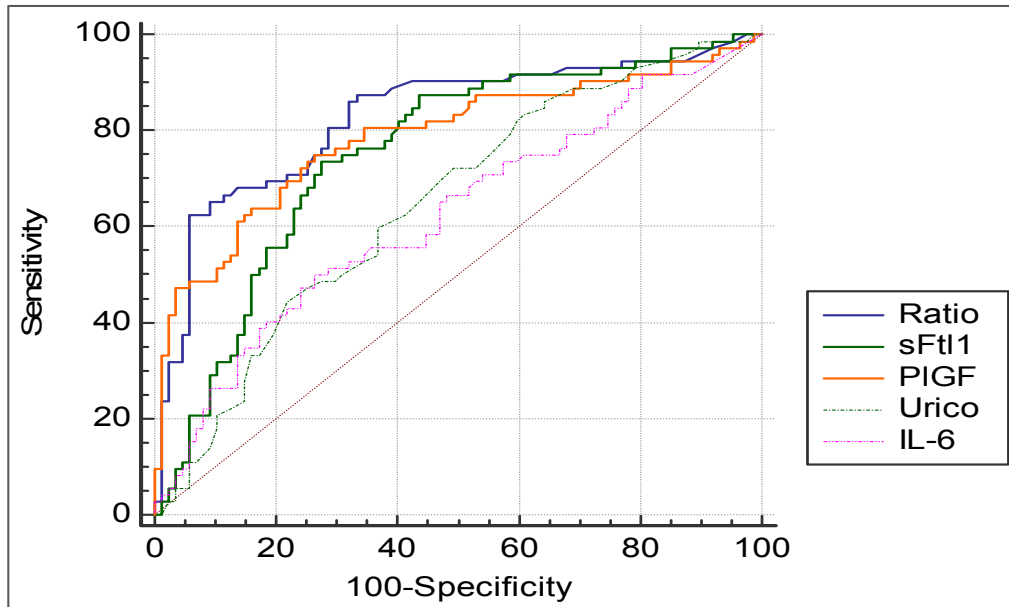


Figura 32. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total del estudio

En cuanto al rendimiento del cociente sFtI-1/PIGF para la predicción de evento perinatal desfavorable en la población total de estudio, se obtuvo un punto de corte seleccionado de acuerdo al Índice de Youden.

Para un punto de corte del cociente sFtI-1/PIGF de 156, se obtuvieron valores de sensibilidad (62,5%), especificidad (94,3%), valor predictivo positivo (90%) y negativo (75,2%), y un coeficiente de verosimilitud positivo (10,87) y negativo (0,40).

Los rendimientos de esta magnitud de acuerdo al punto de corte seleccionado se detallan a continuación (Tabla 29).

Tabla 29. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en la población total de estudio

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (<i>IC95</i>)	<i>E %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPP %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPN %</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV+</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV-</i> (<i>IC95</i>)
sFlt-1/PIGF	156	62,5 (50,3-73,6)	94,3 (87,1-98,1)	90 (78,2-96,7)	75,2 (66-83)	10,87 (4,6-29,9)	0,40 (0,3-0,5)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95), y los coeficientes de verosimilitud positivo (CV+) y negativo (CV-) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.8 Concentraciones de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en gestantes menores de 34 semanas. Rendimiento diagnóstico.

En la comparación de las concentraciones de los biomarcadores en gestantes con menor o igual a 34 semanas de gestación, se encontraron 32 pacientes sin eventos perinatales adversos y 53 pacientes con eventos perinatales desfavorables.

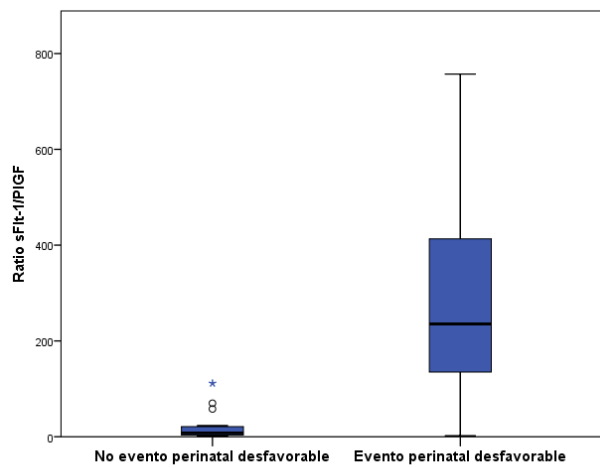
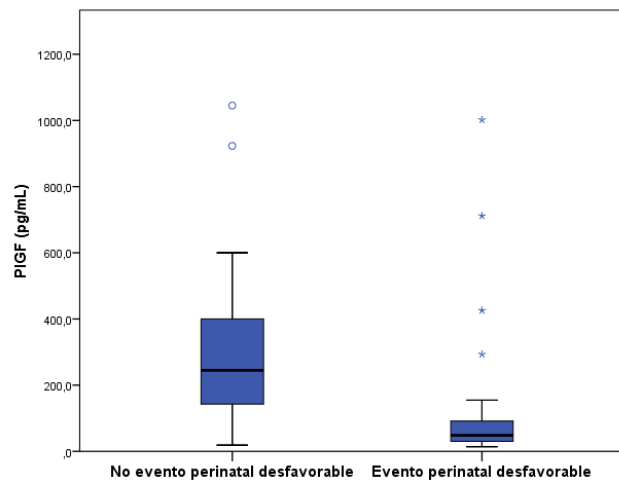
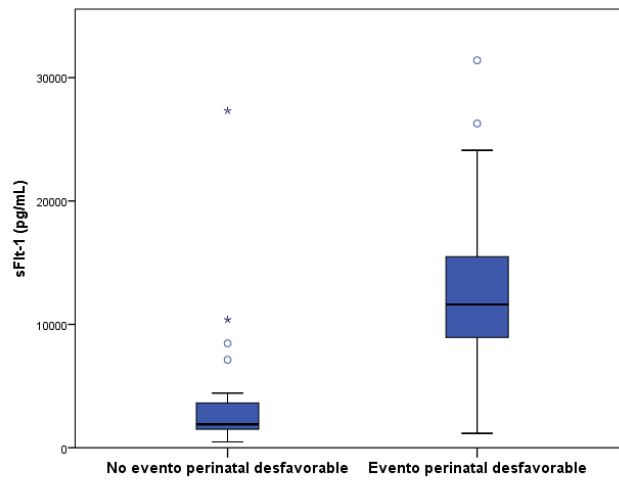
Se observaron diferencias significativas en todos los marcadores estudiados ($p < 0,05$) (Tabla 30)

Tabla 30. Comparación de biomarcadores en gestantes ≤ 34 semanas de gestación clasificada de acuerdo a la aparición de evento adverso perinatal.

	No evento (N= 32)	Evento desfavorable (N= 53)	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	2463 (1616-6668)	11375 (8133-15487)	<0,001*
PIGF (pg/mL)	185,3 (113-340,6)	47,3 (31,5-91,5)	<0,001*
sFlt-1/PIGF	19 (4-57)	220 (120-413)	<0,001*
Ácido úrico (mg/dL)	4,4 (1,6)	5,6 (1,3)	<0,001*
IL-6 (pg/mL)	3,68 (1,85-5,41)	6,5 (3,16-11,48)	0,003*
Cistanina C (mg/L)	0,94 (0,78-1,06)	1,17 (0,98-1,37)	<0,001*

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) o media (SD) según su distribución, con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de todos los biomarcadores de las gestantes del estudio en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en la población total del estudio (Figura 33)



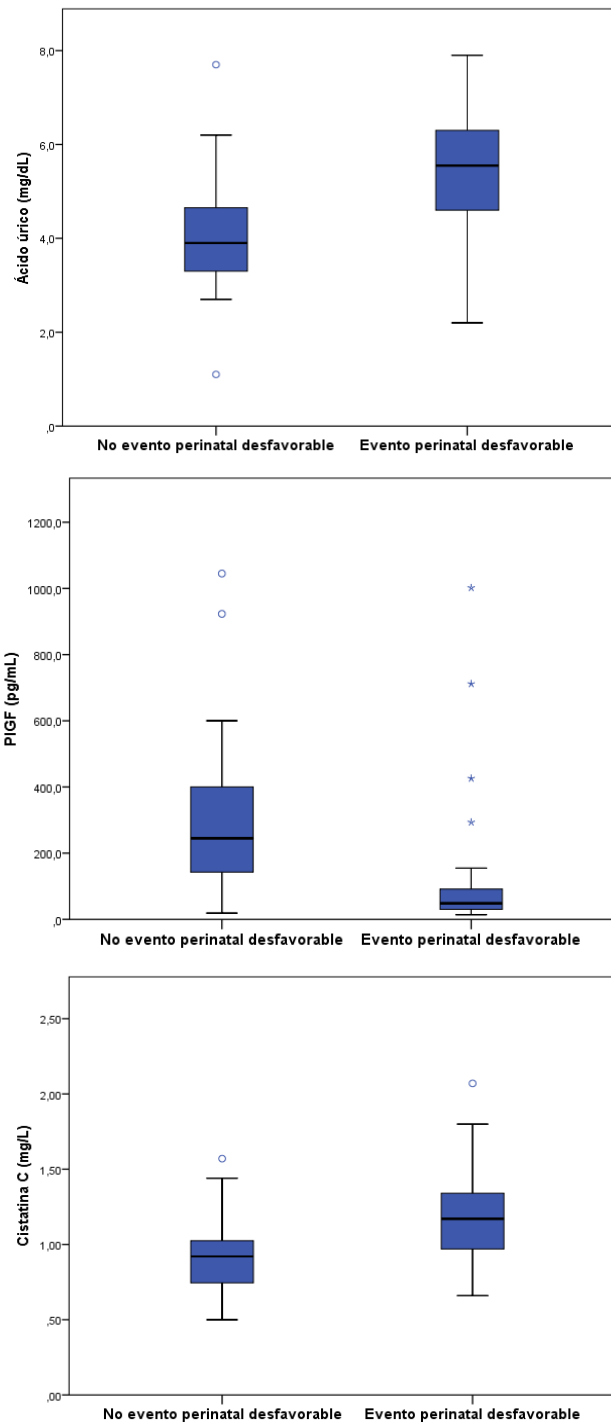


Figura 33. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos en gestantes con ≤ 34 SG

Las áreas bajo la curva (AUC) de cada uno de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la siguiente tabla (Tabla 31). Además, se muestra el valor p de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el resto de marcadores.

Los biomarcadores con mejores AUC fueron el cociente sFlt-1/PlGF (AUC= 0,884) y los factores PlGF (AUC= 0,859) y el sFlt-1 (AUC= 0,841) y el Ácido úrico (AUC= 0,749).

Tabla 31. Curvas ROC para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,884	<0,001*	0,796-0,943	-
PlGF	0,859	<0,001*	0,767-0,925	0,147
sFlt-1	0,841	<0,001*	0,746-0,911	0,121
Ácido úrico	0,749	<0,001*	0,644-0,837	0,003
Cistanina C	0,741	<0,001*	0,635-0,830	0,007
IL-6	0,694	<0,001*	0,585-0,789	0,003

En la *Figura 34* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación.

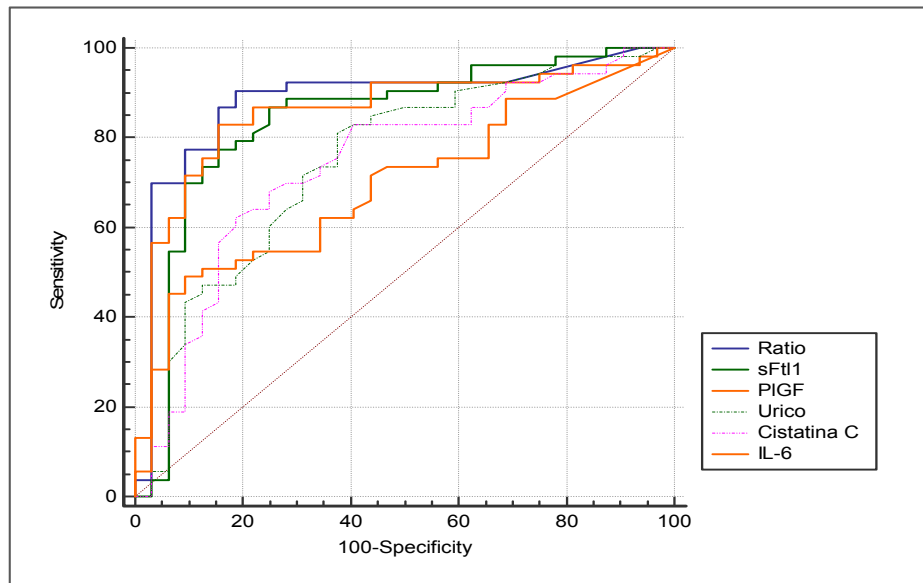


Figura 34. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en pacientes con menor o igual a 34 semanas de gestación

En cuanto al rendimiento del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción de evento perinatal desfavorable en gestantes con menor o igual a 34 semanas de gestación, se obtuvo un punto de corte seleccionado de acuerdo al Índice de Youden.

Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF de 61, se obtuvieron valores de sensibilidad (90,6%), especificidad (81,3%), valor predictivo positivo (88,9%) y negativo (83,9%), y un coeficiente de verosimilitud positivo (4,83) y negativo (0,12).

Los rendimientos de esta magnitud de acuerdo al punto de corte seleccionado se detallan a continuación (Tabla 32).

Tabla 32. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en gestantes con menor o igual a 34 semanas de gestación

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (IC95)	<i>E %</i> (IC95)	<i>VPP %</i> (IC95)	<i>VPN %</i> (IC95)	<i>CV+</i> (IC95)	<i>CV-</i> (IC95)
sFlt-1/PIGF	61	90,6 (79,3-96,9)	81,3 (63,6-92,8)	88,9 (77,4-95,8)	83,9 (63,3-94,5)	4,83 (2,3-10)	0,12 (0,05-0,3)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95), y los coeficientes de verosimilitud positivo (CV+) y negativo (CV-) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.2.9 Concentraciones de los biomarcadores en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en gestantes mayores de 34 semanas de gestación. Rendimiento diagnóstico.

En la comparación de las concentraciones de los biomarcadores en gestantes mayores de 34 semanas de gestación, se encontraron 55 pacientes sin eventos perinatales adversos y 19 pacientes con eventos perinatales desfavorables.

Se observaron diferencias significativas únicamente en el factor sFlt-1 y en el cociente sFlt-1/PIGF ($p < 0,05$) (Tabla 33).

Tabla 33. Comparación de biomarcadores en gestantes >34 semanas de gestación clasificada de acuerdo a la aparición de eventos adversos perinatales

	No evento (N= 55)	Evento desfavorable (N= 19)	Valor de <i>p</i>
sFlt-1 (pg/mL)	6607 (4223-11380)	12577 (6163-17733)	0,006*
PIGF (pg/mL)	139,6 (89,5-180,2)	95,2 (50,4-198,2)	0,134
sFlt-1/PIGF	54 (27-112)	94 (62-207)	0,006*
Ácido úrico (mg/dL)	5,3 (1,3)	5,8 (1,3)	0,189
IL-6 (pg/mL)	5,10 (3,39-7,37)	5,82 (4,54-7,97)	0,237
Cistanina C (mg/L)	1,23 (0,98-1,42)	1,24 (1,07-1,71)	0,403

Los resultados se expresan como mediana (rango intercuartílico) o media (SD) según su distribución, con su correspondiente significación estadística (*p*).

A continuación, se muestran los diagramas de cajas de algunos de los biomarcadores de las gestantes del estudio en función de la presencia de eventos perinatales desfavorables en la población total del estudio (*Figura 35*).

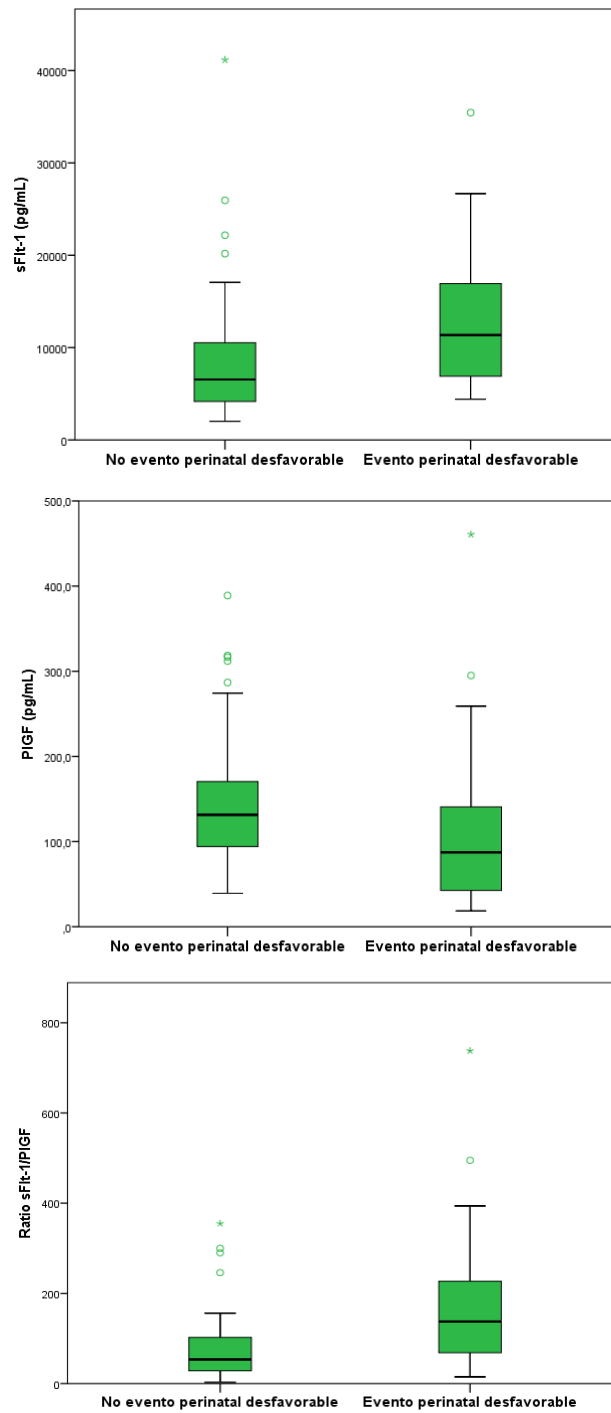


Figura 35. Diagramas de cajas de los biomarcadores según los eventos perinatales adversos en gestantes con > 34 SG

Las áreas bajo la curva (AUC) con los biomarcadores con mejor rendimiento para predecir evento perinatal desfavorable en gestantes mayores de 34 semanas, así como sus respectivos intervalos de confianza (95%) se muestran en la Tabla 34. Además, se muestra el valor p de comparación entre el biomarcador con mayor AUC (en este caso, el cociente sFlt-1/PlGF) y el sFlt-1. El AUC para ambos parámetros fue idéntico obteniéndose un valor de 0,712 para el cociente y el biomarcador sFlt-1.

Tabla 34. Curvas ROC para la predicción de evento perinatal desfavorable en pacientes con mayor de 34 semanas de gestación

<i>Biomarcador</i>	<i>AUC ROC</i>	<i>p-valor</i>	<i>IC 95%</i>	<i>Valor p de comparación</i>
sFlt-1/PlGF	0,712	0,003*	0,595-0,812	-
sFlt-1	0,712	0,003*	0,595-0,812	0,993

En la *Figura 36* se muestran las curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en gestantes de más de 34 semanas.

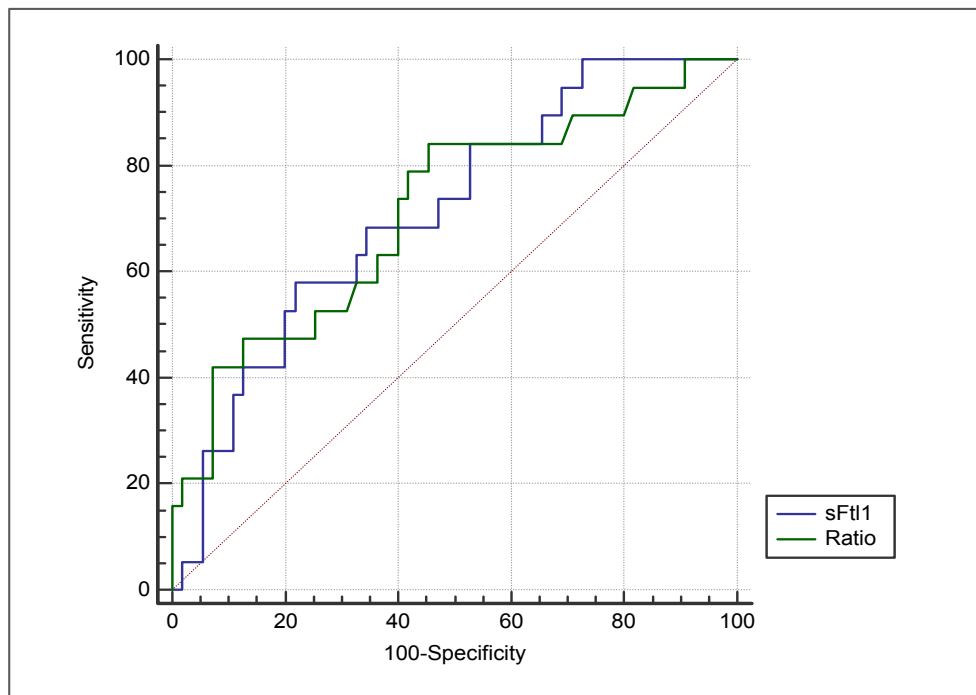


Figura 36. Curvas ROC de los biomarcadores para la predicción de eventos perinatales desfavorables en gestantes con más de 34 semanas.

En cuanto al rendimiento del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción de evento perinatal desfavorable en gestantes mayores de 34 semanas de gestación, se obtuvo un punto de corte seleccionado de acuerdo al índice de Youden. Para un punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF de 54, se obtuvieron valores de sensibilidad (84,2%), especificidad (54,6%), valor predictivo positivo (39%) y negativo (90,9%), y un coeficiente de verosimilitud positivo (1,85) y negativo (0,29).

Los rendimientos del cociente sFlt-1/PIGF de acuerdo al punto de corte seleccionado se detallan a continuación en la Tabla 35.

Tabla 35. Rendimiento del cociente angiogénico en la predicción de evento perinatal adverso en gestantes de más de 34 semanas de gestación

<i>Biomarcador</i>	<i>Cut-off*</i>	<i>S %</i> (<i>IC95</i>)	<i>E %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPP %</i> (<i>IC95</i>)	<i>VPN %</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV+</i> (<i>IC95</i>)	<i>CV-</i> (<i>IC95</i>)
sFlt-1/PIGF	54	84,2 (60,4-96,6)	54,6 (40,6-68)	39 (24-55,5)	90,9 (75,7-98,1)	1,85 (1,3-2,6)	0,29 (0,10-0,8)

Los valores de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se expresan como porcentaje e intervalo de confianza del 95% (IC95), y los coeficientes de verosimilitud positivo (CV+) y negativo (CV-) se expresan en valor absoluto e intervalo de confianza del 95% (IC95).

*Puntos de corte seleccionados de acuerdo al Índice de Youden.

V.3 ANÁLISIS DE REGRESIÓN PARA EVENTO PERINATAL DESFAVORABLE

V.3.1 Regresión logística univariante

Para estudiar la probabilidad o riesgo de presentar un evento perinatal desfavorable se ha realizado un análisis de regresión univariante, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo de confianza del 95%.

Este análisis se ha realizado en la población total (159 gestantes), y las variables que han intervenido en el ajuste han sido algunas características maternas como la edad, nuliparidad, IMC, PE previa, diabetes pregestacional, o diagnóstico de PE, así como los biomarcadores: sFlt-1, PlGF y el cociente sFlt-1/PlGF, el ácido úrico, Cistatina C e IL-6 (Tabla 36).

Tabla 36. Regresión binaria univariante de los eventos perinatales desfavorables en gestantes con PE.

<i>Variables</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p-valor</i>
Edad materna	1,008	0,958-1,061	0,752
Edad > 40 años	1.274	0,439-3,471	0,690
IMC	0,982	0,934-1,033	0,487
IMC > 30	0,732	0,366-1,462	0,377
PE versus no PE	6,5	2,784-15,174	<0,001*
PE previa	7,818	0,919-66,527	0.06
Nuliparidad	1,645	0,876-3,09	0,122
FIV	1,547	0,356-7,612	0,523
Diabetes pregestacional	5,059	0,553-46,312	0,151
sFlt-1 ≥ Q4 (12.876 pg/mL)	3,415	1,6-7,291	0,002*
PIGF ≤ Q1 (57.82 pg/mL)	14,674	3,32-40,470	<0,001*
Cociente sFlt-1/PIGF ≥ Q4 (204)	16,4	5,948-45,216	<0,001*
Ácido úrico ≥ Q4 (6.3 mg/dL)	2,4	1,144-5,037	0,190
IL-6 ≥ Q4 (7.55 pg/mL)	2,553	1,22-5,341	0.013*
Cistatina C ≥ Q4 (1.35 mg/L)	1,294	0,638-2,623	0,475

En el análisis univariante, han sido estadísticamente significativos el sFlt-1, el PlGF, el cociente sFlt-1/PlGF, ácido úrico e IL-6 así como el tener un diagnóstico de PE; el antecedente de PE en gestación previa se encuentra con una significación marginal ($p=0.06$) por lo que decidimos incluirlo también en el análisis de regresión logística multivariante. En las variables analíticas tuvimos en cuenta el cuartil superior (Q_4) de los biomarcadores, excepto en el caso del PlGF que consideramos el primer cuartil (Q_1) por correlacionarse con PE de manera inversa a su magnitud.

V.3.2 Regresión logística multivariante

Para estudiar la probabilidad o riesgo de presentar un evento perinatal desfavorable se realizó un análisis de regresión logística binaria, tomando como referencia la *Odds Ratio* ajustada, con un intervalo de confianza del 95%.

Este análisis se ha realizado en la población total (159 gestantes), y las variables independientes o predictoras que han intervenido en el ajuste han sido las estadísticamente significativas del análisis univariante, es decir: el sFlt-1, el PlGF, el cociente sFlt-1/PlGF, la Il-6 así como el tener un diagnóstico de PE, y el antecedente de PE en gestación previa.

De las variables estudiadas, la variable que se asocia de forma significativa con un incremento del riesgo de aparición de evento perinatal desfavorable ha sido el cociente angiogénico sFlt-1/PlGF mayor del Q_4 , es decir, superior a 204, con una odds ratio de 5,330. Los citados resultados se muestran a continuación en la Tabla 37.

Tabla 37. Odds ratio de los eventos perinatales desfavorables.

<i>Variables</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p-valor</i>
Diagnóstico de PE	3,076	1,226-7,715	0,017*
PlGF (Q_1)	3,914	1,154-13,272	0,029*
Cociente sFlt-1/PlGF (Q_4)	5,330	1,599-17.766	0,006*

VI – DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

El 3-5 % de las gestantes presentan un debut hipertensivo que, en el caso de la PE, puede estar relacionado con la causa de uno de cada siete partos prematuros y cuatro de cada diez muertes maternas. La PE no es una simple hipertensión, pero también es verdad que la HTA representa el modo más frecuente de debut. Es por ello que decidimos en esta investigación considerar al debut hipertensivo como el suceso criterio de elección de sujetos.

El propósito de esta investigación fue examinar las concentraciones de biomarcadores séricos en el debut hipertensivo de la gestación, evaluando los distintos tipos de PE, así como su validez diagnóstica e implicaciones pronósticas, tanto maternas, como perinatales. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en esta investigación con los revisados, así como las limitaciones de este estudio.

VII.I. LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y LOS BIOMARCADORES ELEGIDOS.

La muestra de gestantes tras eliminar las excluidas, por no cumplir criterios de inclusión, resulta ser un número total de 159. La principal causa de exclusión fueron las gestaciones mayores de 38.0 semanas. Esta exclusión está justificada por el reducido interés en el manejo de la PE en los casos de gestaciones a término. La finalización del embarazo no representa dudas de conducta en gestantes de más de 37 semanas. A partir de la publicación del ensayo multicéntrico HYPITAT se considera satisfactorio finalizar electivamente gestaciones a término con PE, aunque sea leve por encima de esa edad gestacional. (146). Ya que el consenso actual defiende que toda PE debe finalizarse a partir de la semana 37, las disquisiciones diagnósticas y pronósticas en ese grupo importante de la población gestante no nos resulta tan interesante para la investigación que nos ocupa, y por ello decidimos no incluir a esas gestantes. De hecho, en la literatura de biomarcadores de PE son habitualmente excluidas gestaciones a término.

La mayoría de los estudios que encontramos de tipo diagnóstico-pronóstico excluyen a las gestantes con PE establecida. En nuestro estudio recogimos todo tipo de gestantes que acudían a Urgencias o se diagnosticaban en consulta por HTA *de novo* tanto si tenían una PE establecida como si se trataba de una sospecha de PE. Son, por tanto, un grupo de mujeres con debut hipertensivo no filiado hasta la fecha.

La mediana de las gestantes en el estudio, con 32 años y rango intercuartílico (28-36) es representativa de lo que refieren los datos epidemiológicos actuales, con edades maternas superiores a los 30 años, así como la existencia de un 10% de gestantes mayores de 40 años. Es conocido el progresivo retraso en la edad de concebir respecto a décadas pasadas, con mujeres mayores de 37 años en el cuartil superior.

Cuando evaluamos nuestra población de estudio, considerando la que fue diagnosticada de PE y la que no se diagnosticó de PE, apreciamos un número mayor de preeclámpticas (112 PE frente a 47 no PE), lo cual puede representar alguna limitación.

En el grupo de gestantes con PE, había diferencias significativas en la edad materna ($p=0.028$), siendo más jóvenes, aunque si nos fijamos en el número de mayores de 40 años, no había diferencias significativas ($p=0.876$). Es también reseñable que en el grupo de PE nos encontramos con un 41,4 % de nulíparas frente al 9.8 % de la no PE, con diferencias significativas ($p=0.012$). Estas diferencias se evitan en algunos estudios incluyendo solamente a las gestantes nulíparas, ya que el primer embarazo es considerado un factor de riesgo de PE. En nuestro estudio, al encontrarnos con debut clínico establecido y para no vernos reducidos más en el tamaño muestral incluimos también gestantes con embarazos previos.

En nuestra investigación queríamos evaluar principalmente el comportamiento de los factores modificadores de la angiogénesis (sFtl-1 y PIGF), así como el ácido úrico, biomarcador clásico en PE, al utilizarlos en el debut hipertensivo de la gestante. Además, hemos añadido dos biomarcadores, no utilizados habitualmente como la cistatina C y la IL-6. En el estudio del grupo de

Oviedo, Alvarez-Fernández y cols (208), sobre nuevos biomarcadores y valor pronóstico-diagnóstico, incluyen también la creatinina y las transaminasas. Es cierto que creatinina, transaminasas y plaquetas forman parte de la evaluación de algunas PE severas, pero son unos biomarcadores de mala sensibilidad diagnóstica para un abordaje general de la PE, y, de hecho, Álvarez-Fernández obtiene malos rendimientos diagnósticos de PE con esos biomarcadores. Asimismo, también hemos obviado la proteinuria como parámetro de estudio, pues participa en la propia definición-clasificación de las gestantes hipertensivas y asimismo se le otorga un limitado valor pronóstico. Es por ello que al evaluar marcadores séricos -y no urinarios-, formar parte de la definición y no ser un biomarcador emergente sino clásico e incluso rutinario, decidimos no incluirlo como variable del estudio.

El manejo clínico de las gestantes participantes en el estudio fue el habitual realizado por los obstetras del Hospital Universitario Santa Lucía (HUSL) de Cartagena, por lo que no tuvieron acceso al resultado de los biomarcadores no utilizados en la práctica clínica habitual. Las mediciones en los casos utilizados para este estudio no fueron tenidas en cuenta para el manejo, ni siquiera conocidos por los obstetras que atendían a esas gestantes, puesto que las mediciones se realizaron de manera conjunta y tras la finalización de la gestación.

El momento del debut hipertensivo en una población general de gestantes no preseleccionada con factores de riesgo es el ámbito de nuestro estudio. La evaluación diagnóstica y pronóstica materno-fetal, son los ámbitos de desarrollo de la investigación. Nos ubicamos en el punto donde se encuentra el clínico obstetra con el frecuentísimo hallazgo de importancia variable: el debut hipertensivo de la gestante, visto desde el prisma de los biomarcadores que más han revolucionado el abordaje de la PE en el último siglo. Probablemente desde la histórica proteinuria de Lever (22) no ha existido incorporación analítica tan relevante como los factores moduladores de la angiogénesis. Al cociente angiogénico incluso, el grupo de investigación de Galindo y Herráiz, metafóricamente lo ha denominado *la troponina de la preeclampsia*.

También debemos comentar que expresamente renunciamos para este estudio a una herramienta del cribado de PE, cual es la utilización del Doppler de arterias uterinas. Es cierto que tal y como afirman López Méndez y cols (209), el estudio Doppler materno-fetal forma parte de la evaluación de la gestante con PE, especialmente para evaluar la repercusión hemodinámica útero-placentaria y fetal. Sin embargo, nuestro estudio ha pretendido instalarse en el ámbito puro de los biomarcadores, en la interfase clínica-analítica. No siempre contábamos con la existencia de Doppler de uterinas en todas las gestantes, pues una mayoría de las pacientes fueron atendidas en Servicio de Urgencias, por lo que renunciamos a incluirlo en la investigación.

La literatura en relación con la aplicación clínica de los biomarcadores angiogénicos era incipiente al inicio de la actual década; sin embargo, a partir de esa fecha ha proliferado la investigación. Como la PE es el paradigma de la enfermedad obstétrica, y además se beneficia de prevención primaria con administración de aspirina, el interés por los biomarcadores modificadores de la angiogénesis ha persistido.

La literatura es abundante y en la misma dirección, aunque con algunas diferencias. Nos referiremos a bibliografía seleccionada y relevante.

Abordaremos la discusión de estudio en relación a los objetivos mostrados y por ese orden: diagnóstico general de PE, diferencia entre PE precoz y tardía, relación con la morbilidad severa materna, y utilidad pronóstica de evento adverso perinatal. Para evitar duplicidades bibliográficas, hemos agrupado la discusión de los dos primeros objetivos en un mismo apartado relativo al diagnóstico de PE. Haremos alusión a la literatura y seguidamente a los resultados obtenidos en nuestra investigación.

VI.2. DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA. COMPORTAMIENTO DE LOS BIOMARCADORES. PREECLAMPSIA PRECOZ Y TARDIA.

El primer objetivo de nuestro estudio era comprobar en nuestro ámbito si existen diferencias principalmente en los biomarcadores en el diagnóstico de PE. El clínico que atiende gestantes necesita discriminar de una manera suficiente la relevancia del debut hipertensivo en la gestante. Las clasificaciones de los EHE aportan un abordaje que por académico puede generar problemática, por exceso y por defecto, especialmente a los poco expertos en manejar PE.

La presencia de hipertensión arterial en la gestante es motivo de alarma, pues muchas veces tenemos la enfermedad preeclámpsica ya presente. Por otro lado, los cambios fisiológicos propios a lo largo del último trimestre del embarazo traen consigo un incremento de la tensión arterial y de la proteinuria, que incluso pueden alcanzar, al menos puntualmente, rango suficiente para establecer el diagnóstico de PE, y especialmente en los casos de obesidad o diabetes en los que la alteración microvascular es más posible. No es infrecuente la existencia de diagnósticos tipo "tensión arterial límite"; por otro lado, desde el punto de vista cardiovascular en población adulta no gestante el dintel de TA 140/ 90 mmHg, puede considerarse elevado. Según algunos consensos, en población no gestante, se considera TA *normal-alta* a las cifras de TA de 130-139/85-89 mm Hg (210), por lo que un elevado número de gestantes con esa TA limítrofe generaría frecuentes controles adicionales.

Así, por tanto, no es preciso un mayor refinamiento clasificatorio, el debut hipertensivo debe llevar al clínico a investigar el desarrollo de PE evaluando órganos diana, y crecimiento/bienestar fetal. No hacen falta mejores clasificaciones, sino herramientas nuevas.

Son muy abundantes los estudios predictivos de PE desde primer trimestre, en relación con el cociente angiogénico. La incorporación del PlGF ha permitido añadir un valor adicional a las estrategias basadas en factores de riesgo, presión arterial media, Doppler de uterinas y PAPP-A, que además buscan una intervención de prevención primaria (166)(169). El ácido úrico, también implicado

en la PE ha sido asimismo estudiado como marcador de riesgo en el primer trimestre de la gestación por Laughon y cols (211), relacionándolo con malos resultados perinatales.

Por otra parte, el cociente angiogénico se está introduciendo paulatinamente en la rutina obstétrica en guías clínicas en España. Actualmente importantes hospitales españoles como Doce Octubre y La Paz, en Madrid, Valle Hebrón y Clinic en Barcelona, Hospital La Fe en Valencia, La Arrixaca en Murcia, Materno Infantil de Las Palmas o Central de Asturias de Oviedo entre otros, han liderado una experiencia favorable a la incorporación en el ámbito diagnóstico y pronóstico de los factores modificadores de la angiogénesis.

De hecho, en el ámbito de la predicción de PE precoz se ha realizado un estudio multicéntrico en España, denominado *estudio STEPS*, evaluando el cociente angiogénico en las semanas 20, 24 y 28 (212). Al comparar el grupo que desarrolló PE precoz con el control se apreciaron diferencias significativas. Los valores de mediana (rango intercuartílico) fueron 6.3 (4.1-9.3), 4.0 (2.6-6.3), y 3.3 (2.0-5.9) para mujeres que no desarrollaron PE; 14.5 (5.5-43.7), 18.4 (8.2-57.9), y 51.9 (11.5-145.6) para mujeres que desarrollaron PE precoz, y 6.7 (4.6-9.9), 4.7 (2.8-7.2), y 6.0 (3.8-10.5) para mujeres que desarrollaron PE tardía.

Dentro de la muy abundante literatura sobre marcadores angiogénicos e hipertensión, existe un grupo de estudios que han evaluado su validez utilizados como triage en el Área de Urgencias de Obstetricia, en el que refieren utilidad diagnóstica-pronóstica, como el referido por Chaiworapongsa y cols (213)

No hay duda de que los factores angiogénicos están íntimamente unidos al desarrollo de determinada clínica de PE y parece que su combinación es más eficiente que si son considerados de manera independiente. En el año 2010, se publican dos estudios pioneros estableciendo la utilidad diagnóstica para PE. Sunderji y cols (214) refirieron una sensibilidad y una especificidad del 96 %, para el sFtl-1, y del 96 y 95% para el PIGF, respectivamente en el diagnóstico de PE. El cociente sFtl-1/PIGF proporcionaba una mejoría del test en el diagnóstico de PE

superior a la utilización aislada de cada uno de ellos (para un 3% de tasa de falsos positivos).

Verlohren y cols. también en 2010 publicaron un único punto de corte del cociente angiogénico para diagnóstico de PE si era igual o superior a 85, si bien se apreciaba mejor comportamiento para la PE precoz (S = 89.0%, E = 97.0%) que para la PE tardía (S: 74.0%, E: 89.0%) (203). Posteriormente varios grupos como Schiettecatte J y cols, Gómez-Arriaga y Engels T (215)(216)(217) refieren que ese *cut-off* era demasiado elevado para el manejo clínico de la sospecha de PE. Ese punto de corte minimiza los falsos positivos, logrando altas especificidades, pero a costa de reducir la sensibilidad.

Por ello, el grupo de Stepan, Herraiz y el propio Verlhoren han matizado ese punto de corte, rebajando el *cut-off* a 33 como valor de descarte (*rule-out*), manteniendo 85 como valor (*rule-in*) de inclusión diagnóstica para la PE precoz y 110 para la PE tardía (207). Posteriormente, este mismo grupo ha modificado discretamente el punto de corte inferior fijándolo en 38 en vez de 33, y a fecha actual así se está recomendando en los posicionamientos europeos (218), en la última publicación de la SEGO (219), así como en la ya comentada de la NICE. Recientemente Zhao y cols. han evaluado en una meta-análisis el *cut-off* dual de cociente angiogénico en la estratificación de la PE, es decir, la estrategia de utilizar dos puntos de corte, para la PE precoz y tardía, llegando a proponer en un futuro considerar la raza negra, como variable a incluir, e incluso establecer más valores de referencia según la edad gestacional (220).

Entre los estudios principales publicados sobre biomarcadores angiogénicos y diagnóstico de PE destaca el de Álvarez-Fernández (208). Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo importante para nosotros porque es español, pero además relevante por ser referido por la guía británica NICE. Recoge 257 gestantes con sospecha de PE que acuden a las Urgencias Obstétricas, considerando que los mejores puntos de corte para diagnóstico de PE fueron un cociente angiogénico de 23 (92% S, 81% especificidad) en la PE precoz (menor 34 SG) y un cociente de 45 (83.7% sensibilidad, 72.6 % especificidad) en la PE tardía (mayor 34 SG). Es decir,

según este grupo de Oviedo, los cut-off eran incluso más bajos que los que han sido consensuados.

En enero de 2016 se publica en el *New England Journal of Medicine* el estudio observacional prospectivo y multicéntrico, denominado PROGNOSIS (*Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study*) (221). Se trata de un estudio de la máxima importancia actualmente. En él Zeisler y cols, evaluaron el punto de corte de marcadores por debajo del cual se descartaba PE en el plazo de una semana, así como el punto de corte que pronosticaba la presencia de PE en 4 semanas. Un valor de cociente angiogénico inferior a 38 tenía un VPN del 99.3 % (CI, 97.9-99%) con un 80% de sensibilidad (CI 51.9 -95.7%) y un 78.3 % de especificidad (74.6 a 81.7%). El VPP del cociente angiogénico para el diagnóstico de PE en las siguientes 4 semanas fue del 36.7% (CI 28.4-45.7%) con una sensibilidad del 66.2% (54-77%) y un 83.1 % de especificidad (CI 79-86%). El principal valor del PROGNOSIS por tanto es el descarte (*rule-out*) del punto de corte de cociente angiogénico igual a 38, útil para todas las edades gestacionales para descartar PE durante una semana. PROGNOSIS presenta al cociente angiogénico con un VPP del 36.7%, que aunque parezca discreto en predicción ya mejora el 20% que se atribuye a la proteinuria en la detección de eventos adversos (222).

En los últimos años pues ha habido, a nuestro parecer, algunos documentos que consolidan algunos hallazgos: La guía británica NICE sobre diagnóstico de PE, y el *Statement* publicado en 2015 por Stepan y cols en la revista *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*.

La NICE en una de sus últimas guías diagnósticas, '*PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia*', publicada en Mayo 2016, evalúa cuatro plataformas distintas de test para diagnóstico de PE (223) : Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, y BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio. La NICE refiere en su propia guía que solamente pretende hacer referencia a la PE, no a la disfunción placentaria, aunque en las propias especificaciones de los laboratorios comerciales se hace alusión a ese término. La NICE evalúa no solo el cociente sFlt-1/PIGF, sino también

la utilidad aislada del PIGF en sus puntos de corte, según los propone el Triage PIGF test (Alere Internacional), sugiriendo la posibilidad de utilizar solamente el PIGF. En las tablas 38 y 39 mostramos los puntos de corte que recoge la citada guía NICE para ambas opciones.

Tabla 38. Puntos de corte recomendados del Triage PIGF.

Clasificación		Interpretación
PIGF < 12 pg/mL	Test positivo -muy anormal	Disfunción placentaria severa y alto riesgo de parto prematuro
PIGF ≥ 12 pg/mL y < 100 pg/mL	Test positivo- anormal	Disfunción placentaria y riesgo de parto prematuro
PIGF ≥ 100 pg/mL	Test negativo- normal	No disfunción placentaria. No riesgo prematuridad en 14 días siguientes

Tabla 39. Puntos de corte del cociente sFtl-1/PIGF.

<i>Semanas de gestación</i>	sFtl-1/PIGF	Diagnóstico de PE
20 – 33.6	≤ 33	Rule-out cut-off
	≥ 85	Rule-in cut-off
34 - parto	≤ 33	Rule-out cut-off
	≥ 110	Rule-in cut-off

Hay que tener en cuenta que la PE es expresión en ocasiones de disfunción placentaria, y que un 30 % de las PE debutan con CIR antes que con HTA por lo que la alteración de los mismos también puede darse en algunos casos de CIR, si bien de manera más tenue.

En nuestro estudio, en relación al valor diagnóstico de PE de los biomarcadores aportamos la aplicación en el ámbito del inicio del debut hipertensivo. Frecuentemente las PE establecidas son excluidas de los estudios para evaluar mejor el valor predictivo. Nosotros no quisimos excluir PE con debut clínico de enfermedad, en ocasiones florido, sino que consideramos tanto la hipertensa ligera que no requiere asistencia especial, la que inicia estudio cumpliendo criterios de PE leve, como la PE severa grave que ingresa para vigilancia intensiva, pauta de maduración corticoidea y extracción fetal. En nuestro estudio considerando toda la población (n=159) obtenemos diferencias significativas en la concentración de todos los marcadores entre las gestantes que se diagnosticaron de PE y las que presentaban una HTA sin características de PE. Las curvas ROC fueron superiores a 0.75 en el caso del ácido úrico (0.769), sFtl-1(0.780) y PIGF (0.796). El cociente sFtl-1/PIGF fue el que tuvo mejor rendimiento en el área bajo la curva (0.845). La IL-6 y cistatina C, tuvieron áreas bajo la curva discretas, con un AUC de 0, 661 y 0.637, respectivamente.

Es importante destacar la elevada especificidad. En el manejo de la PE, tan importante es no perder gestantes con ese diagnóstico, como no consumir recursos ni generar yatrogenia a mujeres con poco riesgo.

En nuestro estudio los valores diagnósticos para PE con los distintos AUC y puntos de corte, globales y diferenciados para edad gestacional menor y mayor de 34 semanas, se muestran en las tablas 14 a 23. De ella resaltamos el cut-off de 54 para el cociente sFtl-1/PIGF, con una sensibilidad 80.4% y 91.8 % de especificidad. Nuestro punto de corte resulta ser intermedio entre el 85 que Verlohren refirió en 2010 (203), y el que posteriormente, en 2014, se modificó a 33 (207). La literatura

muestra de manera mezclada estudios en gestantes con PE, otras con 'sospecha de PE', y también mujeres asintomáticas a las que se realiza cribado. Sovio y cols (224) han publicado, en este último sentido, en 2017, un estudio en 4099 gestantes utilizando como cribado un cociente angiogénico de 38 con unos VPP del 32% para PE en SG 28; en semana 36, un cociente mayor de 38 tenía un VPP del 20% en gestantes con alto riesgo y un 6.4% en gestantes de bajo riesgo. Sin embargo, el VPN del cociente ≤ 38 para PE severa resultaba ser del 99.2 %. Es decir, ratifican los hallazgos del PROGNOSIS en cuanto a la magnífica utilidad del descarte de PE, o *rule-out*.

Kauffman y cols plantearon (225) en 2012 también si la PE tardía podía ser mejor detectada combinando otros biomarcadores como endoglina soluble, la proteína plaquetaria selectina P y ADN fetal en sangre materna. Sin embargo, su conclusión fue que la sFtl-1 aislada (AUC ROC= 0.97) era el mejor biomarcador aislado, superado ligeramente por el cociente angiogénico (AUC ROC= 0.98).

Existe también otro estudio que ya en 2011 buscaba un lugar de atención en los niveles de PIGF como ayuda para el diagnóstico de PE; en ese estudio Knudsen y cols (226) pretendieron evaluar un punto de corte del PIGF para el diagnóstico de PE, estratificándolo para distintos momentos de la gestación. Aunque ha pasado un lustro desde esa publicación, el tiempo ha ido consolidando estos hallazgos. Los cut-off que refiere Knudsen son excelentes entre la semana 24 y 35 de gestación, con estos resultados: 24 a 29 SG: 131 pg/mL; 29-32 SG: 129 ng/mL; 32-35 SG: 69 pg/mL.

La plataforma más utilizada para la medición de concentraciones de biomarcadores angiogénicos es la Elecsys de Roche Diagnostics y es la que nosotros también hemos utilizado en nuestro estudio. Existe similar fiabilidad en la plataforma BRAHMS-KRYPTOR, si bien en el estudio reportado por van Helden (227) los puntos de corte difieren algo a los comentados. Los puntos de corte óptimos calculados por la plataforma analítica KRYPTOR fueron: 60.5ng/L (PIGF),

4725 ng/L (sFlt-1), and 99.2 (sFlt-1/PIGF ratio) que difieren algo de los Elecsys Roche. Sin embargo, sus curvas ROC fueron similares y si se utilizaba 85 como punto de corte diagnóstico, se obtenían igualmente magníficos resultados. Un grupo escandinavo, Andersen y cols (228) han reportado discretísimas mejoras diagnósticas en la plataforma analítica KRYPTOR (BRAHMS) respecto al Elecsys (Roche Diagnostics), utilizando también los mismos puntos de corte ya referidos: 33 para el *rule-out* y 85 para el *rule-in*.

Nuestro valor *cut-off* del PIGF para el diagnóstico de PE resulta ser de 97.3 pg/mL, con una especificidad del 91.5 %, resultando muy similar al que la NICE considera como test positivo, 100 pg/mL, y similar al referido por van Helden y cols, que acabamos de comentar.

En relación a la necesidad de discriminación entre PE precoz y tardía, ya comentamos en la Introducción que, aunque no existe una separación estricta, pues algunos consideran la SG 32 y otros la SG 36, en general se considera aceptada la SG 34 como un buen dintel de separación (36). La concentración de biomarcadores resulta ser diferente en las PE precoces que en las tardías. El modelo angiogénico es explicado mejor en las PE precoces más relacionadas con la insuficiencia placentaria, que en las PE tardías donde el factor materno (obesidad, etc) influye más. Noori y cols. observaron que el comportamiento de la PE y los cambios vasculares antes y después del debut hipertensivo son diferentes según las semanas de gestación, y desde luego poco que ver con los de la HTA gestacional (229).

En nuestro estudio, cuando evaluamos las gestantes con diagnóstico de PE de debut precoz frente a las de debut tardío existen diferencias significativas en ambos biomarcadores angiogénicos y en su cociente. También hemos confirmado que el desbalance de los biomarcadores angiogénicos es menos acusado en la PE tardía que en las de debut precoz, como la literatura ha establecido. En nuestra investigación, las curvas ROC para el diagnóstico en las gestantes menores de 34 semanas son mejores que las que obtenemos para la población global, como sucede

al sFtl-1 (0,907), el PIGF (0, 914) y cociente sFtl-1/PIGF (0,920). Los cut-off fueron 4165 pg/mL, 94,7 pg/mL y 23 respectivamente. El cut-off de 23 resulta ser inferior al descrito en el PROGNOSIS, pero es idéntico al que refieren Alvarez-Fernández y cols, que reportan unos puntos de corte de 23 y 45 para diagnóstico de PE precoz y tardía respectivamente; nosotros obtuvimos valores de cut-off de 23 y 54 para diagnóstico de PE menor y mayor de 34 semanas respectivamente. La literatura reciente recoge puntos de corte y recomendaciones en este mismo sentido en tanto en Europa, América y Asia (220) (230) .

El interés diagnóstico por el ácido úrico en la PE ha sido una constante desde hace décadas, pero no existe consenso al respecto y existen discrepancias (189)(191). La asociación entre hiperuricemia y PE es conocida desde hace justo un siglo con la referencia histórica de Slemons (231), y la relación con la severidad de la PE se refiere por Standers y cols (232) en 1934. Actualmente continúa sin estar claro si el ácido úrico es un simple marcador de PE o juega un papel activo en la fisiopatología de la PE, y existen detractores de su uso rutinario en el despistaje de PE (233). Previamente al descubrimiento de la utilidad del cociente angiogénico, había mucha esperanza depositada en el urato sérico como marcador de PE y predictor. Actualmente gran parte de aquellos deseos se han desvanecido, si bien continúa teniendo un papel que no debemos desechar como biomarcador de apoyo. De hecho, por esos motivos y porque continúa generando literatura, nosotros hemos querido incluirlo en nuestro estudio, y colocarlo junto a los nuevos factores angiogénicos.

El ácido úrico explica bien la naturaleza polifacética del problema de la PE. Existe evidencia de que la placenta isquémica produce mayor cantidad de ácido úrico, por un aumento del metabolismo de la xantina oxidasa (234), y que contribuye a una menor invasión trofoblástica y defectuoso remodelado de las arterias espirales (235). Por otro lado, es innegable su vinculación con el estrés oxidativo y daño tisular y síndrome metabólico. Podemos resumir que la hiperuricemia expresaría de manera combinada tanto la predisposición materna, como el exceso de producción por disfunción placentaria, tratándose además de un

marcador muy barato. Por todo ello opinamos que no debe excluirse de la rutina analítica trimestral del embarazo. Algunos incluso postulan que la uricemia sérica tendría un valor similar al clásico de la proteinuria en especial para lo que actualmente evaluamos: discriminar entre la HTA que es PE y la HTA gestacional (235). Lo que sucede también es que en estos últimos años el valor diagnóstico de la proteinuria ha disminuido y han emergido los factores angiogénicos como biomarcadores mucho más relevantes.

Nuestro grupo publicó recientemente los intervalos de referencia de ácido úrico durante la gestación normal en población española, mostrando una concentración sérica superior a 5.7 mg/dL como rango superior de referencia (percentil 97.5) (187). Curiosamente la uricemia está recomendada en el Sistema Nacional de Salud español, pero no existían publicaciones específicas para gestantes por trimestres de embarazo. En nuestro estudio actual el ácido úrico es el mejor biomarcador clásico después del cociente angiogénico para el diagnóstico de PE. Nuestro punto de corte para el diagnóstico de PE en la población total fue 4.6 mg/dL, con un AUC de 0.769, inferior a los marcadores angiogénicos tanto por separado como al cociente, pero claramente mejor que la cistatina C y la IL-6 que mostraron mediocres rendimientos diagnósticos. En el caso de la PE precoz mejora el AUC a 0,846, con un cut-off de 5.4 mg/dL con una discreta sensibilidad (54 %) pero una magnífica especificidad (100%).

En el estudio de biomarcadores ya mencionado de Alvarez-Fernández (208) se evaluó también el ácido úrico con un excelente rendimiento para diagnóstico de PE con un área bajo la curva (AUC= 0.905), para gestantes menores de 34 semanas, pero decae a un AUC de 0,750 en las mayores de 34 semanas. Anumba y cols (236), evaluaron en gestantes menores de 32 semanas con debut hipertensivo distintos biomarcadores entre ellos la ALT y el ácido úrico. El AUC = 0.57 para diagnóstico de PE obtenido en el estudio de Anumba fue muy inferior. En nuestro estudio obtenemos un AUC = 0.846 para ácido úrico en relación al diagnóstico de PE en gestantes menores de 34 semanas, y también disminuye el rendimiento del AUC a 0,746 en las gestantes mayores de 34 semanas, solo superado por los factores

angiogénicos. Los *cut-off* de ácido úrico para diagnóstico de PE en nuestro estudio resultaron ser: 4.6 mg/dL, que se incrementaba a 5,4 en las gestantes de menos de 34 semanas (PE precoz) y permanecía en 4.6 mg/dL en la PE tardía.

Chen y cols en un estudio con 877 gestantes con PE y 580 normotensas refieren que el ácido úrico está incrementado tras el debut clínico preecláptico, pero que no sería útil en primer y segundo trimestre como predictor (237). Un estudio relevante de Bellomo y cols (190) con 206 gestantes primigestas con debut hipertensivo mostró en la regresión logística una *odds ratio* de 9.1 para desarrollo de PE, con una excelente curva ROC y un punto de corte de 5.2 mg/dL de uricemia sérica. Bellomo afirma que la medición de ácido úrico en la gestante hipertensa de más de 20 semanas es de gran utilidad diagnóstica y pronóstica. Actualmente nadie duda que la PE y el urato están relacionados, pero persisten discrepancias. Algunos autores como Talaulikar y col. (233) sostienen que la importancia del urato está sobredimensionada y que no debería usarse rutinariamente, sino en casos seleccionados de PE sobreimpuesta a HTA crónica. Existen dudas sobre el valor predictor del ácido úrico en primer y segundo trimestre, mientras que parece más claro que con el debut clínico sí se incrementan sus concentraciones séricas, tal como muestra el estudio de Chen y cols (237). Dado que la medición de urato sérico se realiza de rutina en nuestro ámbito sanitario, opinamos que no debemos desdeñar concentraciones elevadas, especialmente superiores a 5.4 mg/dL en PE precoz según lo obtenido en nuestra investigación.

Por todo ello, en relación al diagnóstico de PE, la utilización de una única medida de PlGF o aún mejor del cociente sFtl-1/PLGF, es una herramienta de gran utilidad. El ácido úrico representa un biomarcador clásico útil para configurar un diagnóstico de PE, si bien no presenta suficiente rendimiento como para utilizarlo en solitario.

En relación con el rendimiento y utilidad diagnóstica para PE de la cistatina C y la IL-6, la literatura es escasa.

En relación con la cistatina C, es conocida su utilidad como medición no invasiva de la función renal. En la PE existe una alteración de la función glomerular en PE establecida y su afectación puede indicar criterio de gravedad. Algunos como Mikic y cols postulan su utilidad sola o combinada con el ácido úrico como marcador de función renal en PE (185). Strevens y cols (238) realizaron comparación de concentración en sueros de gestantes a término con PE frente a gestantes sanas, obteniendo mejor rendimiento con la cistatina C para diagnóstico de PE que el ácido úrico y aun mejor que la creatinina. En otro estudio posterior, Strevens sostiene que la concentración de cistatina C sérica vendría a informar del grado de afectación de la endoteliosis glomerular (239).

La IL-6 segregada está más elevada en el suero de la gestante con PE, y existen estudios que han mostrado su expresión aumentada en la decidua (194). En el estudio más relevante con 104 mujeres con PE y 75 sin PE, entre 22 y 39 semanas, Xiao y cols han reportado además niveles incrementados de IL-6 en PE severas, pero no en PE leves (195). Los valores de IL-6 en PE severa eran 19.96 pg/mL (2.76-249.1) para PE precoz severa, frente a 9.86 pg/mL (0.605-31.7) en gestantes sanas todas menores de 32 SG. En PE tardía, la mediana y rango de IL-6 sérica fueron 14,02 pg/mL (4,57-237.7) frente a 10.9 pg/mL (1,412-65.7).

En nuestro estudio encontramos diferencias tanto en cistatina C como en IL-6, si bien las curvas ROC muestran unas AUC discretas de 0,661 para la cistatina C y 0,637 para la IL-6; el AUC de las curvas ROC mejora algo para el diagnóstico de PE en gestantes menores de 34 semanas (en general todos los biomarcadores de nuestro estudio mejoran su rendimiento diagnóstico con la PE precoz), con AUC 0,756 para cistatina C y 0,773 para IL-6. Para PE tardía, mayor de 34 SG no hay diferencias significativas de ambos biomarcadores entre las gestantes con PE y sin PE.

Ninguno de los dos biomarcadores, cistatina C e IL-6 tiene unos rendimientos satisfactorios para su utilización clínica. La cistatina C evalúa de manera diferente,

más sensible la función renal, pero no nos reporta utilidad para el diagnóstico de la PE, siendo además económicamente mucho más costosa que la creatinina. Las interleucinas están implicadas en la patogenia inflamatoria de la PE, pero no resulta satisfactoria la medición de IL-6 en sueros para discriminar bien los estados hipertensivos. En nuestro estudio ambos biomarcadores no tuvieron rendimientos diagnósticos satisfactorios.

VI.3. DIFERENCIAS DE LOS BIOMARCADORES EN RELACIÓN CON LA MORBILIDAD MATERNA.

En los protocolos habituales de manejo de la PE severa, existen líneas rojas de afectación materna que no deben sobrepasarse. La prematuridad debe ser el mal inevitable para evitar un desenlace fatal materno. Ya hemos comentado que existen modelos de evaluación del riesgo materno que tienen en cuenta la saturación de oxígeno, las transaminasas, las plaquetas y la creatinina (124). Además, hay consenso en que el grado de proteinuria no es buen predictor de gravedad materna ni de complicaciones fetales en las mujeres con sospecha de PE.

Muchos de los síntomas asociados con la PE son comunes e inespecíficos, lo cual nos lleva a una pobre predictibilidad de resultados adversos. Casi toda la literatura de los biomarcadores en relación al valor pronóstico se hace en relación a los aspectos fetales. La relevancia de los biomarcadores en la morbilidad materna está pendiente de evidenciarse. En el reciente texto de posicionamiento de Stepan y cols (218) se plantean precisamente algunas limitaciones de los biomarcadores angiogénicos en la línea de la morbimortalidad materna. No existen datos que hayan demostrado la utilidad del cociente angiogénico para evitar complicaciones maternas. Tampoco existen datos que muestren que los resultados maternos son ahora mejores que antes de la utilización de los factores modificadores de la angiogénesis, puesto que no existen ensayos clínicos randomizados que hayan evaluado ese aspecto. Por lo tanto, es un ámbito interesante para la investigación y en poco tiempo se obtendrán resultados de ensayos en marcha. Actualmente se encuentra en curso el estudio irlandés denominado PARROT. Este estudio pretende evaluar como objetivo principal la utilidad de la medición del PIGF en la

reducción de la morbilidad materna (así como la evaluación paralela de la seguridad perinatal) y sus costes económicos en mujeres con sospecha de PE de menos de 37 semanas de gestación. La influencia de los factores angiogénicos en la disminución de la morbilidad materna es aún un hecho no demostrado.

Gómez-Arriaga y cols (240) en la evaluación pronóstica del cociente angiogénico y el Doppler de arterias uterinas en preeclampsias precoces no pudieron encontrar un punto de corte significativo para descarte de complicaciones maternas ni en el cociente ni en el doppler de uterinas, postulando que la amplia desviación observada en ambos marcadores sugiere que una medida simple de biomarcadores podría ser insuficiente para predecir complicaciones maternas en la PE precoz, pues no todas las gestantes están en el mismo estadio clínico de la enfermedad. El citado estudio sólo observó que el riesgo materno aumentaba cuanto más precoz era la edad gestacional del debut de la PE sin establecerse un cut-off de edad gestacional, observación ya referida por otros como Bombrys (241).

Rana ha postulado también un enfoque muy interesante al proponer el término *PE angiogénica* en función del valor del cociente angiogénico y lo ha comparado en cuanto a resultados adversos maternos y perinatales (242). En su estudio dividió la población con PE menor de 37 semanas entre la que tenía cociente angiogénico menor de 85 (*PE no angiogénica*), y la mayor o igual a 85 (*PE angiogénica*). Las mujeres con PE no angiogénica no tuvieron resultados adversos graves. Elevación de enzimas hepáticas o trombopenia: 0% versus 23,5%; edema agudo de pulmón: 0% versus 3,9%, eclampsia: 0% versus 2,0 %.

En nuestro estudio, en relación al pronóstico materno, hemos utilizado una única variable de complicaciones maternas, que fue el requerimiento materno de ingreso en UCI por motivo de PE. Asimismo también hemos considerado incluir en este grupo a las gestantes que tras parto habían requerido 12 o más horas en la Unidad de Reanimación. Habitualmente las púerperas que han dado a luz mediante cesárea no están más de 4 horas en Reanimación. No tuvimos en nuestro periodo de estudio ninguna muerte materna en relación con PE.

Es cierto que considerar el ingreso en UCI es una variable final mixta que puede deberse a distintas causas y sujeta a posibles distintos criterios de los propios obstetras o anestesistas en el curso de una PE severa, pero consideramos que representa una manera válida de seleccionar morbilidad severa materna. En la evaluación de nuestras pacientes ingresadas en UCI o Área de Reanimación prolongada, ningún caso fue por motivos distintos a la propia PE. Tenemos experiencia en manejo de PE en planta de hospitalización, por lo que la selección de gestantes con ingreso en unidades de vigilancia intensiva al menos 12 horas es ciertamente excepcional y fue elegido como criterio de morbilidad materna severa.

El manejo protocolizado actual proviene de la monitorización de la función de los órganos diana, fundamentalmente riñón, hígado y plaquetas. Recientemente Rana y cols. (243) han hipotetizado en un editorial de la revista *Hypertension* que los biomarcadores angiogénicos deberían ser útiles para evitar muertes maternas en los lugares de mayor incidencia, esto es, actualmente en países en vías de desarrollo, al poder derivar mejor a la gestante obstétrica de muy elevado riesgo. En un estudio reciente en Haití, March y cols publicaron en 2015 un estudio con un pequeño grupo de gestantes con PE (n= 35) frente a un grupo (n=43) de gestantes no PE (244). Entre el grupo de PE, la mayoría (24/35) llegaron a término, siendo la tasa de resultados adversos mucho mayor en el grupo de PE de debut precoz frente al grupo de debut PE tardía (100.0% vs. 54.2%, p=0.007). La mediana del cociente sFlt1/PlGF para PE precoz con algún resultado adverso frente a gestantes menores de 34 semanas sin resultado adverso fue 703.1 (146.6, 1614.9) y 9.6 (3.5, 58.6) respectivamente (p<0.001). En el caso de PE de debut posterior a las 34 semanas la mediana del cociente sFlt1/PlGF para mujeres con algún resultado adverso fue 130.7 (56.1, 242.6) frente a un cociente de 22.4 (10.2, 58.7; p=0.005) entre las PE mayores de 34 semanas sin resultado adverso. Los eventos maternos incluidos fueron eclampsia, insuficiencia renal, edema agudo de pulmón y muerte materna.

Moore y cols (245) abordan de manera conjunta las complicaciones fetales y maternas y la utilidad al respecto de los biomarcadores angiogénicos. En el 15.6% de los casos (n total = 276) desarrollaron complicaciones maternas, siendo la más frecuente la elevación de enzimas hepáticas (9.7%), trombocitopenia (5.1%) y fallo

renal agudo (5.1%). Una utilidad adicional de los biomarcadores angiogénicos que también fue aportada por Young y cols (246) se sitúa en las trombopenias gestacionales, entidades nada inusuales y que puede ser difíciles para el diagnóstico diferencial con el síndrome HELLP, en contextos atípicos sin HTA asociada.

En un reciente estudio, Leños-Miranda y cols (247), han evaluado en un estudio transversal factores angiogénicos y resultados adversos, incluyendo maternos. Subdivide las HTA gestacionales en leves y graves, así como las PE en leves y graves. Encuentran diferencias significativas al analizar los resultados maternos adversos con el cociente sFtl-1/PIGF, 792 ± 420 y 633 ± 387 representando los valores medios de los casos con resultados adversos maternos o no.

En otro estudio de gestantes con PE ingresadas en UCI, Pinheiro y cols (248) relacionaron positivamente el valor del sFtl-1 (con una $r=0.46$, $p=0.001$) y del cociente sFtl-1/PIGF ($r=0.31$, $p=0.02$) con la mayor duración del ingreso hospitalario materno. Se trata de un estudio pequeño con 20 PE precoces y 24 tardías, y todas con ingreso en UVI como criterio de inclusión, por lo que no nos permite compararnos.

En relación al ácido úrico, la literatura que le atribuye un valor predictivo de gravedad materna es algo obsoleta, de hace varias décadas, y de conclusiones contradictorias en relación al valor pronóstico de complicaciones maternas. En un estudio retrospectivo que evalúa resultados adversos perinatales y maternos, Hawkins y cols (189) refieren una odds-ratio de 2.0 (95% CI 1.6-2.4) y consideran como resultados adversos maternos: HTA severa ($\geq 170/110$ mmHg), insuficiencia renal (creatinina >1 mg/dl), AST >40 U/L), clínica de irritabilidad cerebral y trombopenia menor de $100.000/\text{mm}^3$.

Koopmans y cols (249) evaluaron en un meta-análisis la utilidad de la medición seriada del ácido úrico en gestantes con PE para decidir una finalización de la gestación mediante inducción del parto, utilizando estudios desde 1953 a 2004 de gran heterogeneidad. Thangaratinam y cols (250) en otro estudio refieren poca utilidad al ácido úrico como predictor de complicaciones maternas y fetales. Sin embargo, Parrish y cols (251) han apreciado en 2007, correlación pronóstica materna del ácido úrico con un riesgo relativo de 5.3 dentro del grupo de gestantes con PE severa.

En nuestro estudio, del total de 159 gestantes hipertensas, 14 requirieron ingreso en UVI, y al evaluar si hay diferencias en las concentraciones de los biomarcadores, sólo obtuvimos diferencias en los biomarcadores angiogénicos y en el ácido úrico, sin apreciarse diferencias en el resto de biomarcadores, cistatina C e IL-6.

Al analizar las concentraciones de cociente sFtl-1/PIGF de nuestras gestantes, obtuvimos valores algo más bajos en ambos grupos que los comentados de la literatura, pero con importantes diferencias entre las ingresadas y no ingresadas: 328 (225-548) y 69 (24 – 161), expresados como mediana (rango intercuartílico). Posiblemente las gestantes ingresadas en UVI en nuestro estudio lo fueron de casos menos ominosos y de manera más preventiva. El estudio referido de Leños - Miranda alude a población mejicana con elevada tasa de PE y distinta estructura de asistencia sanitaria.

En nuestro estudio el área bajo la curva fue de 0,783 para el sFtl-1, 0,860 para el PIGF y el ácido úrico obtuvo un AUC de 0,829. El mejor AUC fue para el cociente sFtl-1/PIGF con 0,890 y un punto de corte de 189 con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 80,7%. El ácido úrico presenta diferencias entre las gestantes HTA que ingresan en UCI con las que no lo hacen con medianas de 7,0 mg/dL (6,2-7,4) y 5,0 mg/dL (4,1-6,1), respectivamente. En el estudio de la morbilidad no hemos realizado diferenciación entre gestantes menores y mayores de 34 semanas por el escaso número de pacientes.

En nuestra investigación no tuvimos en cuenta varios parámetros de laboratorio que se refieren algunos estudios como predictivos de resultados adversos maternos, como proteinuria, recuento plaquetario, creatinina o aminotransferasas. Como estos parámetros están presentes interactuando con variables de resultados utilizadas para definir PE o gravedad, los omitimos deliberadamente para que no fueran sobreestimados.

VI.4. UTILIDAD PRONÓSTICA DE LOS BIOMARCADORES DE DESENLACE ADVERSO PERINATAL.

En los primeros estudios de los biomarcadores angiogénicos, la evaluación diagnóstica ha prevalecido, así como los intentos de utilizar el PlGF como un marcador predictivo remoto -midiéndolo en SG 11-13- de PE, o al menos para estratificar el manejo asistencial de las gestantes con riesgo.

Aunque continúan las investigaciones en ese sentido, en los últimos años se ha producido un acercamiento temporal entre el momento de la medición sérica de los biomarcadores y el debut de la enfermedad. De hecho, en los últimos años, las investigaciones más recientes ponen su foco en la utilidad pronóstica de desenlace adverso perinatal.

En este sentido los estudios de biomarcadores y resultados adversos obstétrico-perinatales van dirigidos en dos sentidos principalmente. Algunos estudios han realizado comparaciones entre la concentración de biomarcadores y el tiempo hasta al parto, lo cual sería equivalente a evaluar el tiempo restante hasta que la gravedad clínica obliga a finalizar un embarazo. Otros tipos de estudio, comparan las concentraciones de biomarcadores en gestantes con preeclampsia o sospecha de preeclampsia con determinados resultados adversos perinatales. Nuestro trabajo ha seguido esta línea de investigación.

En la evaluación clásica se dividen a las gestantes en tres grupos de hipertensas: ausencia de criterios de preeclampsia, preeclampsia leve, preeclampsia grave. Para realizar esta clasificación habitualmente se requiere ingreso de la paciente y analíticas sanguíneas seriadas, así como proteinuria en

orina de 24 h. Sin embargo estos criterios clásicos ya han sido puestos en duda como insuficientes en la última década respecto a la idoneidad de predicción de resultados adversos (252).

En el año 2001 Zhang y cols estudiaron más de 9000 gestantes de una gran cohorte y evaluaron distintas definiciones de los EHE evaluando la morbimortalidad perinatal y materna. Ni la TA aislada ni la TA asociada con la proteinuria fueron buenos predictores de resultados perinatales o maternos adversos severos (222). Levine y cols. en 2004 fueron los primeros en llegar a la conclusión que niveles incrementados de sFtl-1 predecían PE desde 5 semanas antes y que niveles disminuidos de PlGF anticipan o predicen el desarrollo posterior de PE desde la semana 11-13 de embarazo, pero con más intensidad en las semanas previas al debut de la PE coincidiendo con el incremento de sFtl-1 (199). Desde entonces el interés por el aspecto predictivo y pronóstico se incrementó.

Ya hemos afirmado que un tipo de estudios ha evaluado el valor predictivo de los biomarcadores en relación al tiempo de finalización de gestación. Es conocido que el manejo curativo de la PE viene dado por la finalización del embarazo y alumbramiento placentario. En obstetricia la posibilidad de finalizar sin indicación suficiente el embarazo es una tentación no admisible, aunque se vea favorecida por determinadas modas sociales. La existencia guías clínicas debería llevar a una escasa variabilidad en la conducta clínica ante un mismo caso de PE. Afirmamos esto porque la variable 'tiempo de finalización' es una fórmula que recoge las conductas globales obstétricas en relación con la necesidad de finalización.

El tiempo restante hasta la finalización de la gestación tras el debut de PE puede ser una buena forma de expresar de manera conjunta el riesgo materno y fetal, pues la necesidad de terminar el embarazo puede deberse tanto al agravamiento materno, como a la pérdida del bienestar fetal. Sin embargo, existen algunas limitaciones de este enfoque del estudio, como la ya comentada posible variabilidad en la asistencia clínica, y las edades límite de finalización, (34.0

semanas en la PE precoz, y 37.0 SG en la PE tardía). No obstante, mucha literatura ha elegido considerar esta variable en diferentes estudios realizados.

Zeisler y cols han realizado el estudio más reciente al respecto, en 2016, en relación con el tiempo hasta el parto en la sospecha de PE (253). Su objetivo fue evaluar si existía asociación del cociente sFlt-1/PlGF mayor de 38 con el tiempo al parto. De un total de 1041 gestantes, 250 tenían un cociente angiogénico superior a 38 tenían menor tiempo de espera hasta el parto con una mediana de 17 días, (rango intercuartílico 10-26) comparado con las 791 gestantes con cociente angiogénico menor de 38 que tuvieron un tiempo de espera hasta el parto de 51 días (rango intercuartílico 30-75 días), respectivamente.

De manera similar, Rana y cols. en el estudio ya referido de 2012 con 616 mujeres con sospecha de PE, refiere que el parto tuvo lugar antes de 2 semanas en el 86% de las gestantes con cociente superior a 85, comparado con el 15.8 % de las gestantes con cociente inferior a 85. (201). En otro estudio, de Verlohren y cols, con 388 gestantes normales y 164 mujeres con PE, mostraron que las gestantes con un cociente angiogénico superior a 655 (tercer cuartil) se encontraban en un riesgo de parto inminente (202).

En el estudio previamente ya referenciado del grupo de Oviedo, Alvarez-Fernández y cols (208) también propusieron unos valores de marcadores angiogénicos pronósticos para la predicción de parto inminente. El cociente sFlt-1/PlGF se encontró inversamente correlacionado con el tiempo entre el debut PE y el parto; un *cut-off* de 178 podría predecir parto inminente antes de una semana con una sensibilidad del 70.6 % y una especificidad del 97.8 %. De hecho, la aparición de parto inminente se incluyó como motivo de inclusión en el *outcome* 'resultado adverso perinatal'.

El estudio PELICAN fue un estudio observacional prospectivo de cohortes, multicéntrico británico (254) publicado en 2012, en el que estudiaron 615 mujeres entre las semanas 20 y 40 de gestación con síntomas de sospecha de PE para evaluar la capacidad predictiva del PlGF en relación con la necesidad de finalizar antes de

dos semanas. En el grupo de las gestantes menores de 35 semanas que requirieron finalización antes de dos semanas fueron detectadas por el PlGF con buenos resultados: S= 0,95 (0,86–0,98); E=0.56 [0,49– 0.63]; VPN= 0,97 (0,92–0,99); VPP= 0,42 (0,35–0,51). Posteriormente al estudio PELICAN, Duckworth y cols realizaron también en las islas británicas un estudio prospectivo observacional multicéntrico para evaluar 47 biomarcadores aislados o asociados al PlGF para determinar la necesidad de finalización de la gestación antes de 14 días en mujeres con sospecha de PE (255). En el estudio referido, Duckworth y cols midieron biomarcadores en dos grupos de gestantes: menores de 35 semanas, y entre 35 y 37 semanas, todas con sospecha de PE, y excluyeron PE establecidas. Los resultados arrojaron que la mejor combinación de PlGF asociada a podocalixina, endogлина y procalcitonina con una curva ROC 0.90 (0.86-0.93), no era estadísticamente mejor que la PlGF sola (ROC 0.87, 95% CI 0.83-0.92) para determinar necesidad de parto antes de 14 días. Los marcadores sFtl-1 y endogлина aislados no superaron tampoco (sFtl-1, ROC 0.83, 95% CI 0.78-0.88; y endogлина ROC 0.83, 95% CI 0.79-0.88) el obtenido por el PlGF. En el grupo de gestantes entre 35 y 37 semanas, la asociación de PlGF con cistatina y PAPP-A (ROC=0.81,95% CI 0.74-0.88) no era estadísticamente mejor que la PlGF aislada ROC=0.75 (95% CI 0.67-0.83). La combinación de biomarcadores, por tanto, no mejoraba al PlGF, sFtl-1, o endogлина aislados.

Existen algunas dificultades en todos los estudios que evalúan la finalización del embarazo, además de la variabilidad asistencial, y es la menor exigencia de mantener una conducta expectante conforme avanza el embarazo. La mayor laxitud para finalizar una gestación con PE grave conforme se acerca a la semana 34 es un hecho cierto. Quizá ésta sea también una razón adicional de los habituales peores rendimientos pronósticos del cociente angiogénico en las PE mayores de 34 semanas.

Sin embargo, ya hemos comentado, que otras importantes investigaciones evalúan complicaciones o resultados adversos perinatales en sí mismas, y no el tiempo hasta la finalización.

Estudios con animales habían mostrado que la elevación de factores antiangiogénicos como el sFtl-1 reproducía las complicaciones que aparecen en la

preeclampsia, como hipertensión, proteinuria, edema cerebral, alteraciones hematológicas, y retraso de crecimiento fetal (256). En 2012, Rana y cols. en el estudio ya previamente comentado publicaron que el cociente angiogénico era capaz de predecir no ya la aparición de PE como diagnóstico, sino los resultados adversos. En un estudio multicéntrico y prospectivo evaluaron la aparición de resultados adversos maternos-fetales asociados a PE en las dos semanas posteriores en 616 gestantes estudiadas por sospecha de PE. Las complicaciones fetales elegidas fueron finalización antes del término, CIR o muerte fetal y las maternas HTA, edema agudo de pulmón, CID y DPPNI). La mediana (rango intercuartílico) que obtuvieron del cociente fue 47 (15,5-112,2), respecto a 10,8 (4,1-28,6) del grupo sin eventos adversos perinatales. Cuando realizaron la comparación en el grupo de gestantes menores de 34 semanas, los resultados eran aún más acusados, obteniendo un cociente de 226,6 (50,4-547,3) versus 4,5 (2,0-13,5)

Existe concordancia en los investigadores de que los biomarcadores angiogénicos tienen utilidad en la predicción de eventos adversos perinatales y muerte fetal de causa placentaria. La utilización de una única medida de PIGF o cociente sFtl-1/PLGF, sin la necesidad de combinaciones con otros marcadores, está siendo investigada.

La existencia de resultados adversos perinatales muestra un camino posible a la propia actualización de la definición. Llorba y cols, en este sentido, se preguntan sobre la posibilidad de modificar la definición de PE de una manera más angiogénica (257). La definición actual de PE resulta insatisfactoria para la predicción de eventos adversos perinatales. En la investigación de Rana ya comentada (242) al referirnos al pronóstico materno, también se observaron unas diferencias llamativas en relación a los resultados adversos perinatales: en el grupo con cociente sFtl-1/PIGF menor de 85 (*PE no angiogénica*), no se obtuvieron resultados adversos (feto con restricción de crecimiento: 0% versus 17.7%; muerte fetal/neonatal del 0% versus 5.9%), comparándolo con la *PE angiogénica*, con cociente mayor o igual a 85. A nuestro parecer, esa ausencia de resultados adversos del primer grupo, es relevante. La reorientación de la definición no debería ir dirigida hacia una depuración académica de PE, sino hacia una selección de lo que podríamos denominar *PE con riesgo de resultados adversos*. La conducta clínica en

obstetricia con frecuencia tiene una inercia a sobreactuar en caso de duda, aun a costa de generar yatrogenia materna o neonatal por temor ante la complicación fatal.

Dentro de las posibilidades predictivas de malos resultados adversos, Chaiworapongsa y cols han publicado las concentraciones de cociente de biomarcadores angiogénicos obtenidos en semanas 30-34 de gestación para identificar la gestante con riesgo de muerte fetal a término, así como la presencia de preeclampsia severa tardía. Con una tasa de falsos positivos del 15%, el cociente sFTL-1/PIGF alcanzó una sensibilidad del 74% para PE tardía severa y en la detección de óbito fetal. En relación a la muerte fetal del tercer trimestre, un estudio retrospectivo longitudinal de casos control de Romero y cols (258) en 2010 con distintas mediciones a lo largo de la gestación mostró inversión del balance angiogénico con disminución marcada de las concentraciones séricas de PIGF. En 2013, Chappell y cols (259) publicaron un estudio multicéntrico prospectivo en sospecha de PE con medición de PIGF para predicción de PE. Dentro de las 287 mujeres reclutadas, hubo 7 óbitos fetales, y todas sucedieron en el grupo de gestantes con concentración sérica de PIGF inferior al percentil 5, medido semanas antes del evento.

Pinheiro y cols (248) en el pequeño estudio de 44 madres ingresadas en UCI, evaluaron los resultados neonatales de esos neonatos, 20 eran menores de 34 semanas, y 24 mayores o iguales a 34 semanas. Encontraron correlación negativa entre el cociente sFTL-1/PIGF y el peso del nacimiento, y correlación positiva con los días de ingreso del neonato en UCI-N. Veas y cols (260) ya habían obtenido resultados similares de correlación positiva del sFTL-1 e incluso demostrado que había menor síntesis de óxido nítrico en el endotelio de las células endoteliales de la vena umbilical, es decir que el sFTL-1 dañaría también el endotelio fetal. En general hay acuerdo en que una elevación del cociente angiogénico se asocia a menor peso neonatal, hecho no sorprendente por el nexo patogénico frecuente entre la PE y el CIR.

En relación al ácido úrico la literatura es abundante porque es un biomarcador clásico y evaluado también en referencias históricas. Ya hemos comentado que en su concentración sérica se han implicado factores maternos, placentarios y fetales, y que no se trata de un simple marcador renal. Existen

referencias históricas de Redman (188) que ya pretendían asociar al ácido úrico como predictor de muerte fetal en PE precoz independientemente de la severidad de la HTA y asociados al bajo peso fetal (261). En esos estudios de años anteriores previos al diagnóstico prenatal ecográfico del CIR, ya se hipotetizaba que la hiperuricemia informaba de la influencia de la PE y CIR en el resultado final. No hay unanimidad en los estudios de la última década respecto al valor de la hiperuricemia materna en el pronóstico perinatal y materno, y algunos como Williams y cols (262) sostienen que esa hiperuricemia no tiene valor pronóstico indicador de complicaciones fetales ni tampoco maternas. Las gestantes con hipertensión gestacional pero sin proteinuria son consideradas clásicamente de bajo riesgo; algunos como Roberts y cols (263) sostienen que el ácido úrico es tan importante como la proteinuria para detectar el riesgo fetal en las mujeres con HTA gestacional, y existe alguna otra referencia reciente en el mismo sentido sobre la hiperuricemia, como identificador de riesgo perinatal. Schella y cols (264) reportan que la combinación de proteinuria e hiperuricemia predicen parto prematuro y feto pequeño para la edad gestacional en gestantes de riesgo elevado por PE previa. Ya comentamos que Parrish y cols reportan valor pronóstico de complicaciones maternas pero no perinatales en relación a la hiperuricemia en PE severas; sin embargo, Livingston y cols (265) en una reciente referencia dan relevancia a la hiperuricemia corregida por edad gestacional como predictor de resultados adversos perinatales, pero no maternos.

En nuestro estudio nos encontramos en la población con 72 casos que desarrollaron eventos perinatales desfavorables, de 159 gestantes totales. Para ser incluido en el grupo de resultados perinatales adversos exigimos poseer al menos una de las siguientes características: Muerte perinatal, crecimiento intrauterino retardado, desprendimiento de placenta, ingreso en UCI neonatal.

Encontramos diferencias marcadamente significativas en todos los biomarcadores estudiados excepto en la cistatina C, que tuvo una significación subóptima ($p= 0,053$). Los biomarcadores angiogénicos resultaron ser los que mostraron mejor comportamiento diagnóstico. El cociente sFtl-1/PIGF presentó un AUC de 0,828, que mejora el del sFtl-1 o PIGF aislados, que son 0,751 y 0,787, respectivamente. Los otros biomarcadores estudiados presentaban pobre rendimiento.

Al evaluar los rendimientos diagnósticos de manera independiente entre las menores de 34 semanas y mayores de 34 semanas, observamos que el rendimiento pronóstico mejoró en las menores de 34 semanas, y fue peor para las gestantes con debut posterior de la semana 34.

En el grupo de las gestantes mayores de 34 semanas, obtuvimos solamente significación en el sFtl-1, así como en el cociente sFtl-1/PIGF, con un idéntico área bajo la curva fue para ambos 0,712.

En relación a las gestantes menores de 34 semanas, obtuvimos buenos rendimientos en los biomarcadores angiogénicos, especialmente el cociente (sFtl-1= 0,841; PIGF= 0,859; sFtl-1/PIGF= 0,884). También el ácido úrico tuvo un rendimiento aceptable con un AUC 0,749 en este grupo de gestantes con debut hipertensivo antes de la semana 34.

Cuando hemos buscado un punto de corte para la predicción de evento perinatal adverso, obtenemos que el biomarcador más rentable, el cociente sFtl-1/PIGF, presenta un *cut-off* de 156, con una sensibilidad del 62,5% y especificidad del 94,3%. Cuando hemos analizado separadamente los puntos de corte para gestantes menores y mayores de 34 semanas, los *cut-off* fueron 61 y 54. Pensamos que es un hecho que ha podido influir desfavorablemente en este punto de la investigación. Se trata del hecho de haber incluido los recién nacidos CIR como evento desfavorable. La condición de CIR resulta demasiado prevalente en la PE, y en ocasiones se trata de retardos de crecimiento con buena evolución, por lo que considerarlo igual de evento desfavorable que un desprendimiento de placenta o una muerte perinatal ha podido resultar excesivo.

En la tabla 40 exponemos a modo de resumen los mejores puntos de corte del mejor biomarcador estudiado (cociente sFtl-1/PIGF) en nuestra investigación para el diagnóstico de PE, precoz, tardía, ingreso materno en UCI y evento perinatal adverso.

Tabla 40. Resumen de rendimientos del cociente angiogénico en nuestro estudio.

	<i>Cut-off</i> *	<i>S %</i> (IC95)	<i>E %</i> (IC95)	<i>VPP %</i> (IC95)	<i>VPN %</i> (IC95)	<i>CV +</i> (IC95)	<i>CV -</i> (IC95)
Diagnóstico PE en pob. total	54	80,4 (71,8-87,3)	83,0 (69,2-92,4)	91,8 (84,5-96,4)	63,9 (50,6-75,8)	4,72 (2,5-8,9)	0,24 (0,2-0,4)
Diagnóstico PE < 34 SG	23	88 (75,7-95,5)	94,12 (71,3-91,9)	97,8 (88,2-99,9)	72,7 (49,8-89,3)	14,96 (2,2-100,4)	0,13 (0,06-0,3)
Diagnóstico PE > 34 SG	54	75,8 (63,3-85,8)	76,7 (57,7-90,1)	87 (75,1-94,6)	60,5 (43,4-76)	3,21 (1,7-6,3)	0,32 (0,2-0,5)
Ingreso materno UCI	189	100 (76,8-100)	80,7 (73,3-86,8)	33,3 (19,6-49,5)	100 (96,9-100)	5,18 (3,7-7,2)	0
Evento perinatal adverso en pob. total	156	62,5 (50,3-73,6)	94,3 (87,1-98,1)	90 (78,2-96,7)	75,2 (66-83)	10,87 (4,6-29,9)	0,40 (0,3-0,5)

Finalmente, hemos realizado un **análisis multivariante** sobre el global de la población gestante para estudiar el riesgo de presentar evento perinatal desfavorable. Tuvimos en cuenta las principales variables maternas y de biomarcadores. En el estudio de los biomarcadores consideramos el cuartil superior (Q_4), excepto para el PIGF, que, al tener correlación inversa, fue evaluado el cuartil inferior (Q_1). Entre las variables clínicas no encontramos asociación significativa en la regresión multivariante, excepto en el propio diagnóstico de PE. Es decir, las gestantes que fueron clasificadas como PE presentaron más riesgo de evento perinatal adverso, algo ya esperado; en nuestro estudio la *odds ratio* para el diagnóstico de PE fue de 3,076. Además, resultaba más interesante conocer qué biomarcador sérico se asociaba con riesgo perinatal y en qué grado. Obtuvimos dos

parámetros con diferencia significativa, el PlGF y el cociente sFtl-1/PlGF, que son los marcadores más relacionados con la fisiopatología de la PE.

Una gestante hipertensa con un valor de PlGF en el cuartil inferior Q_1 , lo que en nuestro estudio correspondió a 57.82 pg/mL presenta un *odds ratio* de 3,914; el cociente angiogénico sFtl-1/PlGF con un valor superior a Q_4 (valor 204) se asocia significativamente con un incremento del riesgo de 5,330 de presentar un resultado perinatal desfavorable.

Por lo que respecta a los demás biomarcadores como ácido úrico, cistatina C e interleucina-6, la literatura es variable y asimétrica. En relación a la IL-6 y cistatina-C, no hay publicaciones que hayan permitido comentarios.

En relación a la IL-6 se ha demostrado la mayor concentración en suero en gestantes y en cordón con PE (195)(196). Se han encontrado mayores concentraciones de IL-1 e IL-6 en líquido cefalorraquídeo en neonatos con episodios de encefalopatía hipóxica (266), pero no hemos encontrado en la literatura relación entre la concentración de IL-6 y resultados perinatales adversos relacionados con la hipoxia crónica de la PE.

Tampoco hemos encontrado investigaciones que hayan evaluado el valor sérico de la cistatina C en el pronóstico fetal ni materno de PE. El ácido úrico sérico puede tener alguna relevancia modesta como marcador pronóstico, si bien su rango sérico de medición es estrecho, y su rendimiento variable. El bajo coste y la medición rutinaria en el control gestacional puede ser un motivo suficiente para tenerlo en cuenta. Son, sin embargo, los biomarcadores angiogénicos los que presentan más utilidad tanto en el descarte como en la selección de las gestantes con riesgo, así como en relación a las complicaciones perinatales. Volvemos a reiterar que puede resultar más útil clasificar a las gestantes hipertensas en función de su situación angiogénica, habida cuenta del distinto comportamiento de riesgos maternos y perinatales.

Finalmente, parece demostrado que los biomarcadores angiogénicos tienen utilidad diagnóstica para PE, y pronóstica. Esta utilidad es superior a los biomarcadores clásicos conocidos como podía representar el ácido úrico. La cistatina C y la interleucina-6 se afectan colateralmente en la PE, pero no aportan utilidad clínica que superen las herramientas clásicas. La situación actual de los biomarcadores y la PE se encuentra en la mejor integración en la práctica clínica y en el estudio de los costes económicos desde el punto de vista de salud pública (205) En los próximos años, posiblemente asistiremos a más *cut-off*, quizá ajustados a edad gestacional, raza, que nos permitan delimitar mejor los riesgos, y saber más claramente qué mujeres se benefician sin duda de un manejo agresivo o expectante.

De hecho, existe algún proyecto de ensayo clínico multicéntrico aleatorizado próximo para determinar el impacto de la incorporación del cociente sFlt-1/PIGF como herramienta de diagnóstico en la definición y clasificación de la PE, en comparación con su definición habitual, así como para la toma de decisiones de triage y de parto. Son necesarios ensayos clínicos con un importante número de pacientes para la incorporación del cociente sFlt1/PIGF en la definición de PE, discriminar mejor a las pacientes con riesgo a desarrollar PE disminuyendo las intervenciones innecesarias, y en las pacientes con PE establecida, clasificar aquellas con mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales, permitiendo aplicar las medidas terapéuticas oportunas para evitar el desarrollo de complicaciones. Los estudios deben también determinar si la medida de biomarcadores es posible en tiempo real, en área de Urgencias para estratificar los riesgos.

VI.5. CONFLICTO DE INTERESES.

Los reactivos necesarios para las determinaciones de los biomarcadores sFlt-1, PIGF e IL-6, fueron cedidos con fines científicos por el laboratorio *Roche Diagnostics*® sin coste alguno. No se dispuso de financiación añadida para ningún otro parámetro analítico incluido en el estudio.

Este trabajo no presenta conflicto de intereses.

VII – CONCLUSIONES

VII. CONCLUSIONES

Conclusión 1: Los biomarcadores modificadores de la angiogénesis (sFtl-1, PIGF), ácido úrico, cistatina C e interleucina-6 han mostrado utilidad diagnóstica para diferenciar las gestantes hipertensas diagnosticadas de preeclampsia y las diagnosticadas de HTA no preecláptica. El cociente sFtl-1/PIGF resultó ser el biomarcador con mejor rendimiento para el diagnóstico de preeclampsia.

Conclusión 2: Los biomarcadores estudiados muestran diferencias entre la preeclampsia precoz y tardía, comportándose todos ellos con mejor rendimiento diagnóstico para preeclampsia en los casos de gestaciones menores de 34 semanas.

Conclusión 3: Las gestantes hipertensas con morbilidad severa presentaron diferencias en los biomarcadores angiogénicos y en el ácido úrico sérico, lo cual es relevante para el seguimiento obstétrico en las de mayor riesgo de complicaciones maternas.

Conclusión 4: La utilidad pronóstica de evento perinatal adverso se objetivó con los biomarcadores angiogénicos, siendo el PIGF y el cociente sFtl-1/PLGF los de mayor rendimiento en las gestantes hipertensas estudiadas. Esos biomarcadores resultan los mejores para seleccionar a las gestantes con más riesgos fetales concentrando en ellas la vigilancia y evitando sobreactuaciones en las de menor riesgo.

VIII – LIMITACIONES DEL ESTUDIO

VIII. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones que deben ser comentadas:

1. El estudio es unicéntrico y con un pequeño tamaño muestral, lo que limita sus conclusiones. Debido a la limitación en la disponibilidad de reactivos para la medición de biomarcadores angiogénicos sFtl-1 y PlGF, no se realizó una estimación previa del tamaño muestral.
2. Resultaría interesante incluir la evaluación del pronóstico de parto inminente como evento adverso, pues es un tipo de estudio que la literatura con biomarcadores y PE refiere.
3. El porcentaje de pacientes con preeclampsia respecto a no preeclampsia podría considerarse una muestra poco habitual, al existir una proporción mayor de pacientes con preeclampsia, y podría influir en algunos resultados.
4. No disponemos más que de una determinación de biomarcadores en cada paciente. Podría resultar de interés una evaluación dinámica de los mismos, para evaluar si existen incrementos acusados de las concentraciones séricas en los casos más graves o concentraciones en meseta en los menos graves.

IX- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl.* 2010 Aug 21;376(9741):631–44.
2. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):203–12.
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130–7.
4. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM, Meraldi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. Critchly H, MacLean A, Poston L, Walker J., RCOG Press,; 2003. 189-207 p.
5. Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002 Apr;14(2):119–25.
6. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *J Pregnancy* 2011. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3087154/>
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Look PFV. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066–74.
8. Ronsmans C, Graham WJ, Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet Lond Engl.* 2006 Sep 30;368(9542):1189–200.
9. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Br Med Bull.* 2003;67:161–76.
10. von Dadelszen P, Magee LA. Preventing deaths due to the hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016 Oct;36:83–102.
11. Henderson J, McCandlish R, Kumiega L, Petrou S. Systematic review of economic aspects of alternative modes of delivery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2001 Feb;108(2):149–57.

12. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*. 2007 Jul;120(1):e1-9.
13. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet Lond Engl*. 2005 Mar 26;365(9461):785-99.
14. The principles of quality assurance. WHO Working Group. *Qual Assur Health Care Off J Int Soc Qual Assur Health Care*. 1989;1(2-3):79-95.
15. RCOG. Severe preeclampsia/eclampsia. Guideline 10A. 2006.
16. Wong AE, Grobman WA. Medically indicated--iatrogenic prematurity. *Clin Perinatol*. 2011 Sep;38(3):423-39.
17. Liu A, Wen SW, Bottomley J, Walker MC, Smith G. Utilization of health care services of pregnant women complicated by preeclampsia in Ontario. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb;28(1):76-84.
18. Mauriceau F. *Traité des maladies des femmes grosses et de celles qui sont accouchés*. Cinquième édition. Paris: Chez Hilaire Foucault; 1712.
19. Denman T. *Essays on the Puerperal Fever, and on puerperal convulsions*. J. Walter; 1768. 80 p.
20. Smith WT. *Parturition and the Principles and Practice of Obstetrics*. Lea & Blanchard; 1849. 426 p.
21. Stander HJ, Bonsnes RW, Stromme WB. Late postpartum eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1946 Nov;52(5):765-72.
22. Lever J. Cases of puerperal convulsions with remarks. *Guy's Hosp Rep*. 1843;2:495-517.
23. Cameron JS. Milk or albumin? The history of proteinuria before Richard Bright. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2003 Jul;18(7):1281-5.

24. Lazard EM. A preliminary report on the intravenous use of magnesium sulphate in puerperal eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1925 Feb 1;9(2):178–88.
25. Korotkoff, N. S. On methods of studying blood pressure. *Bull Imp Mil Med Acad.* 1905;11:365–7.
26. Strothmann R, Wilken H. [Hypertensive disease in pregnancy in the history of medicine. 3: Cesarean section in eclampsia at the turn of the century and the 20th century]. *Zentralbl Gynakol.* 1991;113(5):263–71.
27. Zweifel P. Eklampsiein: Dorlain A(ed) ,ii Bergman. In: *Handbuch der Geburtshilfe.* Wiesbandin: Dorlain A; 1916. p. 672–6.
28. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2010 Sep 1;39(5):510–8.
29. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *J Pathol Bacteriol.* 1967 Apr;93(2):581–92.
30. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003 Mar 1;111(5):649–58.
31. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jun;214(6):720.e1-720.e17.
32. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, Roth B, Cingoz T, Karumanchi SA, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2016 Mar;27(3):903–13.
33. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol.* 2013 Sep;99(1–2):1–9.

34. Espinoza J. The need to redefine preeclampsia. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Jul;6(4):347–57.
35. Gillon TER, Pels A, von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review of international clinical practice guidelines. *PloS One.* 2014;9(12):e113715.
36. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens.* 2013 Jan;3(1):44–7.
37. 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.
38. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Apr;4(2):97–104.
39. 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.
40. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P, Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Apr;4(2):105–45.
41. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;55(5):e1-29.
42. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2013 Sep;31(9):1731–68.

43. Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, O'Brien E, Staessen JA. White-coat hypertension: new insights from recent studies. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2013 Dec;62(6):982–7.
44. Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C. The natural history of white coat hypertension during pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 May;112(5):601–6.
45. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1):66.e1-7.
46. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008 Apr;51(4):970–5.
47. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):40–9.
48. Stark MW, Clark L, Craver RD. Histologic differences in placentas of preeclamptic/eclamptic gestations by birthweight, placental weight, and time of onset. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2014 Jun;17(3):181–9.
49. Egbor M, Ansari T, Morris N, Green CJ, Sibbons PD. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early- and late-onset pre-eclampsia with and without fetal growth restriction. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2006 May;113(5):580–9.
50. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Sep;44(3):293–8.
51. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset preeclampsia, late-onset preeclampsia, and pregnancy-induced hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2015 Mar;65(3):600–6.

52. Barnas U, Schmidt A, Haas M, Kaider A, Tillawi S, Wamser P, et al. Parameters associated with chronic renal transplant failure. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1997;12 Suppl 2:82–5.
53. Meyer NL, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Urinary dipstick protein: a poor predictor of absent or severe proteinuria. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Jan;170(1 Pt 1):137–41.
54. Brown MA. Pre-eclampsia: proteinuria in pre-eclampsia-does it matter any more? *Nat Rev Nephrol.* 2012 Oct;8(10):563–5.
55. Côté A-M, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6):625.e1-6.
56. Lindheimer MD, Kanter D. Interpreting abnormal proteinuria in pregnancy: the need for a more pathophysiological approach. *Obstet Gynecol.* 2010 Feb;115(2 Pt 1):365–75.
57. Redman CWG. Preeclampsia: a multi-stress disorder. *Rev Med Interne.* 2011 Jun;32 Suppl 1:S41-44.
58. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The “immunologic theory” of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 Oct;211(4):383.e1-5.
59. Einarsson JJ, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May;188(5):1241–3.
60. Kho EM, McCowan LME, North RA, Roberts CT, Chan E, Black MA, et al. Duration of sexual relationship and its effect on preeclampsia and small for gestational age perinatal outcome. *J Reprod Immunol.* 2009 Oct;82(1):66–73.
61. Salamonsen LA, Dimitriadis E, Jones RL, Nie G. Complex regulation of decidualization: a role for cytokines and proteases—a review. *Placenta.* 2003 Apr;24 Suppl A:S76-85.

62. Dahl M, Djuricic S, Hviid TVF. The many faces of human leukocyte antigen-G: relevance to the fate of pregnancy. *J Immunol Res*. 2014;2014:591489.
63. Walker JJ. Inflammation and preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011 Jan;1(1):43–7.
64. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Feb;180(2 Pt 1):499–506.
65. Goldman-Wohl D, Yagel S. Preeclampsia--a placenta developmental biology perspective. *J Reprod Immunol*. 2009 Nov;82(2):96–9.
66. Goldman-Wohl D, Yagel S. NK cells and pre-eclampsia. *Reprod Biomed Online*. 2008 Feb;16(2):227–31.
67. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. *J Leukoc Biol*. 2013 Aug;94(2):247–57.
68. Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reprod Camb Engl*. 2009 Dec;138(6):903–19.
69. Saito S. Cytokine cross-talk between mother and the embryo/placenta. *J Reprod Immunol*. 2001 Nov;52(1–2):15–33.
70. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, Illanes SE. Innate Immune System and Preeclampsia. *Front Immunol [Internet]*. 2014 May 26 [cited 2017 Apr 26];5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033071/>
71. Rolfo A, Giuffrida D, Nuzzo AM, Pierobon D, Cardaropoli S, Piccoli E, et al. Pro-inflammatory profile of preeclamptic placental mesenchymal stromal cells: new insights into the etiopathogenesis of preeclampsia. *PloS One*. 2013;8(3):e59403.
72. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol*. 2007 Feb 8;5:6.

73. Brewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, McShane P, Ekbote UV, Walker JJ. Gestational effects on host inflammatory response in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Sep;140(1):21–6.
74. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443–77.
75. Mistry HD, Kurlak LO, Williams PJ, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Differential expression and distribution of placental glutathione peroxidases 1, 3 and 4 in normal and preeclamptic pregnancy. *Placenta.* 2010 May;31(5):401–8.
76. Jauniaux E, Burton GJ. [The role of oxidative stress in placental-related diseases of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016 Oct;45(8):775–85.
77. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Jun;25(3):287–99.
78. Duhig K, Chappell LC, Shennan AH. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet Med.* 2016 Sep;9(3):113–6.
79. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009 Mar;30 Suppl A:S32–37.
80. Redman C. The six stages of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2014 Jul;4(3):246.
81. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011 Jun 21;123(24):2856–69.
82. Lyall F, Robson SC, Bulmer JN. Spiral artery remodeling and trophoblast invasion in preeclampsia and fetal growth restriction: relationship to clinical outcome. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2013 Dec;62(6):1046–54.

83. Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. Rheological and physiological consequences of conversion of the maternal spiral arteries for uteroplacental blood flow during human pregnancy. *Placenta*. 2009 Jun;30(6):473–82.
84. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006 Oct;27(9–10):939–58.
85. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu*. 1972;1:177–91.
86. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of anti-angiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2011 Jun 21 [cited 2017 Apr 10];123(24). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3148781/>
87. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200–4.
88. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989 Dec 8;246(4935):1306–9.
89. Andraweera PH, Dekker GA, Roberts CT. The vascular endothelial growth factor family in adverse pregnancy outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):436–57.
90. Clark DE, Smith SK, He Y, Day KA, Licence DR, Corps AN, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod*. 1998 Dec;59(6):1540–8.
91. Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti H-P, Capeau J, et al. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin Chem*. 2004 Sep;50(9):1702–3.

92. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):992–1005.
93. Spradley FT, Tan AY, Joo WS, Daniels G, Kussie P, Karumanchi SA, et al. Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2016 Apr;67(4):740–7.
94. Teran E, Calle A, Escudero C. Endothelial dysfunction and preeclampsia. *Am J Hypertens*. 2007 Sep;20(9):1026–1027; author reply 1027.
95. Mehendale S, Kilari A, Dangat K, Taralekar V, Mahadik S, Joshi S. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2008 Mar;100(3):234–8.
96. Brennan LJ, Morton JS, Davidge ST. Vascular dysfunction in preeclampsia. *Microcirc N Y N 1994*. 2014 Jan;21(1):4–14.
97. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2013 May;61(5):932–42.
98. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NICE CG 107. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. [Internet]. Manchester, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-pdf>.
99. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7–12.
100. Schreiber K, Hunt BJ. Pregnancy and Antiphospholipid Syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Oct;42(7):780–8.
101. Bundhun PK, Soogund MZS, Huang F. Impact of systemic lupus erythematosus on maternal and fetal outcomes following pregnancy: A meta-analysis of studies published between years 2001-2016. *J Autoimmun*. 2017 Feb 27;

102. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: prospective cohort study. *BMJ*. 2009 Jun 18;338:b2255.
103. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Nov;165(5 Pt 1):1408–12.
104. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and diabetes. *Curr Diab Rep*. 2015 Mar;15(3):9.
105. Campbell D. A review of maternal complications of multiple pregnancy. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud*. 2001 Jun;4(3):146–9.
106. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Pt 2):965–72.
107. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565.
108. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The Role of Obesity in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2011 Jan 1;1(1):6–16.
109. 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.
110. Jeyabalan A. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev*. 2013 Oct;71 Suppl 1:S18-25.
111. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol*. 1996 Jun;87(6):917–22.
112. Dietl A, Cupisti S, Beckmann MW, Schwab M, Zollner U. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015 Aug;75(8):827–32.

113. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Feb;206(2):134.e1-8.
114. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2008 Apr;51(4):1002-9.
115. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2005 Jul;106(1):156-61.
116. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, Martz KL, Ewell MG, Morris CD, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. *Am J Epidemiol*. 2003 Jun 15;157(12):1108-14.
117. Maruotti GM, Sarno L, Napolitano R, Mazzarelli LL, Quaglia F, Capone A, et al. Preeclampsia in women with chronic kidney disease. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Aug;25(8):1367-9.
118. Chen X-K, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009 Feb;28(1):1-12.
119. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2016 Nov 4;14(1):76.
120. Herraiz García I, Jiménez L, Elena A, Arriaga G, Isabel P, Escribano Abad D, et al. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFlt-1/PlGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagnóstico Prenat*. :32-40.

121. Acharya A. Management of Acute Kidney Injury in Pregnancy for the Obstetrician. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016 Dec;43(4):747–65.
122. Müller-Deile J, Schiffer M. Preeclampsia from a renal point of view: Insides into disease models, biomarkers and therapy. *World J Nephrol.* 2014 Nov 6;3(4):169–81.
123. Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1326–31.
124. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté A-M, et al. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet Lond Engl.* 2011 Jan 15;377(9761):219–27.
125. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1043–7.
126. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2012 Sep;118(3):186–9.
127. Ahmed KT, Almashrawi AA, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases unique to pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 21;19(43):7639–46.
128. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol.* 1993 Oct;169(4):1000–6.
129. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J.* 1992 Dec;68(6):540–3.

130. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation*. 1997 May 20;95(10):2407–15.
131. Hall ME, George EM, Granger JP. The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol*. 2011 Nov;64(11):1045–50.
132. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jan 15;151(2):191–6.
133. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WPF, van Sonderen L, De Vries JJP, et al. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2005 Oct;112(10):1358–68.
134. Edlow AG, Edlow BL, Edlow JA. Diagnosis of Acute Neurologic Emergencies in Pregnant and Postpartum Women. *Emerg Med Clin North Am*. 2016 Nov;34(4):943–65.
135. Hirshfeld-Cytron J, Lam C, Karumanchi SA, Lindheimer M. Late postpartum eclampsia: examples and review. *Obstet Gynecol Surv*. 2006 Jul;61(7):471–80.
136. Erez O, Mastrolia SA, Thachil J. Disseminated intravascular coagulation in pregnancy: insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Oct;213(4):452–63.
137. Haram K, Mortensen JH, Mastrolia SA, Erez O. Disseminated intravascular coagulation in the HELLP syndrome: how much do we really know? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017 Apr;30(7):779–88.
138. Thieba B, Lankoande J, Akotonga M, Kyelem C, Ouedraogo A, Ouedraogo CM, et al. [Abruptio placentae: epidemiological, clinical and prognostic aspects with respect to a 177 case series]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003 May;31(5):429–33.

139. Macheku GS, Philemon RN, Oneko O, Mlay PS, Masenga G, Obure J, et al. Frequency, risk factors and feto-maternal outcomes of abruptio placentae in Northern Tanzania: a registry-based retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Oct 7;15:242.
140. Niswander KR, Friedman EA, Hoover DB, Pietrowski H, Westphal MC. Fetal morbidity following potentially anoxic obstetric conditions. I. Abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol*. 1966 Jul 15;95(6):838–45.
141. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011 Feb;90(2):140–9.
142. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. *Semin Perinatol*. 2006 Feb;30(1):16–9.
143. Crovetto F, Crispi F, Scazzocchio E, Mercade I, Meler E, Figueras F, et al. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 Jan;43(1):34–40.
144. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, et al. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Aug;32(2):160–7.
145. Lee S, Walker SP. The role of ultrasound in the diagnosis and management of the growth restricted fetus. *Australas J Ultrasound Med*. 2010 Aug;13(3):31–6.
146. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, Vijgen SMC, Aarnoudse JG, Bekedam DJ, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2009 Sep 19;374(9694):979–88.

147. Broekhuijsen K, van Baaren G-J, van Pampus MG, Ganzevoort W, Sikkema JM, Woiski MD, et al. Immediate delivery versus expectant monitoring for hypertensive disorders of pregnancy between 34 and 37 weeks of gestation (HYPITAT-II): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2015 Jun 20;385(9986):2492–501.
148. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Sep;171(3):818–22.
149. Vigil-De Gracia P, Reyes Tejada O, Calle Miñaca A, Tellez G, Chon VY, Herrarte E, et al. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: the MEXPRES Latin Study, a randomized, multicenter clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):425.e1-8.
150. Sibai BM. What to expect from expectant management in severe preeclampsia at <34 weeks gestation: pregnancy outcomes in developed vs developing countries. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Nov;209(5):400–1.
151. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Sep;205(3):191–8.
152. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107–25.
153. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia: Lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jun;190(6):1520–6.
154. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ, Chou D. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Nov 10;(11):CD000025.

155. The Magpie Trial Follow Up Study Management Group, The Magpie Trial Follow Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial follow up study: outcome after discharge from hospital for women and children recruited to a trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia [ISRCTN86938761]. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004 Mar 8;4(1):5.
156. Nelson KB, Grether JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? *Pediatrics*. 1995 Feb;95(2):263–9.
157. Magee L, Sawchuck D, Synnes A, von Dadelszen P. SOGC Clinical Practice Guideline. Magnesium sulphate for fetal neuroprotection. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2011 May;33(5):516–29.
158. Tai K-K, Truong DD. NMDA receptor-mediated excitotoxicity contributes to the cerebral hypoxic injury of a rat model of posthypoxic myoclonus. *Brain Res*. 2007 Feb 16;1133(1):209–15.
159. Lloreda-Garcia JM, Lorente-Nicolás A, Bermejo-Costa F, Martínez-Uriarte J, López-Pérez R. [Need for resuscitation in preterm neonates less than 32 weeks treated with antenatal magnesium sulphate for neuroprotection]. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Aug;87(4):261–7.
160. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 2015 Jan 29;372(5):407–17.
161. SMFM Publications Committee. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Jul;213(1):3–4.
162. Amro FH, Moussa HN, Ashimi OA, Sibai BM. Treatment options for hypertension in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. 2016 Dec;15(12):1635–42.
163. Committee Opinion No. 692: Emergent Therapy for Acute-Onset, Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):e90–5.

164. European Society of Gynecology (ESG), Association for European Paediatric Cardiology (AEPC), German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(24):3147–97.
165. Kagan KO, Wright D, Maiz N, Pandeva I, Nicolaides KH. Screening for trisomy 18 by maternal age, fetal nuchal translucency, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Sep;32(4):488–92.
166. Nicolaides KH. Turning the pyramid of prenatal care. *Fetal Diagn Ther*. 2011;29(3):183–96.
167. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8–15.
168. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Nov;32(6):732–9.
169. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):103.e1-103.e12.
170. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009 Jan;33(1):23–33.
171. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(3):171–8.

172. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):491–9.
173. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015 Sep;126(3):e25-27.
174. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001 Nov 24;323(7323):1213–7.
175. Riise HKR, Sulo G, Tell GS, Igland J, Nygård O, Vollset SE, et al. Incident Coronary Heart Disease After Preeclampsia: Role of Reduced Fetal Growth, Preterm Delivery, and Parity. *J Am Heart Assoc*. 2017 Mar 6;6(3).
176. Siepmann T, Boardman H, Bilderbeck A, Griffanti L, Kenworthy Y, Zwager C, et al. Long-term cerebral white and gray matter changes after preeclampsia. *Neurology*. 2017 Mar 28;88(13):1256–64.
177. Fields JA, Garovic VD, Mielke MM, Kantarci K, Jayachandran M, White WM, et al. Preeclampsia and cognitive impairment later in life. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Mar 18;
178. Wilson J. The Barker hypothesis. An analysis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1999 Feb;39(1):1–7.
179. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Br Heart J*. 1993 Mar;69(3):195–6.
180. Hakim J, Senterman MK, Hakim AM. Preeclampsia is a biomarker for vascular disease in both mother and child: the need for a medical alert system. *Int J Pediatr*. 2013;2013:953150.
181. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devereaux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J*. 2008 Nov;156(5):918–30.

182. Paauw ND, van Rijn BB, Lely AT, Joles JA. Pregnancy as a critical window for blood pressure regulation in mother and child: programming and reprogramming. *Acta Physiol Oxf Engl*. 2017 Jan;219(1):241–59.
183. Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, Anatoliotakis N, Bouras G, Hatzis G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(2):164–79.
184. Kristensen K, Wide-Swensson D, Schmidt C, Blirup-Jensen S, Lindström V, Strevens H, et al. Cystatin C, beta-2-microglobulin and beta-trace protein in pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(8):921–6.
185. Novakov Mikic A, Cabarkapa V, Nikolic A, Maric D, Brkic S, Mitic G, et al. Cystatin C in pre-eclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Jul;25(7):961–5.
186. Gong S, Cai Y, Su G. [Value of serum cystatin C level in assessing renal damage in preeclamptic patients]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013 Sep;33(9):1386–9.
187. Martínez-Gascón LE, Martínez-Uriarte, J, Gutiérrez-García I, López-Soto, A., García de Gadiana-Romualdo L., y Albaladejo-Otón MD. Intervalos de referencia de ácido úrico en suero durante la gestación. *Rev Lab Clin*. 2016 Apr 1;9(2):35–9.
188. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet Lond Engl*. 1976 Jun 26;1(7974):1370–3.
189. Hawkins TL-A, Roberts JM, Mangos GJ, Davis GK, Roberts LM, Brown MA. Plasma uric acid remains a marker of poor outcome in hypertensive pregnancy: a retrospective cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Mar;119(4):484–92.
190. Bellomo G, Venanzi S, Saronio P, Verdura C, Narducci PL. Prognostic significance of serum uric acid in women with gestational hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2011 Oct;58(4):704–8.

191. Johnson RJ, Kanbay M, Kang D-H, Lozada LG-S, Feig D. Uric acid: A Clinically Useful Marker to Distinguish Preeclampsia from Gestational Hypertension. *Hypertension*. 2011 Oct;58(4):548–9.
192. Escudero C, Bertoglia P, Muñoz F, Roberts JM. [Uric acid and purine plasma levels as plausible markers for placental dysfunction in pre-eclampsia]. *Rev Med Chil*. 2013 Jul;141(7):895–902.
193. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003 Apr;24 Suppl A:S21-27.
194. Lockwood CJ, Yen C-F, Basar M, Kayisli UA, Martel M, Buhimschi I, et al. Preeclampsia-related inflammatory cytokines regulate interleukin-6 expression in human decidual cells. *Am J Pathol*. 2008 Jun;172(6):1571–9.
195. Xiao JP, Yin YX, Gao YF, Lau S, Shen F, Zhao M, et al. The increased maternal serum levels of IL-6 are associated with the severity and onset of preeclampsia. *Cytokine*. 2012 Dec;60(3):856–60.
196. Tosun M, Celik H, Avci B, Yavuz E, Alper T, Malatyalioglu E. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2010 Aug;23(8):880–6.
197. Madazli R, Aydin S, Uludag S, Vildan O, Tolun N. Maternal plasma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Sep;82(9):797–802.
198. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2004 Sep;15(9):2440–8.
199. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):672–83.

200. Lam C, Lim K-H, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2005 Nov;46(5):1077–85.
201. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012 Feb 21;125(7):911–9.
202. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Moertl M, Zeisler H, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jan;206(1):58.e1-8.
203. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Feb;202(2):161.e1-161.e11.
204. Hadker N, Garg S, Costanzo C, Miller JD, Foster T, van der Helm W, et al. Financial impact of a novel pre-eclampsia diagnostic test versus standard practice: a decision-analytic modeling analysis from a UK healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2010;13(4):728–37.
205. Frampton GK, Jones J, Rose M, Payne L. Placental growth factor (alone or in combination with soluble fms-like tyrosine kinase 1) as an aid to the assessment of women with suspected pre-eclampsia: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2016 Nov;20(87):1–160.
206. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):20–4.
207. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2014 Feb;63(2):346–52.

208. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Rodríguez V, Ruano Y, Escudero AI, Álvarez FV. New biomarkers in diagnosis of early onset preeclampsia and imminent delivery prognosis. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Aug;52(8):1159–68.
209. Lopez-Mendez MA, Martinez-Gaytan V, Cortes-Flores R, Ramos-Gonzalez RM, Ochoa-Torres MA, Garza-Veloz I, et al. Doppler ultrasound evaluation in preeclampsia. *BMC Res Notes*. 2013 Nov 19;6:477.
210. de la Sierra A, Gorostidi M, Marín R, Redón J, Banegas JR, Armario P, et al. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial en España. Documento de consenso. *Med Clínica*. :104–16.
211. Laughon SK, Catov J, Powers RW, Roberts JM, Gandley RE. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes. *Am J Hypertens*. 2011 Apr;24(4):489–95.
212. Perales A, Delgado JL, De La Calle M, García-Hernández JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PlGF for early-onset pre-eclampsia prediction: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Nov 24;
213. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Cortez JM, Pappas A, Tarca AL, et al. Plasma Concentrations of Angiogenic/Anti-Angiogenic Factors Have Prognostic Value in Women Presenting With Suspected Preeclampsia to the Obstetrical Triage Area: A Prospective Study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2014 Jan;27(2):132–44.
214. Sunderji S, Gaziano E, Wothe D, Rogers LC, Sibai B, Karumanchi SA, et al. Automated assays for sVEGF R1 and PlGF as an aid in the diagnosis of preterm preeclampsia: a prospective clinical study. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jan;202(1):40.e1-7.
215. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PlGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem*. 2010 Jun;43(9):768–70.

216. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Gómez-Montes E, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: usefulness in diagnosis of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 May;41(5):530–7.
217. Engels T, Pape J, Schoofs K, Henrich W, Verlohren S. Automated measurement of sFlt1, PIGF and sFlt1/PIGF ratio in differential diagnosis of hypertensive pregnancy disorders. *Hypertens Pregnancy*. 2013 Nov;32(4):459–73.
218. 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.
219. Implantación del cociente sFlt-1/PIGF para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia en embarazos únicos: implicaciones para la práctica clínica. *Prog Obstet Ginecol*. 2017 Abril;60(1):1–6.
220. Zhao M, Zhu Z, Liu C, Zhang Z. Dual-cutoff of sFlt-1/PIGF ratio in the stratification of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Mar 17;
221. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13–22.
222. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001 Feb;97(2):261–7.
223. PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia (Triage PIGF test, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, DELFIA Xpress PIGF 1-2-3 test, and BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PIGF plus Kryptor PE ratio) | Guidance and guidelines | NICE Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>

224. Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 Apr;69(4):731–8.
225. Kaufmann I, Rusterholz C, Hösli I, Hahn S, Lapaire O. Can detection of late-onset PE at triage by sflt-1 or PlGF be improved by the use of additional biomarkers? *Prenat Diagn*. 2012 Dec 1;32(13):1288–94.
226. Knudsen UB, Kronborg CS, von Dadelszen P, Kupfer K, Lee S-W, Vittinghus E, et al. A single rapid point-of-care placental growth factor determination as an aid in the diagnosis of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Jan;2(1):8–15.
227. van Helden J, Weiskirchen R. Analytical evaluation of the novel soluble fms-like tyrosine kinase 1 and placental growth factor assays for the diagnosis of preeclampsia. *Clin Biochem*. 2015 Nov;48(16–17):1113–9.
228. Andersen LB, Frederiksen-Møller B, Work Havelund K, Dechend R, Jørgensen JS, Jensen BL, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison. *J Am Soc Hypertens JASH*. 2015 Feb;9(2):86–96.
229. Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 3;122(5):478–87.
230. Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S. Prediction and prevention of hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. 2017 Jan;40(1):5–14.
231. Slemons JM, Bogert LJ. The Uric Acid Content of Maternal and Fetal Blood. *J Biol Chem*. 1917 Oct 1;32(1):63–9.
232. Stander HJ, Cadden JF. Blood Chemistry in Preeclampsia and Eclampsia *. *Am J Obstet Gynecol*. 1934 Dec 1;28(6):856–71.

233. Talaulikar VS, Shehata H. Uric acid: is it time to give up routine testing in management of pre-eclampsia? *Obstet Med.* 2012 Sep;5(3):119–23.
234. Many A, Hubel CA, Roberts JM. Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jan;174(1 Pt 1):288–91.
235. Bainbridge SA, Roberts JM. Uric acid as a pathogenic factor in preeclampsia. *Placenta.* 2008 Mar;29 Suppl A:S67-72.
236. Anumba DOC, Lincoln K, Robson SC. Predictive value of clinical and laboratory indices at first assessment in women referred with suspected gestational hypertension. *Hypertens Pregnancy.* 2010 Jan;29(2):163–79.
237. Chen Q, Lau S, Tong M, Wei J, Shen F, Zhao J, et al. Serum uric acid may not be involved in the development of preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2016 Feb;30(2):136–40.
238. Strevens H, Wide-Svensson D, Grubb A. Serum cystatin C is a better marker for preeclampsia than serum creatinine or serum urate. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001;61(7):575–80.
239. Strevens H, Wide-Svensson D, Grubb A, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, et al. Serum cystatin C reflects glomerular endotheliosis in normal, hypertensive and pre-eclamptic pregnancies. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2003 Sep;110(9):825–30.
240. Gómez-Arriaga PI, Herraiz I, López-Jiménez EA, Escribano D, Denk B, Galindo A. Uterine artery Doppler and sFlt-1/PIGF ratio: prognostic value in early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May;43(5):525–32.
241. Bombrys AE, Barton JR, Habli M, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia at 27(0/7) to 33(6/7) weeks' gestation: maternal and perinatal outcomes according to gestational age by weeks at onset of expectant management. *Am J Perinatol.* 2009 Jun;26(6):441–6.

242. Rana S, Schnettler WT, Powe C, Wenger J, Salahuddin S, Cerdeira AS, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy*. 2013 May;32(2):189–201.
243. Rana S, Sannon H. Angiogenic Proteins: Can These Biomarkers Help to Prevent Maternal Deaths Related to Preeclampsia? *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2017 Mar;69(3):401–3.
244. March MI, Geahchan C, Wenger J, Raghuraman N, Berg A, Haddow H, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Adverse Outcomes among Haitian Women with Preeclampsia. *PloS One*. 2015;10(5):e0126815.
245. Moore AG, Young H, Keller JM, Ojo LR, Yan J, Simas TAM, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2012 Dec;25(12):2651–7.
246. Young B, Levine RJ, Salahuddin S, Qian C, Lim K-H, Karumanchi SA, et al. The use of angiogenic biomarkers to differentiate non-HELLP related thrombocytopenia from HELLP syndrome. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2010 May;23(5):366–70.
247. Leños-Miranda A, Méndez-Aguilar F, Ramírez-Valenzuela KL, Serrano-Rodríguez M, Berumen-Lechuga G, Molina-Pérez CJ, et al. Circulating angiogenic factors are related to the severity of gestational hypertension and preeclampsia, and their adverse outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jan;96(4):e6005.
248. Pinheiro CC, Rayol P, Gozzani L, Reis LM dos, Zampieri G, Dias CB, et al. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014 Nov;34(11):1084–92.
249. Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BWJ. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Sep;146(1):8–14.

250. Thangaratinam S, Ismail KMK, Sharp S, Coomarasamy A, Khan KS, Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006 Apr;113(4):369–78.
251. Parrish M, Griffin M, Morris R, Darby M, Owens MY, Martin JN. Hyperuricemia facilitates the prediction of maternal and perinatal adverse outcome in patients with severe/superimposed preeclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2010 Dec;23(12):1451–5.
252. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):447–62.
253. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2016 Aug;128(2):261–9.
254. Chappell LC, Duckworth S, Griffin M, Tarft H, Seed P, Redman CW, et al. OS100. Plasma placental growth factor (PLGF) measurement in women presenting with suspected pre-eclampsia: the pelican study. *Pregnancy Hypertens.* 2012 Jul;2(3):233–4.
255. Duckworth S, Chappell LC, Seed PT, Mackillop L, Shennan AH, Hunter R. Placental Growth Factor (PlGF) in Women with Suspected Pre-Eclampsia Prior to 35 Weeks' Gestation: A Budget Impact Analysis. *PLoS ONE.* 2016 Oct 14;11(10). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5065176/>
256. Lu F, Longo M, Tamayo E, Maner W, Al-Hendy A, Anderson GD, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Apr;196(4):396.e1-7; discussion 396.e7.

257. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):81–92.
258. Romero R, Chaiworapongsa T, Erez O, Tarca AL, Gervasi MT, Kusanovic JP, et al. An imbalance between angiogenic and anti-angiogenic factors precedes fetal death in a subset of patients: results of a longitudinal study. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2010 Dec;23(12):1384–99.
259. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, Mackillop L, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation.* 2013 Nov 5;128(19):2121–31.
260. Veas CJ, Aguilera VC, Muñoz IJ, Gallardo VI, Miguel PL, González MA, et al. Fetal endothelium dysfunction is associated with circulating maternal levels of sE-selectin, sVCAM1, and sFlt-1 during pre-eclampsia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2011 Nov;24(11):1371–7.
261. Schuster E, Weppelmann B. Plasma urate measurements and fetal outcome in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 1981;12(3):162–7.
262. Williams KP, Galerneau F. The role of serum uric acid as a prognostic indicator of the severity of maternal and fetal complications in hypertensive pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC.* 2002 Aug;24(8):628–32.
263. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, et al. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2005 Dec;46(6):1263–9.
264. Schmella MJ, Clifton RG, Althouse AD, Roberts JM. Uric Acid Determination in Gestational Hypertension: Is it as Effective a Delineator of Risk as Proteinuria in High-Risk Women? *Reprod Sci Thousand Oaks Calif.* 2015 Oct;22(10):1212–9.

265. Livingston JR, Payne B, Brown M, Roberts JM, Côté A-M, Magee LA, et al. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outcomes in women hospitalized with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstet Gynecol Can JOGC*. 2014 Oct;36(10):870–7.
266. Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev*. 2006 Apr;28(3):178–82.

X - ANEXOS

ANEXO 1: Carta del Comité de Investigación del Area 2 de Salud (Complejo Hospitalario de Cartagena) aprobando el estudio.



Cartagena, 02 de febrero de 2015

La **Comisión de Investigación del Área 2 de Salud** ha revisado la documentación correspondiente al Trabajo de Tesis Doctoral, presentado por **D. Juan Bautista Martínez Uriarte**, Adjunto al Servicio de Ginecología del Hospital General Universitario Santa Lucía, titulado:
"Biomarcadores séricos de disfunción endotelial y respuesta inflamatoria en la preeclampsia"

Tras su revisión atenta se ha acordado la siguiente valoración del proyecto:

- a) No existe ninguna objeción para la realización del citado Trabajo.





Fdo.: Pablo Conesa Zamora
Presidente de la Comisión de Investigación



Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia


ANEXO 2: Documento de consentimiento informado e información para las pacientes del estudio de estados hipertensivos del embarazo.

	Región de Murcia Consejería de Sanidad y Consumo	
DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO		
<p><u>Estudio:</u> "Utilidad diagnóstica y pronóstica de biomarcadores séricos en los estados hipertensivos del embarazo".</p>		
<p><u>Investigador principal:</u> Juan Bautista Martínez Uriarte</p>		

Mediante este documento se desea pedir su colaboración para participar en un estudio sobre el comportamiento de unas sustancias que se miden en la sangre (los llamamos biomarcadores) que pueden servir para mejorar el diagnóstico, pronóstico y manejo de la hipertensión del embarazo conocida como preeclampsia.

Por el presente documento:

1. **Autorizo** al personal sanitario del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Santa Lucía (Cartagena) para la extracción de las muestras de sangre requeridas para el estudio y su envío al Servicio de Análisis Clínicos, donde una parte de esta muestra será separada y congelada para la determinación posterior de los marcadores. Las muestras se tomarán en la Consulta o en Urgencias o en planta de Hospitalización, pudiendo requerirse más de una determinación según los síntomas y resto de resultados analíticos que presente. En ningún caso se extraerán muestras adicionales a las requeridas para el control habitual del paciente.
2. **Autorizo** a la conservación de aquellas muestras extraídas por el Servicio de Ginecología y Obstetricia, y que puedan ser de interés para el estudio.



Hospital General Universitario
Santa Lucía
 C/ Mezquita s/n, Paraíso los Arcos
 Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia



Quedo informada que:

1. Se garantiza la absoluta confidencialidad de estos resultados y en ningún momento se revelará la identidad de los pacientes que acepten participar.
2. Los datos del estudio podrán divulgarse en congresos o publicaciones científicas respetando la privacidad de los pacientes participantes.
3. La participación en este estudio no implica costo ni gratificación alguna.
4. Tengo derecho a conocer los resultados parciales o definitivos obtenidos durante el estudio.
5. Puedo retirar el consentimiento informado en cualquier momento del estudio, debiendo comunicárselo a los investigadores.
6. A la finalización del estudio, las muestras serán destruidas.
7. Las muestras no serán utilizadas para otra finalidad a la expresada en este documento.

Después de haber leído y explicado suficientemente lo anterior, acepto voluntariamente participar en este estudio firmando este documento de consentimiento informado:

Cartagena, a de de .

Nombre y firma de la paciente:

DNI:



Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia