

Universidad de Córdoba
Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas.
Facultad de Medicina
Hospital Universitario Reina Sofía

**Marcadores de Riesgo de Insuficiencia Placentaria en el
Primer Trimestre de Gestación**

Memoria de tesis para optar al Grado de Doctor presentada por
José Julio Serrano Dávalos

Directores de Tesis
Dr. José Eduardo Arjona Berral
Dra. María Carmen Muñoz Villanueva.

Córdoba 2011

TÍTULO: *Marcadores de Riesgo de Insuficiencia Placentaria en el Primer Trimestre de Gestación*

AUTOR: *José Julio Serrano Dávalos*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2012
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

**A Karla, por su paciencia y apoyo
en los momentos más duros.
A mis padres por su ejemplo de
constancia, esfuerzo y lucha.**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Introducción

1) Definición y Epidemiología	3
2) Justificación	6
3) Clasificación	8
4) Factores de Riesgo	10
5) Manifestaciones clínicas	12
a. Sistema Cardiovascular	12
b. Sistema Renal	13
c. Sistema Hemático	14
d. Sistema Hepático	15
e. Sistema Nervioso Central	16
6) Etiopatogenia	17
a. Isquemia Placentaria	17
b. Predisposición Genética	21
c. Sistema Renina-Angiotensina	23
d. Estrés Oxidativo y Aterosclerosis	24
e. Componente Inmunológico	26
f. Hipocalcemia	27
7) Marcadores de Insuficiencia Placentaria	30
a. Factores Angiogénicos	30
b. Receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial ó Flt-1 soluble (sVEGF-R1 ó sFlt-1)	31
c. Endoglina Soluble (sEng ó sCD105)	32
d. Proteína Placentaria 13 (PP-13)	32
e. Desintegrina-A y Metaloproteasa-12 (ADAM12).-	33
f. Selectina P	33
g. Inhibina A y Activina A	34
h. Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α).-	35
i. Insulina	35
j. Neurocinina B	36

k. Gonadotropina coriónica humana (hCG).-	36
l. Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).-	38
m. Doppler	40
Hipótesis y Objetivos	51
Pacientes, Material y Métodos	
1) Tipo de Estudio	55
2) Participantes	55
3) Tamaño de la Muestra	55
4) Criterios de Inclusión	56
5) Criterios de Exclusión	56
6) Variables del Estudio	56
7) Aspectos Bioéticos	59
8) Materiales y Métodos	60
a. Determinación sérica de β hCG y PAPP-A	60
b. Recolección de la información y datos antropométricos	61
c. Ecografía Doppler de las arterias uterinas	61
d. Seguimiento de las participantes	62
e. Elaboración de base de datos	63
9) Método Estadístico	63
10) Plan de Trabajo	64
Resultados	
1) Descripción Global de la muestra	67
2) Hipertensión Arterial en el Embarazo	75
a. Descripción de los casos	75
b. Análisis comparativo bivariante	75
c. Análisis comparativo bivariante según la distribución percentilar de la muestra	79
d. Análisis asociativo	84
3) Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR)	91

a. Descripción de los casos	91
b. Análisis comparativo bivalente	91
c. Análisis comparativo bivalente según la distribución percentilar de la muestra	95
d. Análisis asociativo	100
Discusión	109
Conclusiones	123
Bibliografía	127
Anexos	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Valores MoM referencia para PAPP-A y β hCG	40
Tabla II.-Antecedentes personales y obstétricos de las participantes.	70
Tabla III. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes	70
Tabla IV. Análisis descriptivo de las variables ecográficas.	71
Tabla V. Análisis descriptivo de los valores de laboratorio (n=201).	72
Tabla VI. Percentiles superiores de valores de tensión arterial media (TAM), índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR).	72
Tabla VII. Percentiles inferiores de β hCG y PAPP-A	73
Tabla VIII. Correlaciones no paramétricas (rho Spearman) entre variables cuantitativas y valores (p) de significación estadística.	74
Tabla IX. Análisis descriptivo de las características demográficas y comparación de medias del grupo de pacientes con TA normal y del grupo con hipertensión arterial en el embarazo	77
Tabla X. Análisis descriptivo y comparación de medias de las variables ecográficas del grupo de pacientes con TA normal y del grupo con hipertensión arterial en el embarazo.	78
Tabla XI. Análisis descriptivo y comparación de medias de las proteínas séricas en el grupo de pacientes con TA normal y en el grupo con hipertensión arterial en el embarazo.	79
Tabla XII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del IP, IR y TAM para la detección de hipertensión arterial en el embarazo	82
Tabla XIII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los marcadores séricos para la detección de hipertensión arterial en el embarazo	84
Tabla XIV. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de las asociaciones de variables para el cribado de trastornos hipertensivos del embarazo.	90
Tabla XV. Análisis descriptivo de las características demográficas y comparación de medias entre el grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y el grupo con CIR (n=13).	93

Tabla XVI. Análisis descriptivo y comparación de medias de las variables ecográficas del grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y del grupo con CIR. (n=13).	94
Tabla XVII. Análisis descriptivo y comparación de medias de los valores de proteínas séricas en el grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y en el grupo con CIR. (n=13).	95
Tabla XVIII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los índices de doppler y de la TAM para la detección de crecimiento intrauterino restringido	98
Tabla XIX. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los marcadores séricos para la detección de CIR	100
Tabla XX. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de las asociaciones de diferentes variables para el cribado de crecimiento intrauterino restringido.	105

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de Trastornos Hipertensivos en el mundo	4
Figura 2. Endoteliosis. Edema de células endoteliales, vacuolización y depósitos de fibrina	14
Figura 3. Hematoma subcapsular hepático	16
Figura 4. Edema cerebral en eclampsia.	17
Figura 5. Patogénesis de la Preeclampsia	20
Figura 6. Papel de los Factores Angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia.	21
Figura 7. Genes relacionados con la Preeclampsia	23
Figura 8. Activación aberrante de los receptores AT1 y disfunción endotelial	24
Figura 9. Fisiopatología de la preeclampsia.	29
Figura 10. Morfología típica de una onda obtenida por doppler.	42
Figura 11. Valores de sensibilidad para diferentes marcadores en la detección de trastornos hipertensivos.	47
Figura 12. Número total de participantes en el estudio.	67
Figura 13. Distribución por grupos étnicos del total de la muestra (n=201)	68
Figura 14. Distribución de las participantes según grupo étnico (n=201).	68
Figura 15. Índice de masa corporal (IMC) del total de participantes (n=201).	69

Figura 16. Valores de tensión arterial media (TAM) del total de participantes (n=201)	69
Figura 17. Grado de severidad de los casos de enfermedad hipertensiva.	75
Figura 18. Relación entre tabaco y trastornos hipertensivos del embarazo.	76
Figura 19. Relación entre paridad e hipertensión arterial durante el embarazo.	76
Figura 20. Análisis comparativo entre los percentiles superiores del índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.	80
Figura 21. Relación entre TAM (P75) y trastornos hipertensivos del embarazo.	81
Figura 22. Análisis comparativo entre los valores MoM de PAPP-A y β hCG con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.	83
Figura 23. Análisis asociativo de los índices de doppler utilizados + tensión arterial media y enfermedad hipertensiva del embarazo	85
Figura 24. Análisis asociativo entre las proteínas séricas + tensión arterial media (TAM) y enfermedad hipertensiva del embarazo.	87
Figura 25. Análisis asociativo entre los valores de proteínas séricas + índice de pulsatilidad con enfermedad hipertensiva del embarazo	88
Figura 26. Análisis asociativo entre varios marcadores y enfermedad hipertensiva del embarazo	89
Figura 27. Grados de severidad de los casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR)	91
Figura 28. Relación entre tabaco y crecimiento intrauterino restringido (CIR)	92
Figura 29. Relación entre paridad y crecimiento intrauterino restringido (CIR)	92
Figura 30. Análisis comparativo entre los índices de doppler utilizados (IP e IR) con crecimiento intrauterino restringido (CIR)	96
Figura 31. Relación entre TAM (P75) y crecimiento intrauterino restringido (CIR).	97

Figura 32. Análisis comparativo entre los valores MoM de PAPP-A y β hCG con crecimiento intrauterino restringido (CIR).	99
Figura 33.- Análisis asociativo entre los índices de doppler + tensión arterial media (TAM) con crecimiento intrauterino restringido	101
Figura 34. Análisis asociativo entre proteínas séricas + tensión arterial media (TAM) y crecimiento intrauterino restringido.	102
Figura 35. Análisis asociativo entre las proteínas séricas + índice de pulsatilidad (IP) y crecimiento intrauterino restringido (CIR)	103
Figura 36. Análisis asociativo entre varios marcadores y crecimiento intrauterino restringido(CIR)	104

INTRODUCCIÓN

1) Definición y Epidemiología.-

La insuficiencia o disfunción placentaria se define como la incapacidad de este órgano para suplir los requerimientos nutricionales del feto durante el embarazo, lo que repercute tanto sobre la madre como sobre el feto. El *síndrome materno* es la consecuencia de una alteración difusa de la función endotelial, que provoca trastornos circulatorios generalizados en el organismo materno (estados hipertensivos del embarazo). El *síndrome fetal* se produce por la falta de aporte de las necesidades nutricionales y respiratorias fetales por parte de la placenta (Crecimiento Intrauterino Restringido).

Los estados hipertensivos del embarazo (E.H.E.) son complicaciones frecuentes en el embarazo. Bajo esta denominación se encuentran una serie de alteraciones del sistema cardiovascular que aparecen o se agravan durante el embarazo, parto o puerperio inmediato, y que tienen como signo común el aumento de la tensión arterial. En España, la incidencia de la HTA en el embarazo es del 6-10%¹.

La Hipertensión Gestacional complica a un 2-3% de embarazos en los EEUU y alrededor del 17% de mujeres con este trastorno desarrollan preeclampsia².

La Preeclampsia es una enfermedad caracterizada por tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión diastólica ≥ 90 mmHg en 2 tomas con por lo menos 6 horas de diferencia; asociado a proteinuria ≥ 300 mg en orina en 24 horas o ≥ 30 mg/dl (1 +) en dos muestras de orina al azar recogidas con 6 horas de diferencia. Normalmente se presenta durante el tercer trimestre, aunque esta patología puede aparecer a partir de las 20 semanas de gestación. Un debut más temprano se asocia generalmente a un peor pronóstico. La incidencia mundial reportada para esta enfermedad está entre el 2-10%, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo³ y constituye una importante causa de morbilidad materna y fetal. Mundialmente, se atribuyen más de 100 000 muertes maternas al año debido a la Preeclampsia/Eclampsia⁴ y se asocia a una mortalidad perinatal y neonatal de hasta el 10%⁵. Adicionalmente, la preeclampsia

aumenta el riesgo de parto prematuro, bajo puntaje de APGAR, convulsiones febriles, encefalopatía y admisión en la unidad neonatal de cuidados intensivos⁶.

Mundialmente, los estados hipertensivos del embarazo son la primera causa de mortalidad materna, siendo responsables en países industrializados del 14-16% de muertes en este grupo. Asimismo, en Latinoamérica y el Caribe un 25.7% de las muertes maternas son debidas a trastornos hipertensivos⁷. Más aún, en países como Colombia, hasta el 42% de las muertes maternas son debidas a esta patología⁸.

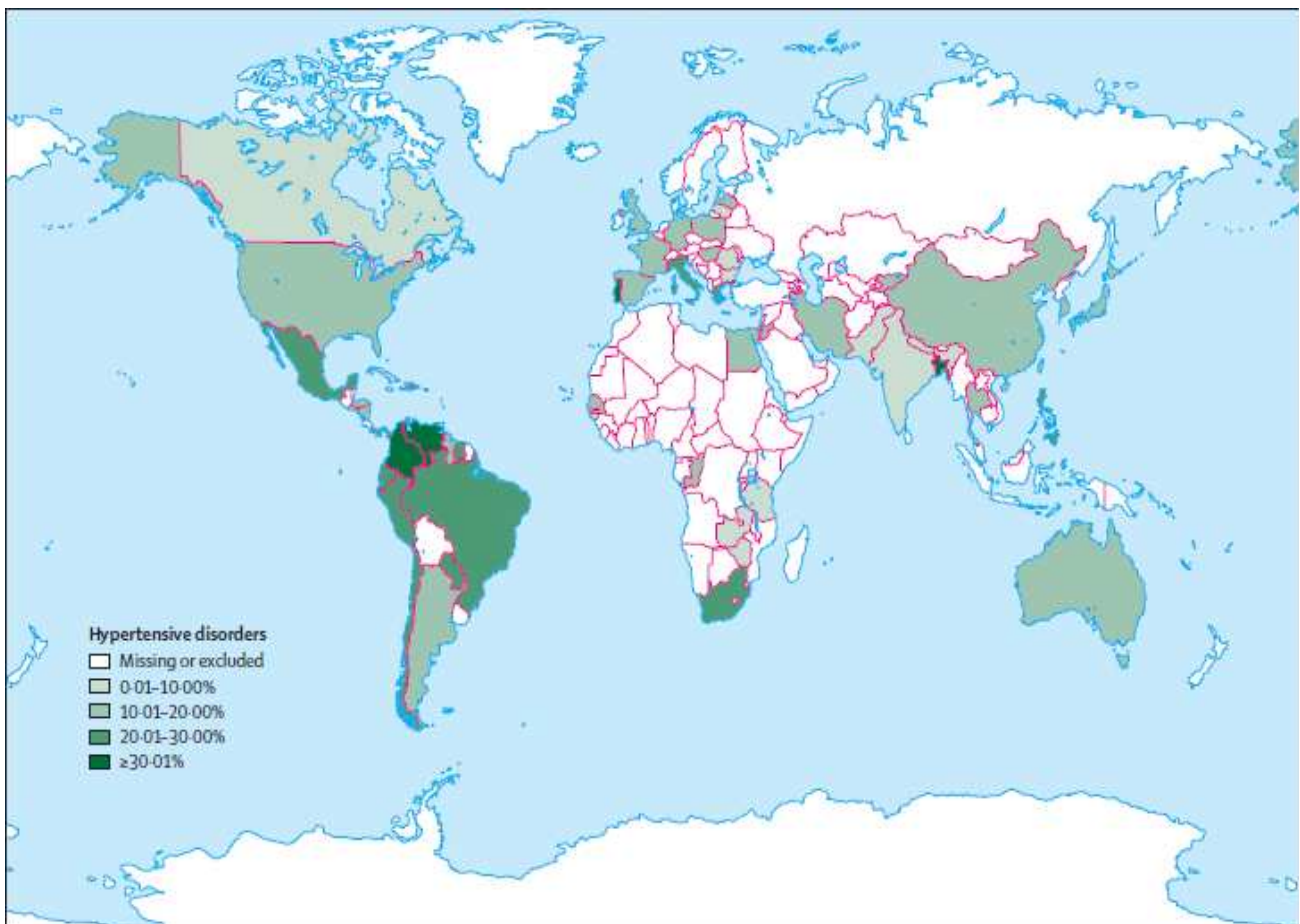


Figura 1. Incidencia de Trastornos Hipertensivos en el mundo. Tomado de Khan K, et al⁷

En Europa, los estados hipertensivos del embarazo son responsables de un 10-20% de la mortalidad materna. En concreto, la preeclampsia y la eclampsia en el Reino Unido fueron responsables del 14% de las muertes maternas en 100 000 partos entre los años 2003 y 2005⁹.

En países como España, la preeclampsia y eclampsia se encuentran entre las tres primeras causas de ingreso materno a la unidad de cuidados intensivos, junto con la hemorragia posparto y el edema agudo de pulmón. La preeclampsia en este país tiene una mortalidad materna de 2-16/100.000 recién nacidos vivos¹⁰, similar a la mortalidad reportada en Chile de 5.8/100.000 nacidos vivos.

Las tres principales causas clínicas directas de las defunciones en mujeres con preeclampsia son hemorragia cerebral (46.2 %), síndrome de HELLP (12.7 %) y coagulación intravascular diseminada (10.7 %)¹¹.

La eclampsia es una complicación de la preeclampsia y se define como la presencia de convulsiones en la embarazada con más de 20 semanas de gestación, en ausencia de una patología cerebral preexistente. La incidencia mundial de la eclampsia es muy variable. Así, en EEUU la incidencia es de 8.2/10 000 partos, mientras que en países poco industrializados es de 16-69/10 000 partos¹². En Europa la incidencia es de 1 en 2.000 a 1 en 3.000 nacimientos¹³.

Aún más, se ha demostrado una relación entre la preeclampsia y enfermedades cardiovasculares y metabólicas en un futuro. Las mujeres que presentan esta enfermedad durante el embarazo cuadruplica el riesgo de desarrollar Hipertensión Arterial Crónica y duplica el riesgo de Enfermedad Isquémica Coronaria, infarto y tromboembolismo venoso¹⁴.

La relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y el crecimiento intrauterino restringido (CIR) está muy bien establecida. De hecho, los hijos de pacientes con Preeclampsia tienen 3-4 veces más riesgo de ser fetos con CIR. Esta condición se define como la condición en la que el feto tiene un peso menor al percentil 10 para esa población a una determinada edad gestacional y se calcula que se presenta en el 3–10% de los embarazos¹⁵. Junto con la preeclampsia y la prematuridad, es una de las principales causas de morbilidad perinatal. En el Hospital Universitario Reina Sofía, la incidencia de esta patología es del 9.94% y se asocia con una morbilidad perinatal mayor a la de los fetos con crecimiento normal. Adicionalmente, el 28% de los fetos que ingresan a la unidad de cuidados intensivos de este hospital sufren de esta condición¹⁶. La tasa de mortalidad perinatal para los fetos con CIR es de

5 a 30 veces mayor que para la población con un crecimiento normal¹⁷. Además, la incidencia de muerte fetal, asfixia durante el parto, aspiración de meconio, hipoglucemia e hipotermia neonatal está

aumentada en aquellos fetos con esta patología¹⁸. Es más, los niños diagnosticados de CIR al nacimiento tienen un riesgo de 2-8 veces mayor de padecer hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 o enfermedades renales de origen renal en la adultez¹⁹.

2) Justificación.-

La detección temprana mediante el cribado o screening selectivo es primordial en la prevención secundaria de patologías como la preeclampsia y el CIR. El objetivo de una prueba de screening es descubrir enfermos entre las personas aparentemente sanas, con el fin de administrarles un tratamiento y seguimiento eficaz. Por lo tanto, se trata de un método fundamental para combatir las enfermedades.

Segun Cuckle y Wald²⁰, los requerimientos básicos para un programa de screening son los siguientes:

- Enfermedad conocida.
- Alta prevalencia.
- Curable o con terapias efectivas contra la enfermedad.
- Costo-efectivo
- Fácil de realizar
- Buen nivel de aceptación entre las autoridades y los pacientes
- Prueba simple e inocua
- Accesible y
- Alta sensibilidad.

En el caso de la preeclampsia y el CIR, no cabe duda que se tratan de enfermedades conocidas, cuya detección temprana mediante pruebas inocuas y simples de realizar como el doppler o la

determinación en sangre de determinadas proteínas, sería ampliamente aceptado por la población y con un alto nivel de costo-efectividad. Recordemos que la mortalidad materna y fetal tienen una relación estrecha con estas patologías y muestran una relación significativa con la edad gestacional al inicio de la enfermedad, así como la severidad de las mismas. Si tomamos como ejemplo la baja incidencia de preeclampsia en un país como EEUU, se sabe que el 0-6% de los embarazos por debajo de las 36 semanas padecen preeclampsia, y el 0.36% por debajo de 32 semanas²¹. En otras palabras, la preeclampsia de inicio temprano, que por lo general se asocia al CIR y a la prematuridad; ocurre en aproximadamente 1 cada 200 embarazos y la preeclampsia de apareamiento muy precoz (antes de 32 semanas) ocurre en alrededor de 1 cada 300 embarazos, la cual es una cifra mayor a la prevalencia de Síndrome de Down (1/600-1/700) comunicada en países de primer mundo.

En los últimos 50 años los investigadores se han dedicado sin éxito al estudio de estas patologías y a la búsqueda de marcadores o pruebas que predigan tempranamente el apareamiento de éstas. En el caso de la preeclampsia, si se realiza el cribado utilizando solo los datos de la entrevista (factores de riesgo), detecta solamente el 30% de pacientes que desarrollarán esta enfermedad²². Por esto, es necesaria la incorporación de nuevos marcadores séricos para la identificación temprana de éstas, lo que nos daría la posibilidad de realizar intervenciones más eficientes y precoces, así como un seguimiento más exhaustivo de los embarazos clasificados como de riesgo.

Una objeción frecuente para el screening de la preeclampsia es que no existe ningún tratamiento o medida terapéutica eficaz para prevenirla. Sin embargo, existe evidencia de que en casos de riesgo, el seguimiento exhaustivo mejora los resultados. Así, Harrington et al²³, demostraron en 216 mujeres embarazadas con elevado índice de resistencia (IR) de las arterias uterinas en el segundo trimestre, la monitorización intensiva y administración de aspirina 100 mg/día redujeron significativamente las complicaciones.

A pesar de estos buenos resultados, y la variedad de intervenciones preventivas realizadas, no hemos sido capaces de disminuir la incidencia de la preeclampsia y el CIR. Es importante

recalcar que hasta la actualidad las intervenciones preventivas propuestas han sido implementadas a partir del segundo trimestre de embarazo, cuando ya está establecida la insuficiencia placentaria. Por ende, si somos capaces de identificar a estas mujeres desde el primer trimestre, antes de que se manifieste la insuficiencia placentaria, podremos adoptar nuevas estrategias preventivas y/o terapéuticas con resultados prometedores.

En un metanálisis publicado por Duley et al²⁴ concluyeron que la administración de aspirina a cualquier edad gestacional, redujo significativamente la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres de riesgo alto y moderado. Además, concluyeron que existe una tendencia a tener mejores resultados cuanto antes se inicie la terapia con ASA.

Asimismo, en un metanálisis más reciente realizado por Bujold et al, se demostró que la administración de dosis bajas de aspirina antes de las 16 semanas en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, reducen a la mitad el riesgo de padecer preeclampsia (RR 0.47) y CIR (RR 0.44), comparado con placebo. Sin embargo, el tratamiento con aspirina iniciado después de las 16 semanas no mostró el mismo beneficio²⁵.

3) Clasificación.-

Los estados hipertensivos del embarazo se clasifican en:

- a. **Hipertensión Crónica.-** Está definida como una hipertensión presente antes del inicio del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.
- b. **Preeclampsia.-** Se define como una tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión diastólica ≥ 90 mmHg en 2 tomas con por lo menos 6 horas de diferencia; asociado a proteinuria ≥ 300 mg en orina en 24 horas o ≥ 30 mg/dl (1 +) en dos muestras de orina al azar recogidas con 6 horas de diferencia.
- c. **Preeclampsia severa.-** Aparece cuando además de la preeclampsia, presenta cualquiera de los siguientes:

- TA sistólica ≥ 160 mmHg y/o una TA diastólica ≥ 110 mmHg
- Proteinuria ≥ 2 gramos en orina de 24 horas.
- Oliguria (≤ 500 ml en 24 horas o ≤ 50 ml/kg/hora).
- Creatinemia >1.8 mg/dl.
- Alteraciones visuales (escotomas, vision borrosa, amaurosis).
- Alteraciones cerebrales (hiperreflexia con clonus, cefalea severa)
- Edema de pulmón
- Dolor abdominal en epigastrio o hipocondrio derecho.
- Alteración de pruebas funcionales hepáticas (AST ≥ 70 mg/dl , bilirrubina indirecta ≥ 1.2)
- Trombocitopenia ($<100\ 000$ mm³), hemólisis (LDH >600 UI/L)

El síndrome HELLP representa una variedad de la preeclampsia grave que cursa con hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia. La presencia de hemólisis se confirma con: presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica; aumento de la LDH (≥ 600 UI/L); o aumento de la bilirrubina indirecta (≥ 1.2 mg/dl)²⁶

- d. Eclampsia.-** La eclampsia es la aparición de convulsiones no atribuibles a otras causas (accidentes cerebrovasculares, enfermedades hipertensivas, lesiones del sistema nervioso central ocupantes de espacio, enfermedades infecciosas o enfermedades metabólicas) en una paciente con preeclampsia.
- e. Preeclampsia sobreañadida a hipertensión crónica.-** La aparición de preclampsia en una paciente diagnosticada previamente de hipertensión crónica.
- f. Hipertensión Gestacional.-** Se define como la aparición de hipertensión sin proteinuria después de las 20 semanas de gestación.

El CIR se clasifica de la siguiente manera:

a. Según la severidad:

- *CIR leve*: cuando el peso del feto se encuentra entre el P3 y P10 de las tablas de normalidad.
- *CIR severo*: cuando el peso fetal está por debajo del P3 para esa determinada población.

b. Según tiempo de aparición y etiología:

- *Tipo I*: Simétrico, precoz o proporcionado, incluye a los CIR constitucionales y los patológicos secundarios a genopatías (Sd Down, Edwards, Patau, etc), malformaciones (anomalías cardíacas, hernia diafragmática, gastrosquisis, etc), infecciones virales (TORCH) o drogas (heroína, cocaína, alcohol, hidantoína, anticoagulantes).
- *Tipo II*: Asimétrico, tardío o desproporcionado. Asociado a insuficiencia placentaria por una disminución en el flujo útero-placentario. Es siempre secundario a otras patologías como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica o lupus eritematoso sistémico. Se ha determinado que la preeclampsia cuadruplica el riesgo de CIR asimétrico²⁷ (RR 4.2).

4) Factores de Riesgo.-

- Nuliparidad.- triplica el riesgo de preeclampsia²⁸.
- Mola hidatiforme, hidrops fetal: se les atribuye, a cada uno, un riesgo relativo (RR) de 10 para preeclampsia²⁹.
- Embarazo múltiple: triplica el riesgo de preeclampsia. Este riesgo es independiente de la corionicidad³⁰.

- Hipertensión arterial crónica.- hasta un 25% de estos casos se complican con preeclampsia³¹.
- Enfermedad renal crónica.- multiplica por 20 el riesgo de padecer preeclampsia³².
- Anticuerpos antifosfolípidos.- la presencia de anticuerpos anticardiolipina y/o anticoagulante lúpico aumentan significativamente el riesgo de preeclampsia³³ (RR 9.72).
- Historia familiar de preeclampsia.- Las hermanas de las mujeres con preeclámpsia tienen 2.3 veces más probabilidad de desarrollar esta enfermedad³⁴. Adicionalmente, se ha determinado que si el padre de la embarazada fue producto de un embarazo con preeclampsia, la gestante en mención tiene un OR de 2.1 para esta patología. El OR se incrementa a 3.3 si es la madre de la embarazada quien fue producto de un embarazo con preeclampsia³⁵.
- Antecedentes de preeclampsia en gestaciones previas.- es un factor de riesgo muy importante ya que estas mujeres presentan un RR de 7.19³⁶. Aun más, las mujeres con antecedentes de preeclampsia en dos embarazos tienen un 30% de padecer de esta enfermedad en una tercera gestación³⁷.
- Diabetes: el 15% de mujeres con diabetes gestacional y el 30% de diabéticas pregestacionales presentan preeclampsia³⁸.
- Anomalías uterinas: el 30% de estas pacientes presentan preeclampsia³⁹.
- Edad: las mujeres menores de 18 años tienen un RR de 3, mientras que las mayores de 40 años presentan un RR de 1.96 para esta patología⁴⁰.
- Raza: las mujeres de raza negra tienen un RR de 2 al compararlas con mujeres de raza blanca. Además, Las gestantes de raza negra que tienen preeclampsia presentan hipertensión severa y requieren mayores dosis de medicación antihipertensiva. Las mujeres caucásicas, por otro lado presentan con mayor frecuencia síndrome de HELLP⁴¹.
- Cambio reciente de pareja sexual.-
- Período intergenésico⁴².- por cada año transcurrido entre embarazos, el RR para preeclampsia aumenta por 1.12.

- Síndrome de ovario poliquístico: tienen más riesgo de hipertensión inducida por el embarazo debido a niveles elevados de andrógenos circulantes. Se ha demostrado en animales que la administración de testosterona disminuye la producción de prostaciclina (Pg-I2) en el endotelio vascular y estimula al sistema renina-angiotensina-aldosterona⁴³.
- Curetaje o lesiones de espalda: la denervación de la interfase decidua-miometrio causada por éstos facilita una defectuosa migración trofoblástica⁴⁴.
- Sobrepeso: En un estudio realizado por Bodnar, et al, se demostraron que el riesgo de preeclampsia se duplica con un IMC de 26 y se triplica con un IMC de 30. Por otro lado, un IMC de 17 reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia en un 57%⁴⁵. La obesidad está relacionada con resistencia a la insulina, dislipidemia, estrés oxidativo e inflamación crónica; que pueden actuar independientemente o interactuar entre ellas para promover la disfunción endotelial que caracteriza a la preeclampsia.

5) Manifestaciones Clínicas.-

La preeclampsia es un síndrome multiorgánico que se inicia mucho antes de la aparición de la clínica. Es un estado de marcada vasoconstricción secundaria a una disfunción del endotelio vascular asociado a una isquemia placentaria, que estimula la liberación de factores citotóxicos para el endotelio.

a. Sistema Cardiovascular

Durante el embarazo normal, hay un aumento de un 40-45% de la volemia y una disminución de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial, acompañadas por un aumento en la fracción de eyección cardiaca y capacitancia vascular, así como una disminución de la reactividad vascular a los agentes vasoconstrictores exógenos como vasopresina, catecolaminas y angiotensina. A la inversa, en la preeclampsia existe un aumento de la resistencia vascular periférica, con lo que disminuye la poscarga cardiaca y la capacitancia vascular. Además, las mujeres con preeclampsia tienen una mayor reactividad vascular a los agentes vasopresores, lo que origina un vasoespasmo generalizado,

disminución de la perfusión y liberación de sustancias citotóxicas que producen daño endotelial. Al existir daño endotelial, se pierde la integridad de los complejos de unión intercelular, así como la función de regulación del transporte de proteínas y líquidos, con lo que aumenta la permeabilidad vascular, favoreciéndose el edema extracelular.

La hipoalbuminemia característica de este trastorno, causada por la pérdida urinaria de proteínas, provoca una disminución de la presión coloidosmótica en el compartimento vascular, lo que favorece el paso de líquido hacia el espacio intersticial, causando edema.

Todo esto provoca la disminución del volumen plasmático y hemoconcentración, con lo que la precarga cardíaca también está disminuída⁴⁶.

b. Sistema Renal

Durante el embarazo normal, el flujo plasmático renal (FPR) y la tasa de filtración glomerular (TFG) aumentan hasta en un 50%. Con el desarrollo de la Preeclampsia, y secundario a la disminución del volumen plasmático y vasoconstricción endotelial, se reducen el FPR y TFG⁴⁷.

El daño endotelial que caracteriza a la preeclampsia se manifiesta también en el riñón. En 1959, Spargo et al utilizaron el término “endoteliosis” para describir los cambios celulares en glomérulos de las mujeres con preeclampsia, caracterizados por edema y vacuolización de las células endoteliales y pérdida del espacio capilar⁴⁸. Existen además depósitos de fibrina en las células endoteliales y la visualización bajo el microscopio electrónico demuestra la pérdida de las fenestraciones glomerulares endoteliales. Stevens et al demostraron que estos cambios también ocurren en pacientes con hipertensión gestacional⁴⁹.

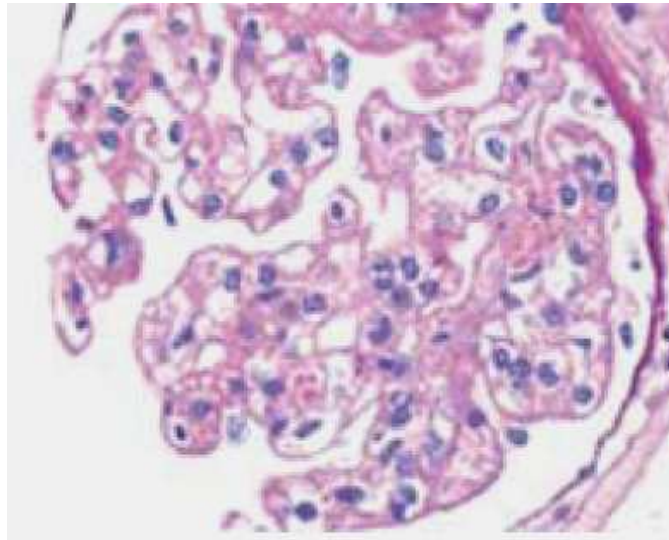


Figura 2. Endoteliosis. Edema de células endoteliales, vacuolización y depósitos de fibrina. Tomado de Anirut Pattaragarn, et al ⁵⁰.

La obstrucción glomerular causada por el vasoespasmo, endoteliosis y formación de microtrombos (aterosis), origina un fallo renal secundario y la consecuente filtración anormal de proteínas hacia la orina.

La patología renal también provoca una hiperuricemia por aumento de la reabsorción y disminución de la secreción tubular. La hiperuricemia generalmente es un hallazgo precoz, que precede al inicio de la proteinuria (a veces hasta 3 semanas), y es útil para el diagnóstico en esta fase. Conforme aumenta el ácido úrico plasmático, la concentración plasmática de urea y creatinina al principio permanecen inalteradas, tendiendo a aumentar lentamente después de que la proteinuria se haya hecho aparente. También hay retención de sodio e hipocalciuria. La hiperuricemia se asocia a peor pronóstico fetal.

c. Sistema hemático

En un embarazo normal, se produce un aumento de varios factores de la coagulación, principalmente el fibrinógeno, aunque también aumentan los factores II, VII, VIII, IX y X.

El número de plaquetas no suele variar o se reduce ligeramente por la hiperagregabilidad plaquetaria, con secuestro de plaquetas en la pared vascular.

Estos cambios se exageran en los casos de preeclampsia, ocasionando una trombocitopenia progresiva y la activación de la cascada de la coagulación. Aunque una coagulación intravascular diseminada (CID) clínicamente evidente sólo se presenta en el 10% de las mujeres con preeclampsia muy grave, se pueden detectar indicadores sensibles de activación de la coagulación en muchas mujeres con trastorno leve⁵¹. El daño endotelial que existe en la preeclampsia activa las plaquetas circulantes, las cuales reaccionan liberando sustancias vasoconstrictoras (*tromboxano A2, serotonina, etc*) y procoagulantes, mientras que las células endoteliales lesionadas han perdido su capacidad de producción de vasodilatadores potentes como óxido nítrico y prostaciclina. Más aun, el endotelio patológico libera un potente vasoconstrictor denominado *endotelina-1*, con lo que se perjudica aun más el vasoespasmo. Todo ello se traduce en agregación plaquetaria, activación local de la coagulación intravascular y consiguiente formación de *coágulos intravasculares* o aterosclerosis y reducción de la perfusión sanguínea⁵². Los eritrocitos sufren deformación y destrucción a su paso por las arteriolas y capilares parcialmente obstruidos, por lo que la preeclampsia suele asociarse a esquizocitosis, esferocitosis y reticulocitosis.

d. Sistema Hepático

La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producen elevación de las transaminasas. La elevación sérica de las enzimas hepáticas se acompaña generalmente de trombocitopenia⁵³. La hemorragia de estas lesiones puede causar ruptura hepática o causar un hematoma subcapsular.

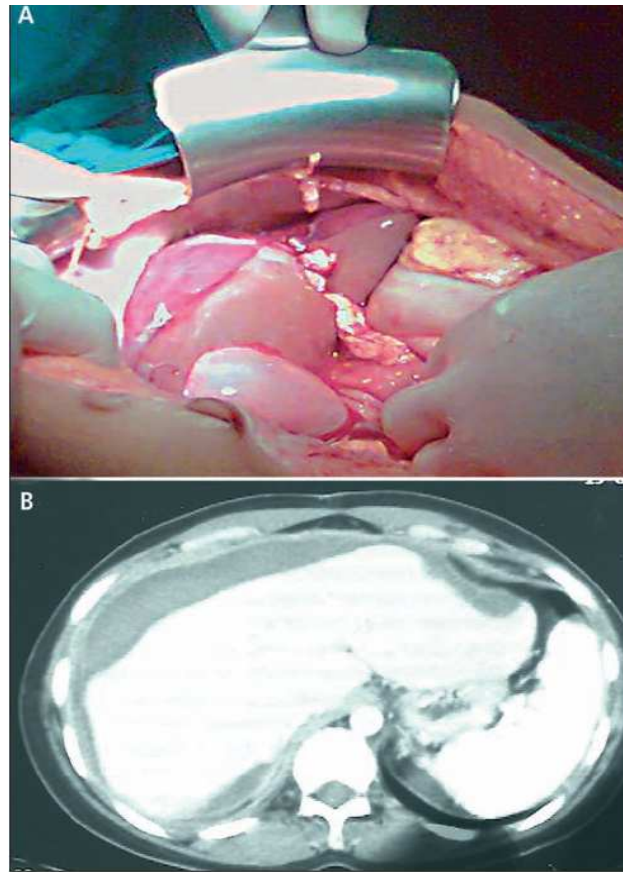


Figura 3. Hematoma subcapsular hepático. Tomado de Gutiérrez E, et al ⁵⁴.

e. Sistema Nervioso Central.-

El edema cerebral y la hemorragia parenquimatosa son hallazgos típicos en la eclampsia y no se correlaciona con la severidad de la hipertensión, lo que sugiere que éste es secundario al daño endotelial y no a un daño directo causado por la elevación de la cifras tensionales⁵⁵.

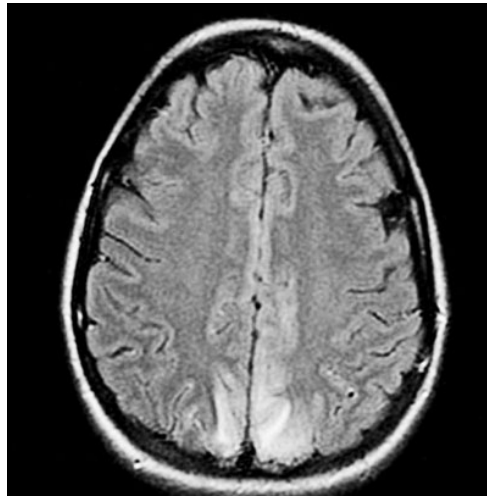


Figura 4. Edema cerebral en eclampsia. Tomado de Domínguez B, et al ⁵⁶.

6) Etiopatogenia.-

a. Isquemia placentaria.-

Aunque las manifestaciones clínicas del CIR y la hipertensión gestacional usualmente son de aparición tardía en el embarazo, se ha demostrado que su origen es temprano, local y placentario, caracterizándose por un fallo en la invasión trofoblástica temprana de las arterias espiraladas maternas, lo que a la larga produce una disminución en el flujo uteroplacentario e isquemia.

La estructura fundamental de la placenta está establecida por el trofoblasto, el cual está diferenciado en citotrofoblasto (capa interna) y sincitiotrofoblasto (capa externa). El tejido trofoblástico fetal emigra en dos fases hacia las arterias espiraladas: La primera fase inicia alrededor de las 8 semanas y finaliza las 12 semanas de gestación. En ésta, se elimina la estructura muscular de las arterias espiraladas, transformando los delgados vasos musculares en amplios vasos sin musculatura, y por tanto sin

resistencia al flujo sanguíneo. Algunas citoquinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF α) y el factor de crecimiento transformante β (TGF β) pueden afectar las propiedades invasivas del trofoblasto en esta fase⁵⁷.

La segunda fase de migración placentaria inicia a las 15-16 semanas de gestación y finaliza alrededor de las 20 semanas. En esta fase ocurre un proceso de invasión miometrial y remodelación de las arterias espiraladas en el cual el citotrofoblasto se transforma y adquiere un fenotipo de células endoteliales, reemplazando sus moléculas de adhesión epitelial (integrina $\alpha 6/\beta 3$ y cadherina epitelial) hacia moléculas de adhesión endotelial (CD31, integrina $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, VCAM-1 y cadherina vascular endotelial), proceso conocido como pseudovasculogénesis. Adicionalmente, estas células presentan la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS), lo que demuestra que estas células no solo adquieren el fenotipo de las células endoteliales, sino también su funcionalidad⁵⁸. Molecularmente, el proceso de la pseudovasculogénesis está regulado por factores de crecimiento vascular endotelial (sobre todo VEGF-A), angiopoyetinas (Ang-1 y Ang-2) y factor de crecimiento placentario (PlGF). Los receptores del VEGF expresados por el trofoblasto y células endoteliales son el Flt-1 (VEGF-R1) y el dominio receptor de cinasa (KDR o VEGF-R2)⁵⁹.

Otras citoquinas como los factores transformadores de crecimiento 1 y 3 (TGF- $\beta 1$ y TGF- $\beta 3$) también son importantes en la diferenciación y migración trofoblástica. Los receptores transmembrana de estos factores tienen actividad serina-treonina cinasa y se encuentran en las células endoteliales y del sincitiotrofoblasto. Sin embargo, para su activación requieren de la presencia de un correceptor denominado endoglina (Eng ó CD105)⁶⁰.

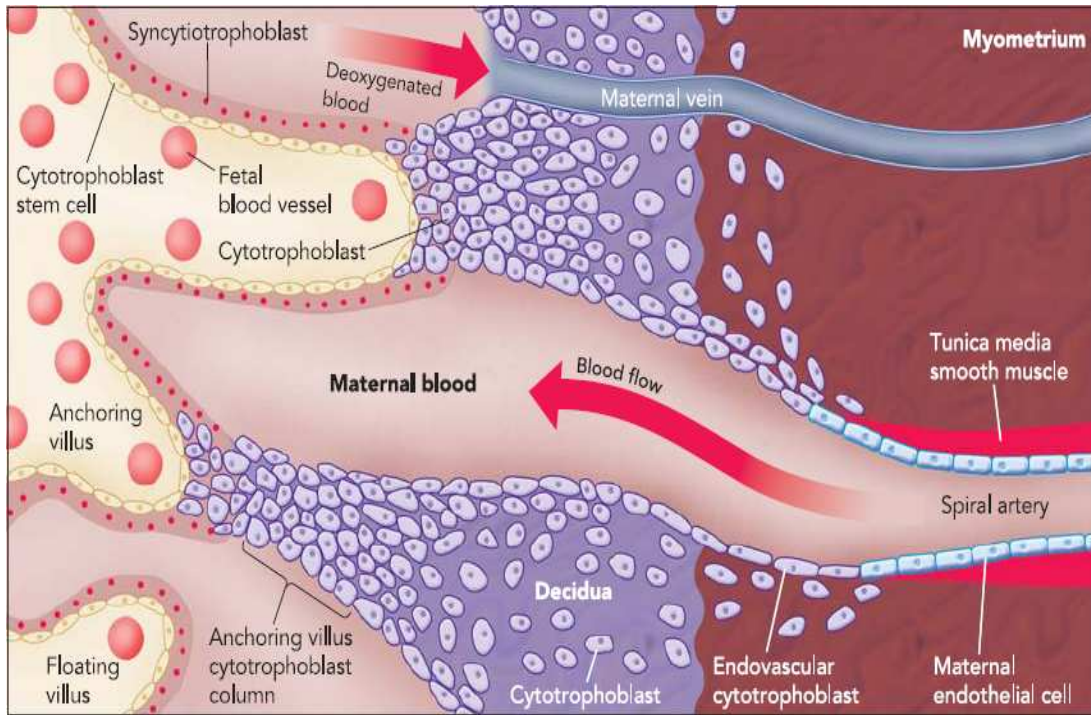
Una vez finalizado el proceso de pseudovasculogénesis, las arterias espirales quedan transformadas en las arterias uteroplacentarias, cuyo diámetro en la zona de la implantación aumenta unas cuatro-seis veces en condiciones normales, al haber perdido el endotelio y pared musculoelástica a nivel de todo su segmento decidual y del tercio interno miometrial.

La infiltración trofoblástica es esencial para dilatar las arterias espirales, al hacerlas insensibles a la influencia de agentes vasopresores. Con estos cambios, se convierte un

sistema de bajo flujo y alta resistencia a uno de alto flujo y baja resistencia que favorece la perfusión placentaria a partir de la segunda mitad del embarazo. Se ha visto que las placentas de las mujeres preeclámpicas y fetos con CIR, no desarrollan pseudovasculogénesis.

Estudios recientes sugieren que la secreción excesiva de agentes antiangiogénicos de origen placentario como el sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1), también llamado receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial (sVEGFR-1), contribuye a la patogenia de la preeclampsia. El sFlt-1 es una molécula muy parecida al Flt-1, producida por splicing alternativo del mismo gen en el cromosoma 13. Se encuentra en el suero materno y se caracteriza por tener un dominio extracelular más corto pero con capacidad de unirse a las dos principales moléculas proangiogénicas VEGF y PlGF, impidiendo que éstas actúen sobre sus receptores celulares⁶¹. Es, por tanto, el principal inhibidor endógeno de la angiogénesis y se encuentra elevado en mujeres con preeclampsia y CIR.

De igual manera, las placentas de mujeres preeclámpicas producen también una sustancia denominada endoglina soluble (sEng) que se une y antagoniza al TGF- β 1, impidiendo que este actúe en las células del trofoblasto, por lo que los niveles de sEng en suero de mujeres con preeclampsia están aumentados en comparación a quienes no padecen esta enfermedad⁶².



Preeclampsia

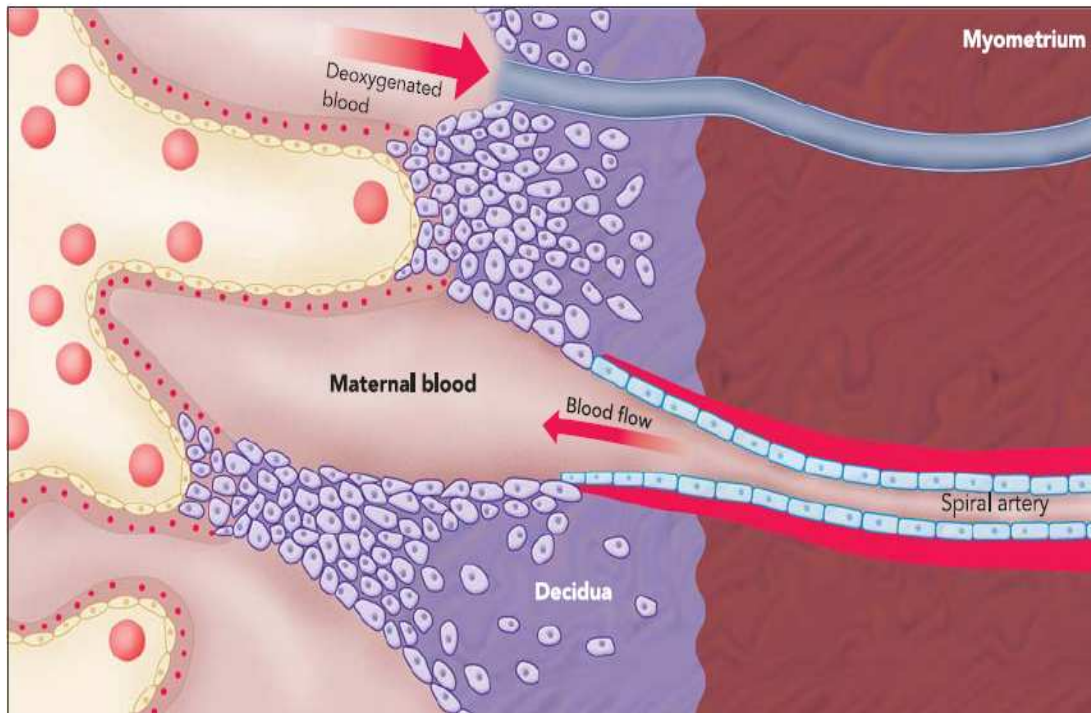


Figura 5. Patogénesis de la Preeclampsia. Tomado de Lam C et al ¹⁰⁰

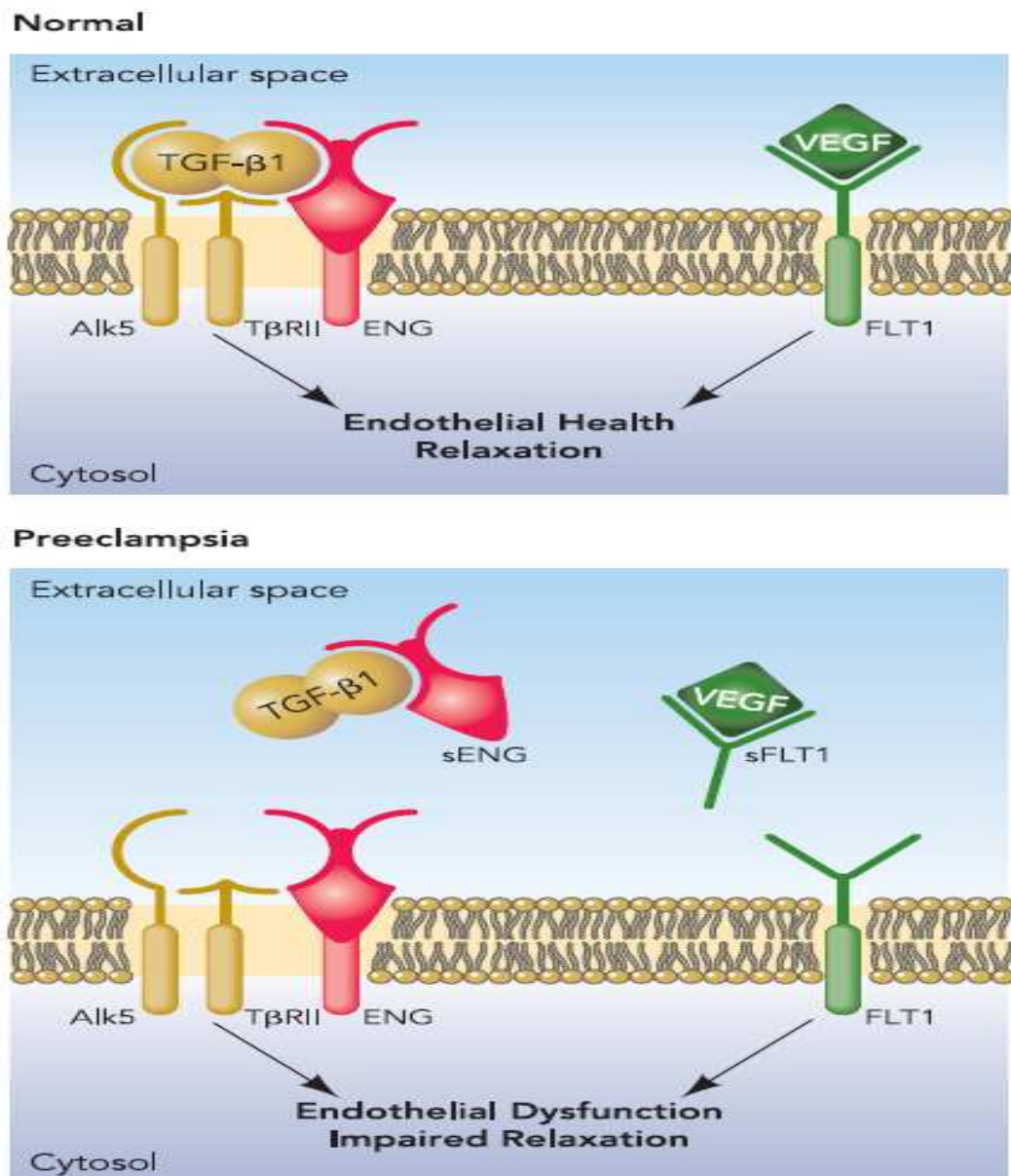


Figura 6. Papel de los Factores Angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia. Tomado de Wang A, et al ⁶³.

b. Predisposición Genética.-

La predisposición genética a la preeclampsia ha sido confirmada en numerosos estudios, atribuyendo un riesgo entre 2 y 5 veces mayor a la pacientes con historia familiar en primer grado de esta enfermedad⁶⁴. En 1986, Chesley y Cooper propusieron que la preeclampsia tiene un patrón de herencia recesiva. Actualmente se han propuesto varios modelos de

herencia, incluyendo modelos mendelianos de herencia recesiva, herencia dominante con penetrancia parcial, herencia mitocondrial, impresión genómica y herencia multifactorial. En general, se cree que aproximadamente la mitad de casos de preeclampsia tienen una base genética⁶⁵.

Algunos polimorfismos genéticos se han asociado a un riesgo aumentado de preeclampsia. Se han identificado varios loci de susceptibilidad materna a la preeclampsia⁶⁶ localizados en el brazo corto del cromosoma 2 (2p12; 2p25) y cromosoma 9 (9p13), así como en el brazo largo del cromosoma 10 (10q22) y cromosoma 4.

Aunque se han identificado más de 50 genes como posibles candidatos para el desarrollo de esta enfermedad, 8 de ellos son los responsables del 70% de casos. Entre los cuales tenemos:

- Genes que codifican elementos del sistema renina angiotensina (angiotensinógeno, enzima convertidora de la angiotensina y receptores de la angiotensina).
- Genes de trombofilias hereditarias (factor V de Leiden, protrombina y metilentetrahidrofolato reductasa)
- Genes que codifican la enzima endotelial óxido nítrico sintetasa (eNOS-3), que regulan la síntesis del óxido nítrico.
- Genes que codifican el TNF- α .

Así, las portadoras de mutación del gen del TNF- α (variante 308A), del angiotensinógeno (T-235), mutaciones del factor del factor V de Leiden (Arg506Gln), de la protrombina (G20210A), de la metiltetrahidrofolato reductasa (C667T), de la enzima eNOS-3 (298Glu>Asp) y de la lipoproteína lipasa (Asp9Asn) tienen mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia⁶⁷.

Predominant functional candidate genes studied in pre-eclampsia.

Pathophysiological mechanism group	Gene name	Gene symbol	Predominant polymorphism investigated
Thrombophilia	Factor V Leiden	<i>F5</i>	506Gln>Arg
	Methylenetetrahydrofolate	<i>MTHFR</i>	C667T
	Prothrombin	<i>F2</i>	G20210A
	Plasminogen activator factor-1	<i>SERPINE1</i>	I/D promoter
	Integrin glycoprotein IIIa	<i>GPIIIA</i>	C98T
Endothelial function	Endothelial nitric oxide synthase 3	<i>eNOS3</i>	298Glu>Asp
	Vascular endothelial growth factor receptor 1	<i>VEGFR1</i>	TG repeat
	Vascular endothelial growth factor	<i>VEGF</i>	C936T
Vasoactive proteins	Angiotensinogen	<i>AGT</i>	235Met>Thr
	Angiotensin converting enzyme	<i>ACE</i>	I/D intron 16
Oxidative stress and lipid metabolism	Apolipoprotein E	<i>APOE</i>	C866T
	Microsomal epoxide hydrolase	<i>EPHX</i>	113Tyr>His
	Glutathione S-transferase	<i>GST</i>	A313G
Immunogenetics	Tumor necrosis factor α	<i>TNF</i>	G-308A
	Interleukin 10	<i>IL10</i>	G1082A

Figura 7. Genes relacionados con la Preeclampsia. Tomado de Williams P, et al ⁶⁸.

Existe además evidencia que sugiere que la discordancia inmunológica o genética entre la madre y el feto son los desencadenantes de la preeclampsia⁶⁹.

c. Sistema Renina-Angiotensina.-

El sistema Renina Angiotensina es un sistema complejo encargado principalmente de regular los niveles de tensión arterial, aunque también interviene en procesos como el remodelamiento vascular, inflamación y el crecimiento tumoral. El principal efector de este sistema es la angiotensina II, que actúa por medio de su receptor AT1 que está acoplado a una proteína G transmembrana.

La estimulación de este receptor produce vasoconstricción y por tanto aumento de la tensión arterial, edema y proteinuria. Durante el embarazo, existe un aumento fisiológico de los niveles de renina y angiotensina II secundario a un aumento en la resistencia de los receptores AT1.

En las pacientes preeclámpticas, los niveles sanguíneos de renina y angiotensina II no se encuentran alterados cuando los comparamos con gestantes normotensas. A pesar de esto, existe una activación aberrante de los receptores AT1 por formación de heterodímeros AT1-bradicinina B2; o por acción de autoanticuerpos anti- AT1⁷⁰ (AT1-AA). Adicionalmente, estudios recientes han demostrado que la sobreactivación de los receptores AT1 estimula la producción de sFlt-1 por parte de la placenta⁷¹ y la liberación de radicales libres de oxígeno⁷².

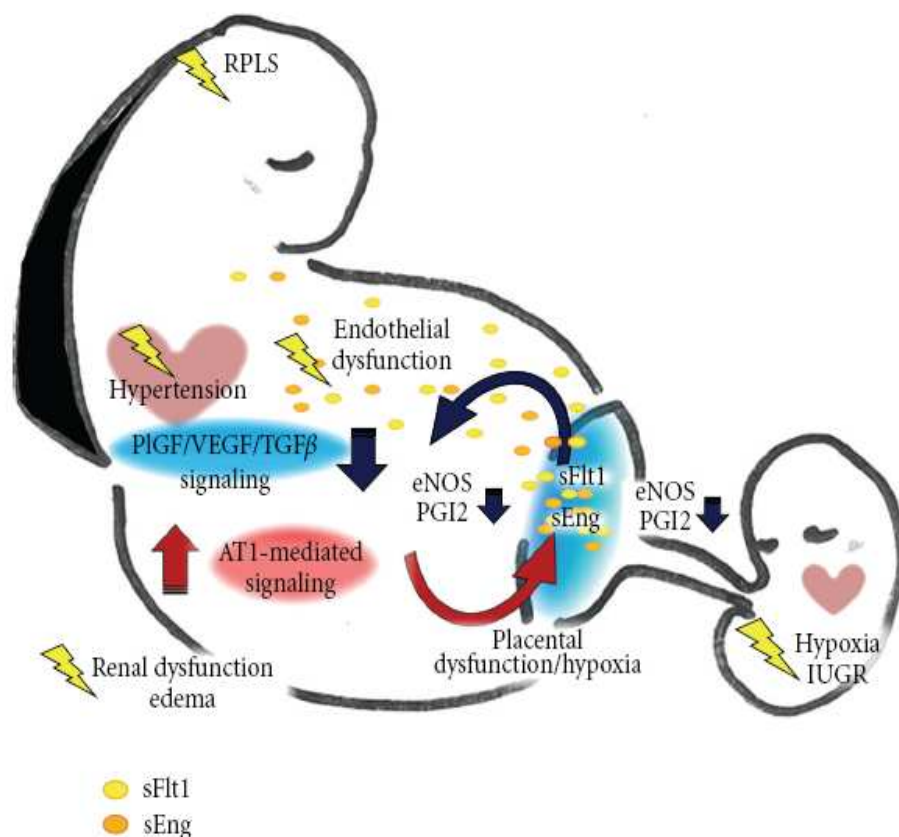


Figura 8. Activación aberrante de los receptores AT1 y disfunción endotelial. Tomado de Furuya, et al⁵⁷.

d. Estrés Oxidativo y Aterosis.-

En la preeclampsia existe una disfunción endotelial generalizada que causa una pérdida del control sobre el tono vascular con vasoconstricción, isquemia e hiperactivación plaquetaria,

así como aumento de permeabilidad glomerular (endoteliosis glomerular) con proteinuria y una respuesta inflamatoria generalizada. Existe evidencia de que en la preeclampsia existe un aumento de los marcadores de daño endotelial (fibronectina, trombosmodulina y factor VIII) circulantes⁷³. Esta disfunción vascular se ha atribuido a la liberación de radicales libres ROS (reactive oxygen species) y RNS (reactive nitrogen species) por parte del endotelio, ya que se han encontrado niveles aumentados de éstos en sangre de mujeres con preeclampsia. El tejido placentario carece de actividad antioxidativa, por lo que éstas sustancias causan apoptosis y necrosis de las células del trofoblasto⁷⁴.

Existen pocos estudios sobre el efecto de los antioxidantes en la preeclampsia y CIR. En el año 2003, Sharma et al reportaron que el uso de el antioxidante licopeno reduce el riesgo de estas enfermedades⁷⁵. Desafortunadamente, otros estudios en lo que se utilizaron antioxidantes como vitamina C y E durante el embarazo no tuvieron los mismos resultados^{76,77}. En conclusión, no se sabe si el aumento del estrés oxidativo en la preeclampsia es la causa o el efecto del daño endotelial.

Adicionalmente, en la insuficiencia placentaria se produce un fenómeno denominado “aterosis”, que consiste en la obstrucción total o parcial de la luz de las arterias espirales por la formación de agregados de plaquetas y fibrina e invasión por macrófagos cargados de lípidos vecinos (lipófagos o células espumosas). A consecuencia de la placentación deficiente, la aterosclerosis aguda y la trombosis asociada, se reduce el flujo vascular uteroplacentario en un 50-70%, produciendo una isquemia placentaria, con liberación de sustancias inflamatorias y citotóxicas.

La respuesta inflamatoria resultante y responsable de las manifestaciones clínicas de la enfermedad, está mediada principalmente por citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interferón gamma (IFN- γ) e interleuquina 6 (IL-6)⁷⁸. Otros trabajos también apuntan la elevación de marcadores de respuesta inflamatoria de fase aguda, como activación del complemento, hipoalbuminemia y elevación de la proteína C-reactiva⁷⁹.

e. Componente Inmunológico.-

El feto y su placenta representan un semiinjerto para el organismo materno debido a la presencia de la carga genética paterna que entra en contacto directo con la sangre materna, debiendo ser toleradas por el sistema inmune. Las células del trofoblasto presentan características especiales en cuanto a la expresión del sistema HLA (Human Leucocyte Antigen), ya que al contrario que la mayoría de células del organismo, presenta apenas moléculas HLA-G, HLA-C y HLA-E para su reconocimiento⁸⁰. En situaciones normales el estímulo antigénico del trofoblasto induce la formación de complejos inmunes que son fácilmente desactivados por los macrófagos. En la preeclampsia, la producción de estos complejos inmunes es exagerada por lo que no se logra desactivarlos, provocando el consumo del sistema de complemento y depósito de éstos en los vasos placentarios, capilares glomerulares, cápsula de Bowmann y túbulos renales. Esto ocurre en mujeres que cursan su primer embarazo, quienes no han tenido una inmunización eficaz de un embarazo previo; cuando hay mayor cantidad de receptores antigénicos (embarazo múltiple) o cuando ha habido un cambio reciente de pareja sexual.

A nivel celular, existen las denominadas natural killer uterinos (u-NK) que juegan un papel importante en la reacción decidual, invasión trofoblástica y remodelado de arterias espirales. Estas células se caracterizan por los siguientes marcadores: CD45+ CD69+ CD56 y CD16- y poseen receptores superficiales inhibidores y estimuladores capaces de regular la actividad del trofoblasto. La actividad de estas células debe ser regulada minuciosamente, ya que la hiperactividad de éstas produciría la liberación de factores citotóxicos como la granulinsina, que inhiben la invasión del trofoblasto y producen apoptosis⁸¹.

En el 2007, Tayade et al⁸² sugirieron que el PIGF es uno de los factores principales que estimula y regula la maduración de los u-NK⁸³. Estudios recientes han sugerido que la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia puede estar dada por un fallo en la interacción entre el HLA-C del trofoblasto y los receptores específicos KIR (killer immunoglobulin-like receptors) presentes en los u-NK.

Adicionalmente, en el año 2005, Yeon Mee Kim et al⁸⁴ demostraron que las placentas de mujeres preeclámpticas tienen un mayor número de TLRs (toll-like receptors) tipo 4. Los TLRs son proteínas del sistema inmune innato que reconocen antígenos específicos microbianos y mediadores del huésped liberados cuando existe daño tisular. El TLR-4 reconoce específicamente endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS). La producción de TLRs es estimulada por $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$; por lo que cualquier agente que induzca la producción de estas citoquinas induce la expresión de los TLR-4. Esto tiene un efecto de retroalimentación positiva generando un ambiente proinflamatorio en el trofoblasto.

f. Hipocalcemia.-

Desde siempre se ha considerado que los factores nutricionales son importantes en el desarrollo de la preeclampsia. En mujeres preeclámpticas existe hipocalciuria de etiología no determinada. Como posibles hipótesis se plantea que ésta es producto de un déficit de la ingesta de calcio, aumento de captación de calcio por parte del feto y la placenta, mal absorción intestinal por disminución de 1,25 dihidroxicolecalciferol o por aumento en la ingesta de alimentos que contienen fosfatos y fibra vegetal (quelantes del calcio). Otros autores proponen como causa una mala función renal caracterizada por disminución en la filtración glomerular y aumento de resorción tubular de este mineral⁸⁵.

El Calcio interviene en la formación del óxido nítrico en el endotelio. La ingesta de dosis altas de calcio (1.5-2g/día) mantiene los valores séricos de este mineral elevados, y por ende, existe una mayor producción de óxido nítrico a nivel endotelial. A partir de el año 1980, en un estudio realizado en Guatemala, los investigadores Belizán y Villar fueron los primeros en proponer la correlación negativa entre la ingesta de calcio y la preeclampsia, y fueron ellos quienes observaron que en países como Colombia y la India, donde la ingesta de Calcio diaria es de alrededor de 250 y 300 mg/día, la incidencia de esta enfermedad es mucho mayor que en otros países⁸⁶. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente en el año 1997 por López-Jarrín, et al en un grupo de 408 mujeres ecuatorianas⁸⁷.

Con estos resultados se llevó a cabo un estudio denominado The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP), en el que participaron más de 4000 mujeres norteamericanas (que tienen una ingesta de calcio diaria de 1300 mg aproximadamente). Los resultados de este estudio fueron desalentadores ya que demostraron que la suplementación de calcio no tenía beneficio alguno en la prevención de preeclampsia, con un RR de 0.94, entre mujeres nulíparas⁸⁸. Posteriormente, en otro estudio, denominado Dietary Approaches to Stop Hypertension, se demostró que la dieta hipograsa pero rica en frutas, vegetales y calcio disminuye los valores de tensión arterial⁸⁹. A partir de entonces, se realizaron varios metanálisis que concluyeron que el suplemento de calcio beneficia en la prevención de preeclampsia solamente en mujeres con baja ingesta de este mineral⁹⁰.

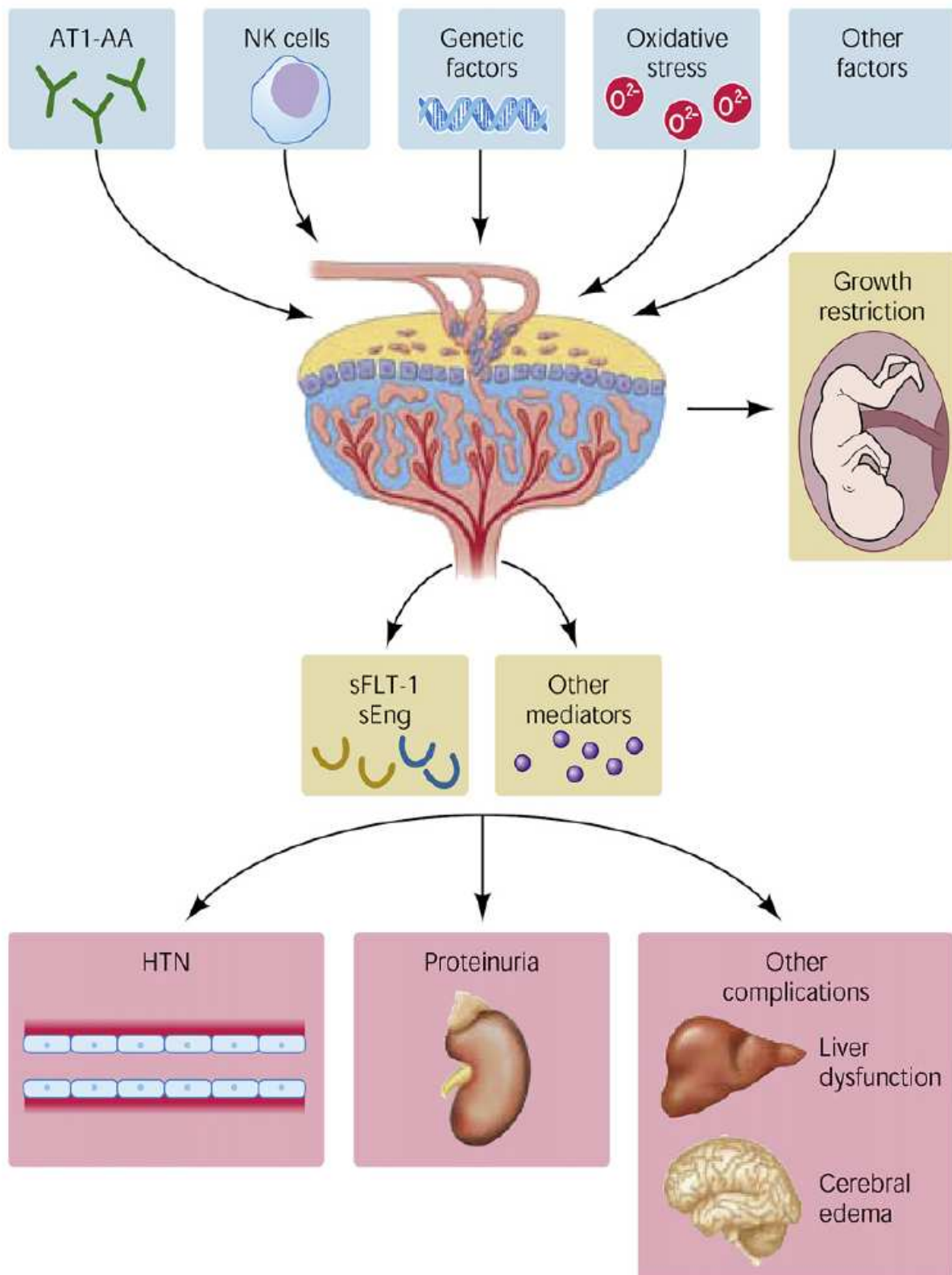


Figura 9. Fisiopatología de la preeclampsia. Tomado de Silasi M, et al ⁶⁰.

7) Marcadores de Insuficiencia Placentaria.-

Actualmente se han descrito muchos marcadores séricos para el cribado de la insuficiencia placentaria en el primer trimestre, entre los cuales tenemos la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG)⁹¹ proteína A asociada al embarazo (PAPP-A)⁹² proteína placentaria-13 (PP-13)⁹³, inhibina A⁹⁴ desintegrina A y metaloproteasa 12 (ADAM12)⁹⁵ y factor de crecimiento placentario (PIGF)⁹⁶.

En una revisión sistemática de todos estos posibles marcadores, se concluye que ninguno de ellos es válido por sí solo para el cribado de CIR y Preeclampsia, por lo que se recomienda el uso combinado de varios marcadores⁹⁷. Sin embargo, un estudio reciente realizado por Audibert F, et al, concluye que los marcadores con mejores resultados para el cribado son el PIGF, inhibina A y PAPP-A⁹⁸.

a. Factores Angiogénicos.-

La angiogenesis es fundamental para el desarrollo de la placenta, por lo que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) son esenciales en la proliferación trofoblástica. El VEGF es un potente factor angiogénico y mitogénico que actúa por medio de sus receptores VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (Flk/KDR) aumentando la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio y células del trofoblasto.

Como se mencionó anteriormente, en etapas tempranas del embarazo, el trofoblasto juega un papel primordial en el proceso de invasión y neovascularización. En etapas más avanzadas, la placenta promueve la angiogenesis vellositaria y maduración vascular por medio de el VEGF y PIGF y sus receptores VEGF-R1 y VEGF-R2. El PIGF solamente se une al receptor VEGFR1, mientras que el VEGF se puede unir a ambos receptores, aunque tiene más afinidad por el VEGFR2.

Varios estudios han demostrado que los niveles de PlGF están disminuidos durante el primer trimestre en las mujeres que desarrollan preeclampsia y CIR⁹⁹. Sin embargo, se cree que la disminución temprana de los valores de PlGF libre se debe al aumento de sFLT-1 y no a la disminución de su producción en la placenta¹⁰⁰.

Al igual que el PlGF, algunos estudios han demostrado que los niveles de VEGF están disminuidos en pacientes con preeclampsia. Sin embargo, la elevada afinidad del VEGF con el sFLT-1 circulante, hace que las concentraciones de este factor en suero sean prácticamente indetectables, por lo en la actualidad no es considerado como un marcador útil. Adicionalmente, en estudios experimentales con anticuerpos anti VEGF para el tratamiento del cáncer realizados en humanos, se ha observado el desarrollo de hipertensión y proteinuria en éstos sujetos¹⁰¹.

b. Receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial ó Flt-1 soluble (sVEGF-R1 ó sFlt-1).-

Es una citoquina antiangiogénica producida por la placenta en respuesta a la hipoxia. Se trata de una forma soluble circulante del receptor de VEGF (Flt-1), que contiene el dominio extracelular similar a éste, pero no las porciones intracitoplasmática ni transmembrana, lo que lo hace inactivo. Los niveles maternos de éste péptido son superiores a partir del segundo trimestre de gestación en mujeres que desarrollan preeclampsia y CIR al compararlos con mujeres sanas¹⁰² y se correlacionan con la severidad de la patología^{103,104}. En el año 2003, Maynard et al demostraron que al inyectar en ratas un adenovirus recombinante productor de sFLT-1, éstas desarrollaron hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular (cambio anatomopatológico típico de la preeclampsia)¹⁰⁵.

Últimamente, se ha propuesto que el aumento en la producción de sFlt-1 por parte de la placenta puede ser debido a la presencia de un trastorno autoinmune con la producción de autoanticuerpos contra el receptor tipo 1 de la angiotensina (AT1).

c. Endoglina Soluble (sEng ó sCD105).-

Al igual que el sFlt, es una forma antiangiogénica soluble del correceptor de los factores de crecimiento transformantes $\beta 1$ y $\beta 3$, que impide que éstos se unan a su receptor expresado en células endoteliales y del sincitiotrofoblasto⁶². En embarazos normales, los valores de sEng disminuyen conforme progresa el embarazo. Las mujeres que desarrollan preclampsia y CIR presentan niveles séricos aumentados de esta sustancia entre las semanas 17- 20 de gestación, pero no durante el primer trimestre¹⁰⁶. Adicionalmente, se ha visto que los valores de ésta se correlacionan con la severidad de la patología¹⁰⁷.

Debido a una compleja interacción entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, los resultados individuales de estos factores para el cribado de preclampsia en el primer trimestre son muy pobres. Sin embargo, al combinarlos, los resultados son mucho más prometedores. Algunos autores, por ejemplo, utilizaron el índice PIGF/sEng o sFLT-1/PIGF durante el primer trimestre de embarazo, y encontraron valores significativamente más altos en mujeres que luego desarrollaron preclampsia^{108,109}.

d. Proteína Placentaria 13 (PP-13).-

Es un dímero de 32 KDa, producida solamente por la placenta y que se cree tiene un papel importante en la implantación y el remodelado vascular durante el embarazo. Esta proteína es producida por el trofoblasto y empaquetada en endosomas, para luego ser liberada en la sangre. La función de esta proteína es la de unirse a residuos de carbohidratos de la matriz extracelular (como la anexina II), creando un “puente” molecular que favorece la implantación de la placenta en el endometrio. Adicionalmente, esta proteína tiene una leve actividad de fosfolipasa A, lo que promueve la liberación de ácidos grasos que se cree podrían contribuir a la implantación del trofoblasto. Finalmente, la PP-13 estimula la liberación de prostaglandinas, y sobretodo prostaciclina, que es vasodilatadora y tiene una función primordial en el remodelado vascular de las arterias espirales¹¹⁰.

Los valores séricos de ésta proteína aumentan gradualmente durante el embarazo. En mujeres con preeclampsia se han encontrado niveles disminuidos de esta proteína en el primer trimestre de gestación. Con una especificidad del 90%, la medición de esta proteína en el primer trimestre tiene una sensibilidad de 79% para la detección de preeclampsia y 33% para CIR¹¹¹.

El screening combinado de esta proteína y la medición de la resistencia de las arterias uterinas mediante doppler, tiene una sensibilidad del 90% para la detección de preeclampsia, con una tasa de 10% de falsos positivos¹¹².

e. Desintegrina-A y Metaloproteasa-12 (ADAM12).-

Es una glicoproteína producida por la placenta, cuya función es la de controlar el crecimiento placentario y fetal. Existen dos formas de ésta: ADAM12 larga (L) y ADAM12 corta (S). ADAM12 (S) es la forma activa que se encuentra en suero que actúa como una proteasa de la proteína ligadora del factor insulínico de crecimiento (IGFBP), con especificidad para IGFBP 3 y 5, regulando de esta manera la disponibilidad de los factores de crecimiento insulínico¹¹³.

La concentración de ADAM12 aumenta con la edad gestacional, pero la concentración de ésta es menor durante el primer trimestre en mujeres con preeclampsia y CIR¹¹⁴. Para una tasa de falsos positivos del 5%, la sensibilidad de esta proteína para la detección de preeclampsia es de 26.6% y de 7-20% para CIR¹¹⁵. Contradictoriamente, Poon et al demostraron que al ajustar los valores de esta proteína por raza y peso, no hubo diferencia significativa para quienes desarrollaron preeclampsia¹¹⁶.

f. Selectina- P.-

Este péptido forma parte de la familia de las selectinas de adhesión molecular expresada en los gránulos α plaquetarios y los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales. Su

función principal es la de favorecer la interacción leucocitaria y plaquetaria con el endotelio. Los niveles de esta proteína están elevados durante el primer trimestre en mujeres que desarrollan preeclampsia, pero no en las normotensas ni en quienes tienen hipertensión gestacional¹¹⁷.

g. Inhibina A y Activina A.-

Ambas glicoproteínas son miembros de la familia de los factores de crecimiento transformantes β , y tienen una actividad endocrina importante en la retroalimentación negativa y positiva respectivamente de las gonadotropinas, sobretodo la hormona foliculoestimulante (FSH). Durante el embarazo, la inhibina y la activina son producidas principalmente por la placenta y tienen funciones autocrinas y paracrinas, afectando la invasión trofoblástica.

Los niveles de ambas proteínas aumentan con la gestación, más aun en mujeres con preeclampsia, en quienes los niveles se incrementan entre 1.5- 10 veces sobre los valores normales¹¹⁸. No se sabe exactamente cual es el mecanismo de este incremento.

Actualmente existe debate sobre si los niveles de inhibina A están aumentados en el segundo trimestre. Algunos autores afirman que este aumento existe^{119,120}, mientras que otros aseguran que durante el segundo trimestre, los niveles de activina A, pero no los de inhibina A, se encuentran aumentados en mujeres que desarrollan preeclampsia^{121,122}.

En el 2009, Akolekar et al demostraron que los niveles de inhibina A en el primer trimestre (11- 13 semanas) de embarazo son superiores en mujeres que desarrollan preeclampsia temprana y tardía, pero no hipertensión gestacional. Con una tasa de falsos positivos del 10%, la sensibilidad que encontraron estos autores fue de 61.5% para preeclampsia temprana y 55.8% para preeclampsia tardía. Al combinar los niveles de inhibina A con el doppler de las arterias uterinas, con la misma tasa de falsos positivos, la sensibilidad aumentó a 88.5% para preeclampsia temprana y 42.1% para preeclampsia tardía¹²³.

h. Factor de Necrosis Tumoral α (TNF α).

Es una glicoproteína de 212 aminoácidos, miembro de la superfamilia de las citoquinas, que interviene en numerosos procesos celulares por medio de sus receptores TNF-R1 y TNF-R2. Su función principal es la de regular la expresión de otras citoquinas, receptores inmunológicos, proteasas, factores de crecimiento, respuesta inflamatoria, apoptosis, migración, proliferación y diferenciación celular.

Varios estudios han demostrado que los niveles séricos de TNF- α y su receptor TNF-R1 están significativamente aumentados durante el tercer trimestre en las mujeres con preeclampsia¹²⁴. Algunos de ellos incluso encontraron que este aumento ocurre desde el primer trimestre de embarazo¹²⁵. Otros autores, sin embargo, no han encontrado diferencias significativas durante el primer trimestre con respecto a gestantes normotensas¹²⁶.

i. Insulina.

La resistencia a la insulina es el principal mecanismo patogénico en enfermedades como la diabetes mellitus tipo II, hipertensión, dislipidemias y enfermedades coronarias. La obesidad es uno de los principales factor de riesgo para la resistencia a la insulina, al igual que para preeclampsia, por lo que se empezó a investigar el papel de la resistencia a la insulina en la preeclampsia.

En un embarazo normal, los valores de glucosa están disminuidos en ayunas y aumentados en el período posprandial comparado con los de una mujer no gestante. Después de las comidas, las gestantes presentan hiperglicemia e hiperinsulinemia por un período prolongado debido a un estado de resistencia periférica a la insulina inducido por el lactógeno placentario. Se ha visto que a finales de un embarazo normal, la sensibilidad periférica a la insulina puede llegar a ser un 30-55% comparado con una mujer no gestante, con el propósito de asegurar la disponibilidad de este nutriente para el feto¹²⁷.

En los últimos años, se ha visto que los niveles de glucosa e insulinemia durante el segundo trimestre se encuentran elevados en mujeres que desarrollan preeclampsia, con una sensibilidad de 40% y especificidad de 75%¹²⁸.

Por otro lado, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es un glucoproteína producida en el hígado, cuya función es unirse a las hormonas sexuales circulantes (estrógenos y testosterona). La insulina inhibe la producción de esta proteína, por lo que niveles altos de insulinemia disminuyen los niveles de SHBG en sangre. En el 2002, Wolf et al¹²⁹ encontraron que durante el primer trimestre de embarazo, los niveles de SHBG están disminuidos en nulíparas que desarrollan preeclampsia. Spencer et al¹³⁰, sin embargo, no encontraron diferencias significativas al incluir en el estudio a mujeres multíparas.

j. Neurocinina B.-

Forma parte del grupo de los péptidos denominados taquicininas. Se cree que la neuocinina-B, con la ayuda del tromboxano A₂, actúa disminuyendo las concentraciones de VEGF, VEGFR1 y VEGFR2 circulantes¹³¹.

k. Gonadotropina coriónica humana (hCG).-

La hCG es una glucoproteína de 36 700 Da, sintetizada en las células del sincitiotrofoblasto y conformada por dos cadenas: una α (92 aminoácidos) y otra β (145 aminoácidos), que se unen por enlaces no covalentes. La producción de esta hormona en el trofoblasto comienza el día de la implantación (8-9 días después de la ovulación) y aumenta progresivamente hasta alcanzar niveles pico en los días 60-70 del embarazo. Posteriormente, la concentración de hCG disminuye hasta alcanzar un nadir a los 100 días de embarazo.

Estructuralmente, la hCG es similar a otras hormonas glicoprotéicas como la hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona estimulante de la

tiroides (TSH). La secuencia de aminoácidos de la cadena α de todas estas hormonas es idéntica, mientras que la secuencia de la cadena β difiere entre ellas. Por este motivo, para la detección en sangre y/o en orina de la hCG se utilizan actualmente anticuerpos con alta especificidad para la subunidad β de ésta.

La síntesis de la cadena α , como la de las otras hormonas glicoproteicas, está regulado por el cromosoma 6 q12 y q21. En cambio, la producción de la subunidad β de la hCG está regulada por el cromosoma 19.

La función más importante de la hCG es la de mantener la funcionalidad del cuerpo lúteo para la secreción de progesterona durante el primer trimestre de embarazo. Adicionalmente, se sabe que esta hormona estimula la producción fetal de testosterona en fetos masculinos, promoviendo la diferenciación sexual¹³².

En la insuficiencia placentaria, la defectuosa invasión trofoblástica y ausencia de pseudovasculogénesis causan inicialmente la disminución sérica de los niveles de hCG circulantes en el primer trimestre. La disminución de la perfusión vascular uterina resultante, produce hipeperfusión e hipoxia local a lo cual la placenta intenta compensar mediante hiperplasia e hipertrofia del trofoblasto, por lo que en el segundo trimestre se incrementan los niveles circulantes de hCG.

Las concentraciones en suero materno de hCG están correlacionadas con el peso materno (menor concentración a mayor peso materno), con el origen étnico (19% más alto en pacientes de origen afrocaribeño y asiáticas) y con el hábito de fumar (más bajos en fumadoras).

La relación entre niveles aumentados de hCG en suero e hipertensión fue propuesta por Loraine et al en 1950¹³³. De igual manera, en 1968 Teoh et al observaron un aumento de hCG durante el 3er trimestre en las pacientes con hipertension durante el embarazo¹³⁴.

Posteriormente, en la década de los 90's, múltiples estudios concluyeron que los valores de hCG en el segundo trimestre de gestación están aumentados en pacientes que presentaron CIR e hipertensión gestacional y preeclampsia^{135,136,137,138,139,140}.

Actualmente, se cree que los valores de hCG en sangre materna de las pacientes que desarrollan CIR y Preeclampsia están disminuidos en el principio del embarazo. Ong et al⁹¹ concluyeron que los niveles séricos de hCG en el primer trimestre por debajo de P10 (0.44 MoM) se asocian a hipertensión gestacional y preeclampsia. Este hallazgo fue corroborado en el 2008 por Canini et al¹⁴¹. En el año 2011, Ranta et al¹⁴² reportaron un Odds ratio (OR) de 1.32 para preeclampsia y 1.22 para CIR cuando los valores de hCG están por debajo de 1 MoM. De igual manera, el OR fue de 2.06, y 1.65 respectivamente si los valores de PAPP-A y hCG estaban por debajo de 1 MoM. Previamente, en el 2004, Krantz et al¹⁴³ publicaron una sensibilidad de 5%, especificidad de 96% y VPP de 7% para CIR para valores de hCG por debajo del percentil 5 (0.37 MoM). Otros autores, sin embargo, han negado la relación entre los niveles de hCG en el primer trimestre de embarazo y complicaciones como preeclampsia y CIR^{144,145,146}.

1. Proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A).-

La proteína-A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una metaloproteasa de aproximadamente 500 Da, producida principalmente en el trofoblasto y la decidua, aunque fuera del embarazo es producida en el endometrio, células de la granulosa, trompas de falopio, testículos, riñones y colon, interviniendo en procesos de cicatrización y remodelación ósea¹⁴⁷. El gen que regula la síntesis de la PAPP-A se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 9, y sus valores séricos son más altos en poblaciones afroamericanas y asiáticas. En fumadoras y obesas, en cambio, los valores de ésta se encuentran disminuidos¹⁴⁸.

Durante el embarazo, esta proteína se produce en el trofoblasto a partir del día 21 de gestación, y los niveles en suero materno se incrementan desde entonces hasta el momento

del parto. Su función es la de degradar las proteínas ligadoras del factor de crecimiento insulínico (IGFBP). Esta proteasa tiene especificidad para IGFBP-2 e IGFBP- 4; y al ejercer su acción aumenta el nivel de factor de crecimiento insulínico (IGF) libre, con capacidad para actuar sobre los receptores celulares de la placenta y del feto, estimulando así la invasión trofoblástica de la decidua y el crecimiento fetal¹⁴⁹.

Los niveles bajos de PAPP-A resultan en niveles disminuidos de IGF libre y, por ende, invasión trofoblástica defectuosa y restricción del crecimiento fetal¹⁵⁰. Odibo et al¹⁵¹, demostraron que los valores disminuidos de esta proteína durante el 1er trimestre, se relacionan con una morfometría y volumen anormales de la placenta al nacimiento en pacientes con preeclampsia y CIR.

Varios estudios han determinado la disminución sérica de PAPP-A a las 11 – 14 semanas y el desarrollo de CIR, parto pretérmino y preeclampsia⁹⁷¹⁴⁴¹⁴⁶. En el año 2008, Poon et al^{152,153} demostraron que los niveles de esta proteína fueron sustancialmente menores durante el primer trimestre en las pacientes que desarrollan preeclampsia y/o CIR a una edad gestacional temprana (menor de 34 semanas).

Con valores en suero por debajo del percentil 10 (0.52 MoM), la sensibilidad de la PAPP-A para la preeclampsia y para el CIR es de 23 y 22% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 3% y 24% para estas patologías. En cambio, para los valores por debajo del P5 (0.42 MoM), la sensibilidad es de 23% para preeclampsia y 14% para CIR, con VPP de 7 y 29% respectivamente^{154,155}.

Tomando en cuenta solamente los casos de preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), la sensibilidad de estos valores de PAPP-A aumenta a 69.2% para la preeclampsia, con una tasa de falsos positivos del 5%¹⁵⁶.

- **Valores de Referencia para PAPP-A y β hCG.-**

Los valores referencia de PAPP-A publicados por Pérez et al¹⁵⁷ al para la población española son de 0.39 MoM para el P5 y 0.25 MoM para el P1; mientras que para la β hCG son de 0.34 MoM para el P5 y 0.22 MoM para el P1.

Pilalis et al¹⁵⁴ establecieron en el año 2007 que para la población griega, los valores de PAPP-A correspondientes al los P10 y P5 son de 0.52 y 0.41 respectivamente.

Spencer et al¹⁵⁵, en un estudio realizado en el Reino Unido en el que incluyeron 54 722 pacientes, establecieron el percentil 5 de PAPP-A en 0.415 y el de β hCG en 0.41. En cambio, Krantz et al¹⁴³ establecieron en 8514 mujeres que el percentil 5 de PAPP-A en 0.44 y el β hCG en 0.37, para la población norteamericana. De igual manera, Dugoff et al¹⁴⁴, en un estudio realizado en 33 395 mujeres norteamericanas, establecieron el P5 de PAPP-A en 0.42 MoM y el de β hCG en 0.35 MoM (Tabla I).

Percentil	PAPP-A (MoM)	β hCG (MoM)
1	0.28	0.24
3	0.37	0.31
5	0.42	0.35
10	0.52	0.44
90	2.04	2.94
95	2.51	3.91
97	2.88	4.67
99	3.73	6.56

Tomado de Dugoff L, et al ¹⁴⁴

m. Doppler

El efecto Doppler fue descrito por Christian Andreas Doppler en 1842, y consiste en el cambio de frecuencia que ocurre en la onda transmitida cuando existe un cambio relativo de posición entre la fuente de emisión del sonido y el receptor. La variación de frecuencia que

se produce se conoce como cambio de frecuencia Doppler o viraje de frecuencia Doppler. Cuando la fuente de emisión del sonido y el receptor se acercan, la frecuencia del sonido aumenta, y, por el contrario; cuando la fuente emisora del sonido y el receptor se distancian, la frecuencia disminuye. El efecto Doppler se aplica a todas las formas de transmisión de ondas y no depende de quien experimente el movimiento. Esto es, el efecto Doppler se produce tanto si se mueve el receptor o la fuente emisora o ambos.

Las primeras aplicaciones del efecto Doppler en ultrasonografía (>20 KHz) se iniciaron aproximadamente 100 años después, a finales de la década de 1950, con la aparición de un instrumento de ultrasonido Doppler con capacidad de registrar movimientos de las válvulas cardiacas. En Obstetricia, sin embargo, la primera aplicación consistió en la detección de los latidos cardiacos fetales en 1964¹⁵⁸.

Actualmente, el efecto Doppler nos permite conocer la velocidad de flujo de un vaso determinado mediante una representación gráfica del mismo representada en ondas. Cuando se evalúa la circulación arterial por medio de Doppler, una onda completa corresponde a un ciclo cardiaco. El inicio de la onda corresponde al comienzo de la sístole ventricular. Se produce entonces la fase ascendente de la sístole hasta alcanzar el pico de mayor velocidad correspondiente a la velocidad sistólica máxima, luego desciende la velocidad, en la fase descendente de la sístole. Se inicia a partir de ahí la diástole y se alcanza el extremo derecho de la onda que representa la velocidad de fin de diástole. Por lo tanto en una forma de onda de flujo arterial se pueden considerar tres velocidades.

- A o S: velocidad sistólica máxima
- B o D: velocidad de fin de diástole.
- M: velocidad media. Corresponde a un promedio que efectúa el equipo de las diferentes velocidades registradas a lo largo de todo el ciclo.

A partir de estos datos podemos obtener diferentes índices que determinan la resistencia de un vaso. Cuanto mayor sea la diferencia entre la velocidad sistólica máxima y la velocidad de fin de diástole, mayor será la resistencia en el lecho distal.

Los índices más utilizados son:

- Flujo en sístole (S),
- Flujo en diástole (D),
- Índice S/D
- Índice de pulsatilidad o de Gosling ($IP = S-D/M$). Actualmente éste es el índice más utilizado.
- Índice de resistencia o de Pourcelot ($IR = S-D/S$).



Figura 10. Morfología típica de una onda obtenida por doppler.

La posibilidad de estudiar los cambios en la circulación uterina mediante la evaluación con Doppler fue documentada por primera vez por Campbell y cols¹⁵⁹; y desde entonces esta

aplicación se ha convertido en un método de utilidad para la detección de pacientes con riesgo elevado de padecer preeclampsia u otras complicaciones durante el embarazo¹⁶⁰.

La resistencia al flujo vascular en las arterias uterinas es un reflejo de la resistencia de las arterias espiraladas y los cotiledones placentarios; y puede ser medida por vía transabdominal o transvaginal.

Las arterias uterinas son un ente dinámico durante el embarazo, que cambian conforme avanza la gestación. En estadios iniciales de la gestación presentan un patrón de bajo flujo y alta resistencia, asociado a presencia de incisura o “notch” prediastólico. A partir de la segunda migración trofoblástica, hay una pérdida de la capa muscular vascular de las arterias espirales llevando a un cambio profundo en los patrones de flujo de la arteria uterina, convirtiéndola en un vaso de baja resistencia, con altos volúmenes diastólicos (aumento de hasta 10 veces sobre el flujo basal) y además con pérdida de la incisura prediastólica. A medida que aumentan los flujos, las resistencias caen, y viceversa, por lo que los valores del IP o IR deben estar siempre por debajo del percentil 95 para una determinada edad gestacional.

La relación entre el aumento de los índices de resistencia de las arterias uterinas en el segundo trimestre de embarazo e insuficiencia placentaria ha sido ampliamente estudiada en la última década. Así, diferentes estudios han informado que la valoración por doppler de las arterias uterinas durante el segundo trimestre tiene un VPP de 10-30%, y una sensibilidad del 50% y 85% para la detección de preeclampsia tardía (más de 34 semanas) y preeclampsia de aparición temprana (por debajo de 34 semanas) respectivamente, con una tasa de falsos positivos (FP) de 10%^{161,162}.

En un estudio realizado por la Fetal Medicine Foundation¹⁶³ se investigaron 8.335 embarazos consecutivos, no seleccionados con una edad gestacional entre 22 y 24 semanas, en los que se estudió la forma de onda de velocidad de flujo de la arterias uterinas por vía transvaginal registrándose el índice de pulsatilidad promedio entre ambas arterias así como,

la presencia de un “notch” protodiastólico. Utilizando el percentil 95 del índice de pulsatilidad de la arteria uterina, y considerando una tasa de falsos positivos del 5%, se obtuvo una sensibilidad de 24% para la detección de preeclampsia sola, 13% para CIR, y 69% para CIR con preeclampsia.

En diferentes estudios, el VPP pocas veces superó el 50%¹⁶⁴, sin embargo, la información más útil está relacionada con los valores predictivos negativos (VPN), que oscilan entre el 97 y el 99%¹⁶⁵. Esto significa que, aproximadamente un 98% de las pacientes con un Doppler normal de las arterias uterinas durante el segundo trimestre, no tendrán complicaciones durante la gestación. Coleman y cols¹⁶⁶ informaron que en pacientes con riesgo muy elevado de padecer preeclampsia, sólo el 5% de aquellas que mostraban un resultado normal (índice de resistencia de arterias uterinas menor de 0,58) desarrollaron una complicación severa.

En el 2008, un metanálisis realizado por Cnossen et al¹⁶⁷, concluyeron que el promedio de los índices de pulsatilidad IP superior al p95 en las arterias uterinas con escotadura bilateral en el segundo trimestre aumentan el riesgo de CIR en 9.1 veces, así como el riesgo de hipertensión gestacional en 7.5 veces en la población de bajo riesgo y en 21 veces en poblaciones de alto riesgo. A pesar de los buenos resultados durante el segundo trimestre, los fenómenos a detectar ya están instalados y en consecuencia es poco lo que se puede hacer para prevenir o tratarlos.

Actualmente, se recomienda la evaluación por doppler de las arterias uterinas durante el primer trimestre de embarazo, ya que refleja el grado de invasión trofoblástica. Este resultado puede ser utilizado para el cribado de preeclampsia y CIR al combinarlo con los marcadores bioquímicos del primer trimestre obtenidos en suero materno. Al igual que en el segundo trimestre, la resistencia vascular aumentada se ha relacionado con la aparición de Preeclampsia y CIR, sobretodo con grados severos y aparición temprana de estas enfermedades.

El primer estudio grande sobre este tema fue realizado en el año 2001, en 3195 gestantes con edad gestacional entre 11 y 14 semanas, por Martin et al¹⁶⁸. Por medio de ecografía abdominal obtuvieron una sensibilidad de 27% para la detección de preeclampsia tardía y 50% para la preeclampsia temprana, cuando los valores de IP eran superiores al P95 (2.35) para su población.

En el año 2009, Poon et al¹⁶⁹, en un estudio realizado en 8366 mujeres con edad gestacional entre las 11 y 13 semanas, estimaron que valores del índice de pulsatilidad (IP) en el primer trimestre por encima del percentil 90, tienen una sensibilidad de 47%, 41% y 31% para la detección de preeclampsia temprana, preeclampsia tardía e hipertensión gestacional respectivamente, con un VPN superior a 95% y una tasa de falsos positivos (FP) del 10%. Al añadir los valores de TAM al doppler, la sensibilidad aumentó a 89.2%, 57% y 50% respectivamente. De igual manera, Cortés-Yepes¹⁷⁰ reportó una sensibilidad de 66% y especificidad de 89% para los valores de IP sobre el P90 (2.10) en la detección de preeclampsia severa. Las cifras por encima del percentil 95 (2.40) disminuyen la sensibilidad a 50%, pero aumentan la especificidad a 95% para la detección de la misma. Posteriormente, Cuckle¹⁷¹ reportó una sensibilidad de 67% para la preeclampsia de inicio temprano y 49% para la de inicio tardío, con una tasa de FP del 10%. Al disminuir la tasa de FP a 5%, Plasencia et al¹⁶¹ informaron una sensibilidad del 45.5% para preeclampsia de aparición temprana, con un VPN del 98%.

Si se combinan los valores de Doppler con “marcadores biofísicos” de la historia clínica materna (edad, índice de masa corporal, raza e historia de preeclampsia en embarazos previos), Poon et al reportaron una sensibilidad de 30% para la detección de preeclampsia tardía, 37% para la preeclampsia de inicio temprano, y 20% para hipertensión gestacional; con una tasa de falsos positivos del 5%¹⁷².

Utilizando el índice de resistencia (IR), Melchiorre et al¹⁷³ informaron una sensibilidad de 48,5% y 21,1% para valores sobre el percentil 90 (0.82) en la detección de preeclampsia de inicio temprano y de inicio tardío, respectivamente, con VPN de 99%.

Por otro lado, en cuanto a la detección de CIR; Dugoff et al¹⁷⁴ demostraron que los valores del IR por encima del P90 y P95 tienen una sensibilidad de 16.6% y 33.3%, con una especificidad de 89.8% y 95.1% respectivamente para la detección de este trastorno. De igual manera, Martin et al reportaron una sensibilidad de 12% para la detección de CIR utilizando valores de IP aumentados en el primer trimestre¹⁷⁵.

- **Valores de Referencia.-**

Martin et al¹⁷⁶, en 3195 mujeres, establecieron en 2.35 el P95 para el IP entre las 10 y 14 semanas de gestación para la población del Reino Unido. En cambio, Gomez et al¹⁷⁷ en un estudio realizado en Barcelona en el año 2005, en 1091 mujeres, establecieron en 2.75 el valor del IP entre las 11 y 14 semanas para el mismo percentil.

Pilalis et al¹⁵⁴ informaron en el 2007 que el P95 del IP para la población griega entre las 11 y 14 semanas de embarazo es de 2.52. Asimismo, Cortés-Yepes et al¹⁷⁰ determinaron en el mismo año los P90 y 95 entre las 11 y 14 semanas de gestación para la población colombiana en 2.10 y 2.40 respectivamente. En cambio, para los valores de IR, Melchiorre et al¹⁷³, en un estudio realizado en 3058 gestantes en el año 2008, establecieron los P90 y P95 del IR para la población londinense en 0.82 y 0.85 respectivamente.

Para la población norteamericana, en cambio, Dugoff et al¹⁷⁴ establecieron en 1066 gestantes entre las 10 y 14 semanas de gestación, que los P75, 90 y 95 para el IR eran de 0.70, 0.78 y 0.82.

- **Combinación de doppler y marcadores séricos.-**

La combinación de diferentes marcadores del primer trimestre para el screening de preeclampsia y CIR puede ser de mucha utilidad, ya que incrementan la sensibilidad y

especificidad, sobretodo para detectar casos tempranos (< 34 semanas de gestación). En general, cuanto más marcadores se utilicen, mejor tasa de detección.

Por ejemplo, las tasas de detección para preeclampsia temprana varían entre 55% al 100% dependiendo de los marcadores utilizados. Hasta el momento la mejor tasa de detección (100%) ha sido informada utilizando 5 diferentes marcadores (inhibina-A, PIGF, PAPP-A, doppler de arterias uterinas y características maternas)¹⁴⁶

Recientemente, en un metanálisis realizado por Cuckle¹⁷¹, se determinó que con una tasa de FP de 10%, en gestantes sin factores de riesgo para preeclampsia, la sensibilidad del doppler junto con los valores de PAPP-A y TAM en el primer trimestre fue de 89% para preeclampsia de inicio temprano y 49% para aquella de inicio después de las 34 semanas. De igual manera, la combinación de TAM, Doppler, PAPP-A y PIGF tiene una sensibilidad de 90%, 35% y 20% para la detección de preeclampsia temprana, tardía e hipertensión gestacional respectivamente, con una tasa de FP de 5%¹⁵³.

Markers	FPR 1%	FPR 2%	FPR 5%	FPR 10%
<i>Early onset</i>				
PP13	20%	26%	39%	51%
PIGF	13%	20%	33%	47%
MAP	19%	27%	43%	58%
Doppler PI (lowest)	18%	29%	49%	67%
MAP & PI	45%	57%	74%	86%
PAPP-A, MAP & PI	51%	63%	79%	89%
PP13, PAPP-A, MAP & PI	62%	70%	83%	91%
PIGF, PAPP-A, MAP & PI	65%	75%	88%	95%
<i>Late onset</i>				
PAPP-A, MAP & PI	18%	24%	36%	49%
PP13, PAPP-A, MAP & PI	20%	27%	39%	52%
PIGF, PAPP-A, MAP & PI	20%	27%	40%	53%

Figura 11. Valores de sensibilidad para diferentes marcadores en la detección de trastornos hipertensivos. Tomado de Cuckle H, et al ¹⁷¹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1) Hipótesis:

- La ultrasonografía doppler de arterias uterinas, la tensión arterial media y los marcadores bioquímicos séricos PAPP-A y β hCG, solos o combinados entre sí, predicen el riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo y/o crecimiento intrauterino restringido (CIR).

2) Objetivo general:

- Estudiar la relación entre el doppler de arterias uterinas, la tensión arterial media y los marcadores bioquímicos séricos PAPP-A y β hCG solos y combinados entre sí, con la aparición de hipertensión arterial durante el embarazo y/o crecimiento intrauterino restringido (CIR) del feto.

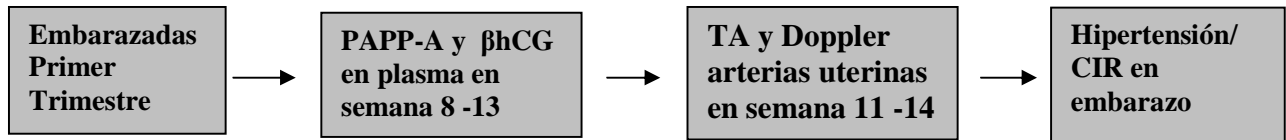
3) Objetivos Específicos:

- Investigar la relación existente entre los índices de pulsatilidad y resistencia de las arterias uterinas determinados por doppler en el primer trimestre de gestación y el desarrollo posterior de enfermedad hipertensiva del embarazo y crecimiento intrauterino restringido.
- Valorar la relación entre los niveles séricos de PAPP-A y β hCG en el primer trimestre del embarazo con la aparición de trastornos hipertensivos gestacionales y crecimiento intrauterino restringido.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de los distintos marcadores en el cribado temprano de la enfermedad hipertensiva del embarazo y del crecimiento intrauterino restringido.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1) Tipo de Estudio

Estudio Analítico Longitudinal Prospectivo de Cohorte.



2) Participantes.-

Mujeres embarazadas en el primer trimestre de gestación.

3) Tamaño de la muestra (n).-

El Cálculo del tamaño muestral se ha realizado con el programa EPIDAT 3.1 en base a las siguientes premisas:

- Diferencia de medias estandarizada: 0,3
- Varianzas desconocidas
- Razón entre muestras: 1
- Nivel de confianza: 95%
- Potencia estadística: 80%
- Contraste de hipótesis: Bilateral

Obteniéndose un tamaño muestral de 175 gestantes. Si a esto añadimos un 10-20% de pérdidas de seguimiento, obtenemos finalmente un tamaño de 193-210 embarazadas.

4) Criterios de inclusión:

- Gestantes en su primer trimestre de gestación
- Edad entre 18 y 40 años.
- Aceptación de inclusión en el estudio
- Edad gestacional entre 11 y 14 semanas (LCR entre 40mm y 80 mm)
- Actividad cardíaca fetal positiva
- Gestación intrauterina

5) Criterios de exclusión:

- Embarazos múltiples (Gemelares, triples, etc).
- Hipertensión arterial crónica
- Diabetes pregestacional (tipo I y tipo II)
- Enfermedades renales crónicas
- Antecedentes de trombofilia
- Hidrops fetal
- Mola hidatiforme
- Embarazo heterotópico
- Malformaciones uterinas (bicorne, unicorne, arcuato, doble, etc)

6) Variables del estudio:

a. **Edad gestacional.**- (n) variable cuantitativa discreta. La edad gestacional se determina a partir del CRL utilizando las tablas de Robinson y Fleming¹⁷⁸ (Anexo 1).

b. **Edad.**- (años) variable cuantitativa discreta.

c. **Grupo Étnico.**- (blanca, otras) variable nominal nominal dicotómica.

- d. Número de Hijos.-** (n) variable cuantitativa discreta.
- e. Tabaquismo.-** variable cualitativa nominal dicotómica. Se divide en las siguientes categorías:
- Si tabaquismo
 - No tabaquismo
- f. Índice de Masa Corporal (IMC).-** variable cuantitativa continua (kg/m^2). El IMC es una medida de asociación entre el peso y la talla de cada individuo, también conocido como índice de Quetelet en honor a su creador. Este índice se utiliza para evaluar el estado nutricional de cada persona y se calcula según la siguiente fórmula: $\text{peso (kg)}/\text{talla}^2(\text{m})$
- g. Antecedentes obstétricos.-** variable cualitativa nominal policotómica. Se divide en las siguientes categorías:
- HTA Gestacional (Si/No);
 - CIR (Si/No);
 - Diabetes Gestacional (Si/No);
 - Abortos (Si/No).
- h. Tensión Arterial Media (TAM).-** variable cuantitativa continua. Medida en mmHg. La Tensión Arterial (TA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias del cuerpo en cada ciclo cardíaco. Esta presión es necesaria para la circulación de la sangre por los vasos sanguíneos y el aporte del oxígeno a todos los órganos. La TA está compuesta por dos valores: a) Tensión arterial sistólica (TAS) que corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole y refleja el efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. b) Tensión arterial diastólica (TAD) que corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole

y depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. La Tensión Arterial Media (TAM) se calcula según la fórmula: $(TAS + 2 TAD)/3$

- i. **β hCG en suero materno (MoM).**- variable cuantitativa continua. Medido en múltiplos de mediana (MoM). El MoM se obtiene dividiendo la cifra sérica obtenida, entre la mediana de la edad gestacional de la población en que se ha realizado la determinación. Así se elimina el efecto de la edad gestacional en los datos recogidos, haciéndolos comparables entre sí. Por definición, el valor central correspondiente a la mediana será de 1.0 MoM, por lo que un valor de 2.0 MoM nos indica que la paciente tiene un valor equivalente al doble de la mediana para esa población.
- j. **PAPP-A en suero materno (MoM).**- variable cuantitativa continua. Medido en MoM.
- k. **Doppler de Arterias Uterinas.**- variable cuantitativa continua.
 - Índice de pulsatilidad (IP) e
 - Índice de resistencia (IR).
- l. **Hipertensión Arterial (HTA) en embarazo actual.**- variable cualitativa nominal dicotómica. Se divide en las siguientes categorías.
 - No HTA
 - Si HTA

Se define la existencia de HTA ante la presencia de una tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o tensión diastólica ≥ 90 mmHg en 2 tomas con por lo menos 6 horas de diferencia. Si ésta se asocia a una proteinuria ≥ 300 mg en orina de 24 horas o ≥ 100 mg/dl ($\geq 2+$) en dos muestras de orina al azar recogidas con 6 horas de diferencia, se denomina preeclampsia.

La preeclampsia grave se define cuando uno de los siguiente parámetros ocurre: 1) TA diastólica ≥ 100 mmHg y/o TA sistólica ≥ 160 mmHg; 2) proteinuria ≥ 2 g en 24 horas 3) cefalea 4) epigastralgia 5) síntomas visuales (escotomas, amaurosis, visión borrosa) 6)

oliguria (≤ 400 ml/día o ≤ 50 ml/kg/hora) 7) creatinina ≥ 1.8 mg/dl 8) elevación transaminasas (AST ≥ 70 mg/dl) 9) plaquetopenia $\leq 100000/\text{mm}^3$ 10) edema agudo de pulmón. El cuadro de HELLP representa una variedad de la preeclampsia grave que cursa con hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y plaquetopenia. La presencia de hemólisis se confirma con: presencia de esquistocitos en el frotis de sangre periférica; aumento de la LDH (≥ 600 UI/L); o aumento de la bilirrubina indirecta (≥ 1.2 mg/dl). La presencia de crisis convulsivas en pacientes con preeclampsia se denomina eclampsia.

m. Restricción de Crecimiento Intrauterino (CIR) en embarazo actual.- variable cualitativa nominal. Se divide en las siguientes categorías:

- No CIR
- CIR

El CIR se define como la condición cuando el feto tiene un peso menor al percentil 10 (P10) para una población a una determinada edad gestacional. En este caso se utilizarán las tablas españolas de pesos neonatales para embarazos únicos (Grupo de Trabajo de Segovia).

7) Aspectos bioéticos

El programa de cribado de cromosomopatías del 1er trimestre de embarazo incluye la determinación consensuada de β -hCG y de PAPP-A en suero materno, por lo que en esta etapa no se contactó con ninguna de las participantes. La extracción de sangre se realizó en el laboratorio del Hospital Universitario Reina Sofía utilizando las medidas generales de asepsia y antisepsia.

Posteriormente, a todas las gestantes que acudieron a la consulta de ecografía del primer trimestre se les informó con detalle acerca de el estudio que estábamos realizando y se obtuvo su consentimiento informado por escrito (Anexo 2) para su participación en el mismo (*según la*

orden del 8 de Julio 2009, publicado en el BOJA n°152 del 6 de agosto). Adicionalmente, se mencionó que este estudio no tendría ningún tipo de costo ni complicación para las participantes.

El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. La información y resultados obtenidos en el mismo se manejarán con absoluta confidencialidad según lo establecido por la ley orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de datos de carácter personal. *(Publicada en el BOE N° 298 del 14 de Diciembre de 1999)*.

8) Materiales y Métodos.-

La confiabilidad de los instrumentos utilizados estuvo garantizada por personal debidamente capacitado que trabaja en este hospital. Los procedimientos aplicados a todas las participantes fueron llevados a cabo en condiciones similares y adecuadas.

- a. Determinación sérica de β hCG y PAPP-A.-** De acuerdo al protocolo de cribado de cromosomopatías, las gestantes fueron derivadas desde atención primaria entre las 8 y las 13 semanas de gestación para la determinación bioquímica de β hCG y PAPP-A en suero. Estas determinaciones fueron realizadas por el personal del laboratorio de técnicas especiales del Hospital Universitario Reina Sofía. Las concentraciones séricas de estas proteínas se determinaron por quimioluminiscencia inmunométrica en un autoanalizador Immulite®-2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA), de acceso aleatorio continuo con capacidad de procesamiento de 200 análisis por hora. Dicho equipo emplea los reactivos y calibradores de la citada casa comercial. Su control de calidad interno (CCI) es llevado a cabo con materiales de control proporcionados por Siemens, considerando inicialmente los rangos de normalidad indicados por esta casa comercial.

Los valores obtenidos de las proteínas medidas en suero, fueron enviados en ficheros desde el sistema de información del laboratorio (SIL) a una aplicación informática de la casa comercial Siemens en entorno web denominada Priscanet®, la cual puede ser

consultada desde cualquier ordenador conectado intranet del hospital, previo código de acceso. Estos valores dependen del peso materno, raza y el hábito de fumar, por lo que estas covariables son requeridas por el programa Priscanet® en el momento de introducir los datos de las pacientes. De este modo los valores MoM obtenidos de cada paciente han sido corregidos según el peso, raza y hábito de fumar de cada una de ellas.

- b. Recolección de información y datos antropométricos.-** Todas las gestantes a quienes se les realizó el cribado bioquímico fueron citadas entre las 11 y 14 semanas de gestación a la consulta de ecografía del primer trimestre localizada en la primera planta de Maternidad del Hospital Universitario Reina Sofía. En esta consulta se realizó una entrevista estructurada (fuente primaria) mediante una historia clínica completa y se recogieron los datos de filiación de las pacientes (nombre, número de historia clínica, domicilio y números de teléfono), antecedentes patológicos personales, hábitos y antecedentes obstétricos de cada una de ellas.

A continuación, se recogieron los datos antropométricos y los valores de TA de las gestantes que acudieron a la consulta. El peso y la talla de cada una de ellas fueron determinados utilizando un tallímetro y una báscula previamente calibrada.

La medición de la tensión arterial de las gestantes se realizó siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association (AHA): con la paciente sentada, su espalda apoyada, sin cruzar las piernas, con el brazo a la altura del corazón y luego de 5 minutos de reposo. Para esto, se utilizó un esfigmomanómetro anerode Precisa® (Riester Professional Diagnostics, Jungingen, Alemania), con un manguito de tamaño adecuado (que cubría el 80% del brazo) y colocado 2-3 cm por encima del pliegue antecubital, identificando previamente la arteria braquial. Se insufló el manguito hasta 30 mmHg por encima de la TAS y desinfló el mismo a una velocidad de 2-4 mmHg /seg, apuntando el primer y el último ruido como los valores correspondientes a TAS y TAD respectivamente¹⁷⁹.

- c. Ecografía Doppler de arterias uterinas.-** A las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio, y previo consentimiento informado, se les realizó una ecografía vaginal con doppler de las arterias uterinas, para lo cual se utilizó un ecógrafo ProSound $\alpha 6$ (Aloka Tokio, Japón), equipado con sonda endovaginal ASU-1012 convexa multifrecuencia de 5.7 MHz. En cuanto a los aspectos técnicos de la obtención de los índices de pulsatilidad y de resistencia, se colocó el transductor paramedial al cérvix, localizando las arterias uterinas a la altura del orificio cervical interno. A continuación, se corrigió el ángulo de insonación y el tamaño de la muestra, asegurándonos que el ángulo de insonación fuera siempre menor a 30° y el tamaño de la muestra el equivalente al ancho de la arteria. Por último, la ampliación de la imagen fue adecuada (3/4 partes de la pantalla) y se obtuvieron 3 o más ondas de igual morfología.

Las mediciones fueron realizadas siempre por el investigador, quien tiene un entrenamiento previo exhaustivo en ecografía doppler y está acreditado por la Sección de Ecografía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SESEGO) con el III nivel de ecografía obstétrico- ginecológica.

- d. Seguimiento de las participantes.-** El protocolo habitual de nuestro hospital para el seguimiento de todas las pacientes embarazadas incluye una cita cada 4 semanas hasta la semana 36, luego cada 2 semanas hasta la semana 40 y semanalmente para los embarazos mayores de 40 semanas de gestación. En todas estas visitas se incluye la toma de la TA.

Adicionalmente, a todas las embarazadas que acudieron al servicio de Urgencias de Maternidad del Hospital Universitario Reina Sofía, independiente del motivo de consulta, se les realiza una toma de la TA. Para efectos de este estudio, en caso de detectarse cifras tensionales mayores de 140/90, todas las pacientes fueron ingresadas para un control adecuado de los valores de la TA, controles de diuresis y un estudio analítico que incluyó proteinuria de 24 horas, hemograma completo, y la determinación en sangre de urea, creatinina, lactatodehidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas (directa e indirecta). Todas estas determinaciones se realizaron en el laboratorio de

análisis clínicos del Hospital Universitario Reina Sofía. Las muestras de sangre y orina fueron extraídas por el personal de enfermería de la planta de hospitalización y se enviaron al laboratorio de inmediato.

La determinación de los parámetros del hemograma requiere una muestra de sangre total anticoagulada con EDTA tripotásico (tubo tapa morada). El conteo de las diferentes poblaciones sanguíneas es automático y se realiza por impedanciometría. El resto de parámetros analíticos son determinados por espectrofotometría de absorción en el mismo laboratorio, utilizando especímenes de sangre que contienen gel de gelosa y un anticoagulante denominado heparina litio (tubo tapa amarilla). La determinación de proteinuria se realiza por turbidimetría en una muestra de orina recogida durante 24 horas.

Todas estas determinaciones se llevaron a cabo en autoanalizadores de las casas comerciales Siemens, Izasa y Horiba ABX. A cada uno de estos equipos se les realiza un control de calidad interno diario con materiales de control proporcionados por la correspondiente casa comercial. Adicionalmente, las casas comerciales realizan un control externo mensual a sus correspondientes equipos para su correcto mantenimiento.

- e. Elaboración de base de datos.-** A partir de la fecha de última regla y utilizando la regla de Naegele (FUR - 3 meses +7 días), se calculó la fecha probable de parto (FPP) de cada una de las participantes del estudio. Una vez cumplida la FPP de todas las participantes del estudio, se determinaron de una manera objetiva las variables del estudio mediante la revisión de historias clínicas de todas ellas. Con esta información y utilizando el programa informático Excel 12.0 (Microsoft Office 2007, Redmond, Washington) se elaboró la base de datos (Anexo 3).

9) Método Estadístico.-

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS 15.0 para Windows. Se realizó el cálculo de media, mediana y desviación standard (DS) para las variables cuantitativas; y cálculo de proporciones (%) e intervalos de confianza (IC) al 95% de seguridad. para las cualitativas.

Mediante la prueba de Shapiro-Wilk se comprobó que las variables cuantitativas no seguían una distribución normal, por lo que se aplicaron pruebas no paramétricas (U de Mann Whitney) para la comparación de medias entre dos grupos. Además, para determinar la correlación entre las variables cuantitativas del estudio se utilizó la tabla de correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman).

La comparación de proporciones se realizó mediante pruebas chi-cuadrado (χ^2) para tablas de contingencia; y en el caso de tablas 2 x 2 se utilizó el estadístico χ^2 con corrección de Yates. Cuando alguna frecuencia esperada fue ≤ 5 se aplicó la prueba exacta de Fisher. En todas las pruebas estadísticas se considerarán valores "significativos" aquéllos cuyo nivel de confianza sea superior al 95%, es decir, un error $\alpha < 0.05$ ($p < 0.05$).

10) Plan de Trabajo.-

Este trabajo se llevó a cabo en el período comprendido entre Septiembre del 2010 hasta Septiembre del 2011. Para su realización, se requirió el apoyo de los facultativos de atención primaria, ginecólogos, médicos residentes (MIR), enfermeras y auxiliares vinculados a las consultas de seguimiento del embarazo y del servicio de Urgencias de Maternidad del HURS. Participaron también facultativos especialistas y personal de enfermería de la consulta de ecografía de primer trimestre de embarazo y de la planta de hospitalización del Hospital Materno del HURS, el personal de laboratorio clínico y de técnicas especiales y la unidad de apoyo metodológico a la investigación del HURS-IMIBIC.

RESULTADOS

1) Descripción Global de la muestra.-

Durante el tiempo del estudio, se recogieron un total de 214 pacientes. Luego de aplicar los criterios de exclusión, se apartaron del estudio un total de 13 mujeres por diferentes motivos, con lo que se incluyeron en el estudio 201 gestantes (93.9%). De éstas, se perdieron durante el seguimiento un total de 9 gestantes. 5 de ellas por causas desconocidas, 3 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) por malformaciones fetales y 1 aborto tardío (Figura12). En definitiva, tuvimos un total de 192 mujeres para el análisis final de los resultados.

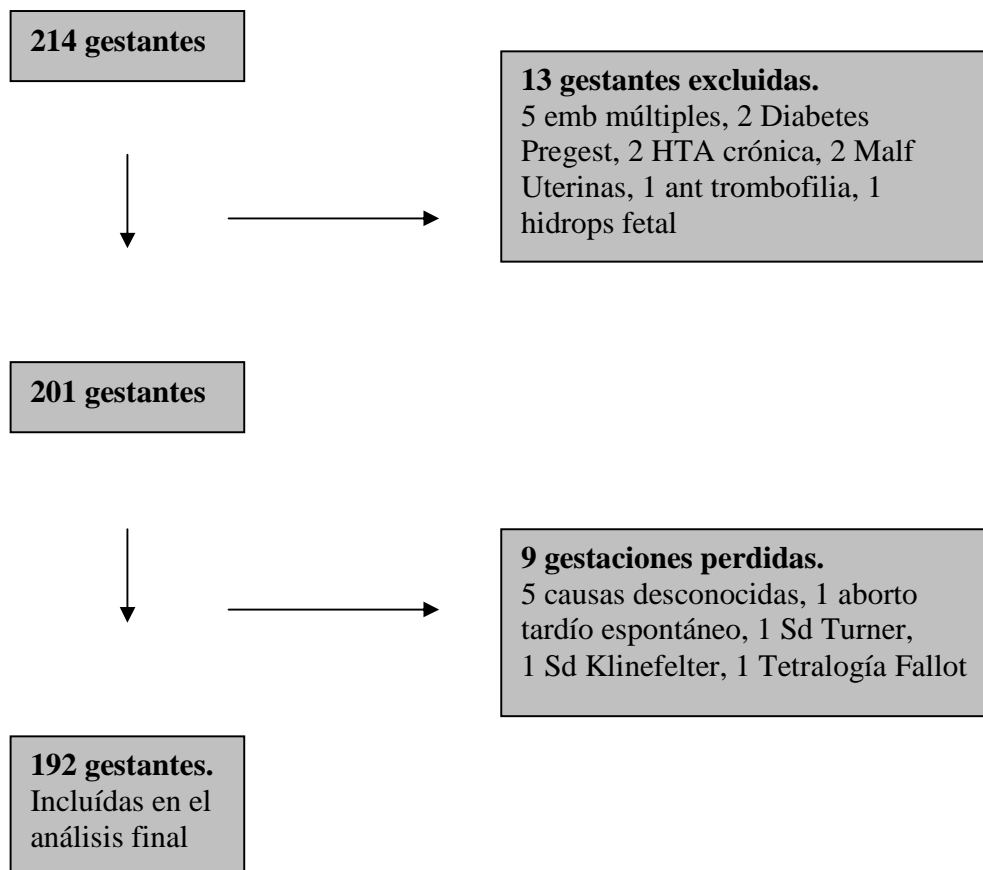


Figura 12. Número total de participantes en el estudio.

El 66.2% (n=133) de las participantes de nuestro estudio tuvieron entre 25 y 34 años, de las cuales la mayor parte (n=79) tenían entre 30 y 34 años. (Figura 13).

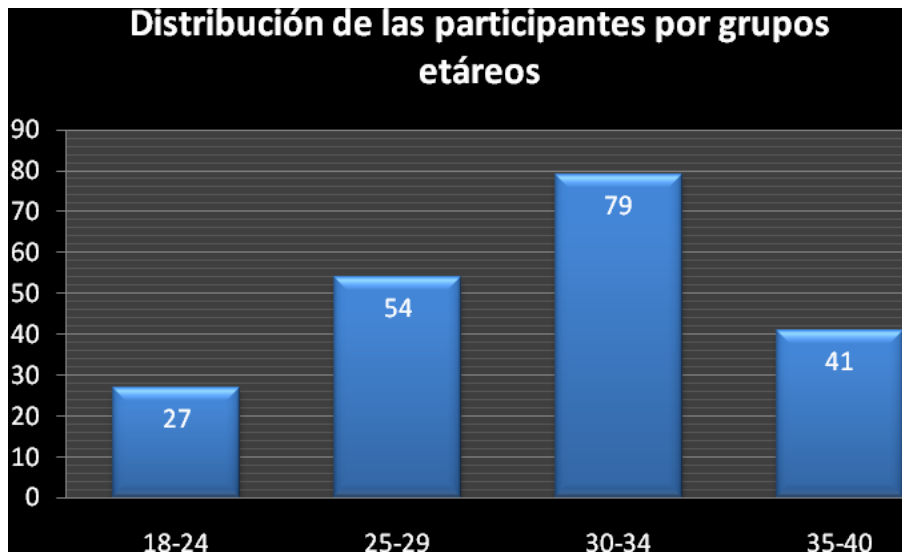


Figura 13. Distribución por grupos etáreos del total de la muestra (n=201)

Además, el 93% (n=187) de las gestantes que participaron en nuestro estudio fueron de raza blanca y 7% (n=14) de otras etnias (Figura 14).

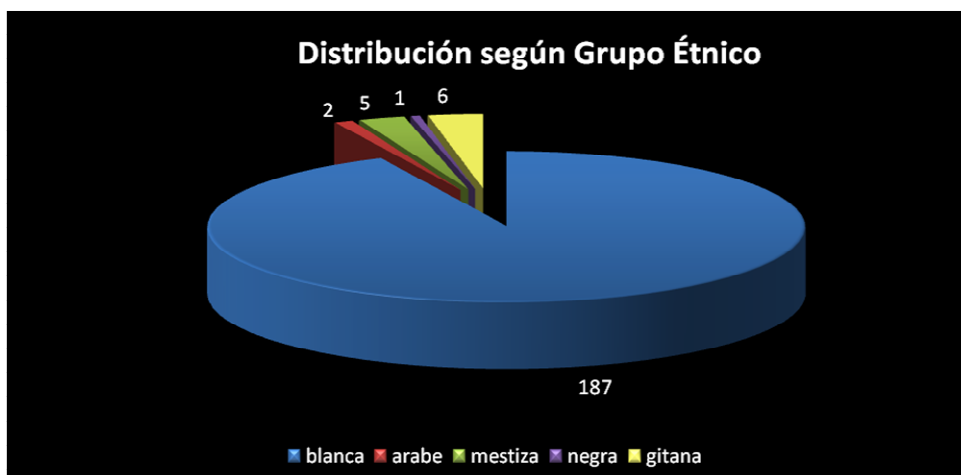


Figura 14. Distribución de las participantes según grupo étnico (n=201).

La mayoría de las participantes de nuestro estudio fueron gestantes de bajo riesgo. Como podemos observar en las siguientes figuras, la mayoría tuvieron un índice de masa corporal (IMC) entre 20 y 25 kg/m² (Figura 4), y cifras de tensión arterial media inferiores a 90 mmHg (Figura 5) y sin antecedentes personales y obstétricos de interés (Tabla II).

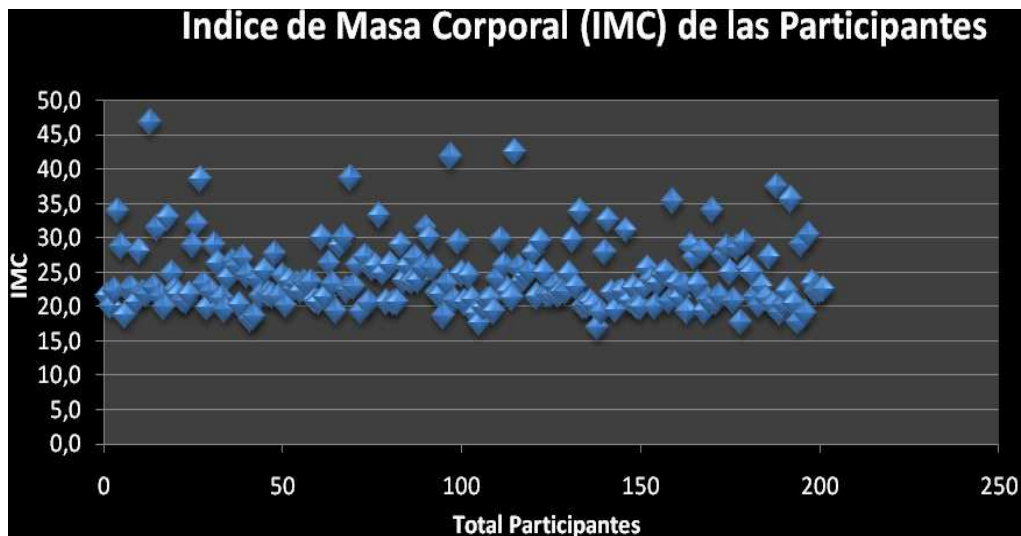


Figura 15. Índice de masa corporal (IMC) del total de participantes (n=201).

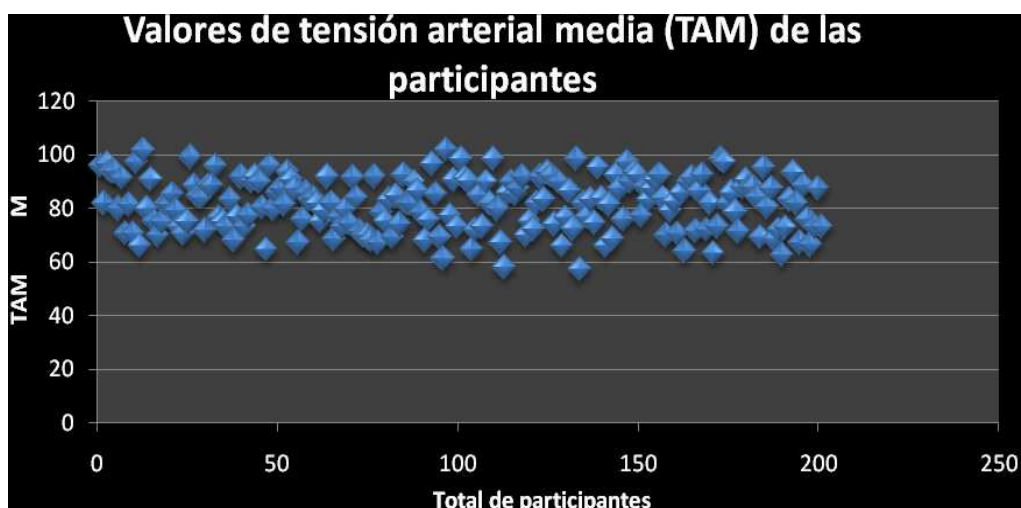


Figura 16. Valores de tensión arterial media (TAM) del total de participantes (n=201)

Tabla II.-Antecedentes personales y obstétricos de las participantes.	
Antecedentes	N (%)
Fumadora	45 (22 %)
Primigesta	91 (45%)
Primípara	106 (53%)
Cesárea	11 (6%)
Abortos	37 (18%)
HTA en embarazo	4 (2%)
CIR	14 (7%)
Diabetes Gestacional	2 (1%)

HTA: Hipertensión Arterial; CIR: crecimiento intrauterino restringido.

En la siguiente tabla podemos observar el análisis descriptivo de las características demográficas (Tabla III) de las participantes.

Tabla III. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes (n=201)					
Variable	Media (DE)	IC 95%	Mediana (RIC)	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	30 (± 5)	18 – 40	30 (± 7)	18	40
Peso (kg)	66.4 (± 12.3)	64 – 68	63 (± 14)	45	126
Talla (m)	1.65 (± 0.05)	1.65 – 1.66	1.65 (± 0.06)	1.50	1.79
IMC (kg/m ²)	24.3 (± 4.9)	23.6 – 24.9	22.9 (± 5.3)	16.9	46.8
TAS (mmHg)	110 (± 12)	108 – 111	110 (± 19)	80	136
TAD (mmHg)	68 (± 10)	66 – 69	68 (± 16)	44	86
TAM (mmHg)	82 (± 10)	80 – 83	82 (± 17)	57	102

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media.

Asimismo, en la siguiente tabla se recogen las características descriptivas de las variables ecográficas (Tabla IV) obtenidas en nuestras pacientes. Cabe resaltar que la media de los valores de índice de pulsatilidad (IP) derechos fueron superiores a sus homólogos del lado izquierdo (media 1.58 vs 1.53). En cambio, los valores medios del índice de resistencia (IR) fueron los mismos para ambas arterias.

Tabla IV. Análisis descriptivo de las variables ecográficas (n=201).					
Variable	Media (DE)	IC 95%	Mediana (RIC)	Valor mínimo	Valor máximo
CRL (mm)	59 (± 8)	59 – 62	58 (± 10)	40	79
IP derecho	1.58 (± 0.48)	1.51 – 1.64	1.46 (± 0.57)	0.75	3.64
IP izquierdo	1.53 (± 0.48)	1.53 – 1.67	1.55 (± 0.61)	0.87	3.52
IP medio	1.58 (± 0.41)	1.53 – 1.65	1.53 (± 0.52)	0.97	3.27
IR derecho	0.72 (± 0.09)	0.71 – 0.73	0.71 (± 0.12)	0.44	1.00
IR izquierdo	0.72 (± 0.09)	0.71 – 0.74	0.72 (± 0.12)	0.51	1.00
IR medio	0.72 (± 0.07)	0.71 – 0.73	0.72 (± 0.11)	0.57	0.97

CRL: longitud cráneo-caudal; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia.

En la tabla V podemos ver el detalle descriptivo de los valores séricos de las proteínas placentarias obtenidas en nuestro estudio. Como ya se explicó antes, los valores MoM no varían con la semana gestacional, mientras que los valores absolutos expresados en ng/ml ó mUI/ml si lo hacen, por lo que los MoM son los indicados para el análisis de los resultados.

Tabla V. Análisis descriptivo de los valores de laboratorio (n=201).

Variable	Media (DE)	IC 95%	Mediana (RIC)	Valor mínimo	Valor máximo
β hCG (ng/ml)	80.7 (\pm 60.2)	72.3 – 89.1	61.4 (\pm 63.2)	9.5	406
β hCG (MoM)	1.20 (\pm 0.90)	1.08 – 1.33	0.96 (\pm 0.76)	0.19	6.62
PAPP-A (mUI/ml)	0.96 (\pm 0.94)	0.83 – 1.10	0.63 (\pm 0.81)	0.07	5.40
PAPP-A (MoM)	0.84 (\pm 0.48)	0.77 – 0.90	0.73 (\pm 0.50)	0.12	3.14

β hCG fracción beta de la gonadotropina coriónica humana. PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo.

Además, para simplificar el estudio y comparación entre las variables de nuestro estudio, se determinaron los diferentes percentiles de las mismas para la población estudiada. Los valores de tensión arterial y los índices de doppler (pulsatilidad y resistencia) resultan ominosos cuando se encuentran aumentados, por lo que se establecieron los percentiles superiores de los mismos (tabla VI). Para los valores séricos de PAPP-A y β hCG, en cambio, son patológicos los valores séricos disminuídos de estas proteínas, por lo que en este caso se calcularon los percentiles inferiores (tabla VII).

Tabla VI. Percentiles superiores de valores de tensión arterial media (TAM), índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR).

Percentiles	TAS	TAD	TAM	IP der	IP izq	IP medio	IR der	IR izq	IR medio
75	119	75	90	1.82	1.83	1.79	0.78	0.78	0.77
90	126	80	94	2.16	2.14	2.18	0.82	0.84	0.82
95	130	82	97	2.64	2.75	2.43	0.87	0.89	0.86
99	136	82	102	3.59	3.36	2.94	1.00	0.99	0.95

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media; IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia.

Tabla VII. Percentiles inferiores de β hCG y PAPP-A				
Percentiles	β hCG ng/ml	β hCG MoM	PAPP-A mUI/ml	PAPP-A MoM
1	14.7	0.30	0.11	0.16
5	23.9	0.41	0.17	0.27
10	29.9	0.49	0.21	0.34
25	40.8	0.63	0.38	0.52

β hCG fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo.

A continuación se presenta la tabla de correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman) para las variables cuantitativas de nuestro estudio (Tabla VIII). En ésta, observamos que la edad tiene una correlación débil con todas las variables obtenidas, siendo ésta estadísticamente significativa en casi todos los casos. El IMC, en cambio, solamente muestra una correlación débil significativa con la TAM. Asimismo, los valores MoM de PAPP-A y β hCG se correlacionaron significativamente con las cifras de IP e IR.

Tabla VIII. Correlaciones no paramétricas (rho Spearman) entre variables cuantitativas y valores (p) de significación estadística.

	Edad	IMC	IP medio	IR medio	TAM	βhCG MoM	PAPP-A MoM
Edad	1.000						
IMC	-0.130 (0.067) [^]	1.000					
IP medio	-0.174 (0.014)*	0.085 (0.232)	1.000				
IR medio	-0.163 (0.021)*	0.078 (0.274)	0.917 (<0.001)**	1.000			
TAM	0.129 (0.069) [^]	0.149 (0.035)*	0.016 (0.824)	0.026 (0.710)	1.000		
βhCG MoM	0.219 (0.002)**	-0.077 (0.280)	-0.228 (0.001)**	-0.231 (0.001)**	0.091 (0.202)	1.000	
PAPP-A MoM	0.207 (0.003)**	-0.080 (0.258)	-0.320 (<0.001)**	-0.300 (<0.001)**	0.033 (0.641)	0.270 (<0.001)**	1.000

[^] tendencia estadística
 * nivel de significancia estadística p ≤ 0.05
 ** nivel de significancia estadística p ≤ 0.01

- Correlación fuerte
- Correlación mediana
- Correlación débil

2) Hipertensión arterial en el embarazo

a. Descripción de los casos.-

Hubo un total de 17 (8.5%) casos de trastornos hipertensivos del embarazo, de los cuales 9 fueron hipertensión gestacional (HTG), 7 casos de preeclampsia leve y 1 caso de preeclampsia severa (Figura 17). No hubo ningún caso de eclampsia y todas las pacientes que presentaron hipertensión durante el embarazo fueron de raza blanca ($p=0.605$).

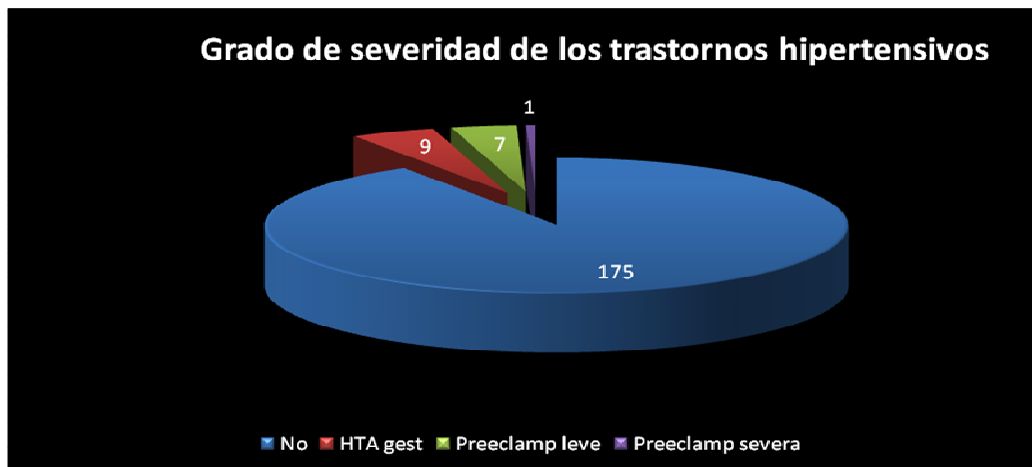


Figura 17. Grado de severidad de los casos de enfermedad hipertensiva.

b. Análisis comparativo bivariante.-

El 22% de las pacientes en el grupo con TA normal eran fumadoras, comparado con un 29% en el grupo con hipertensión arterial. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.547$).

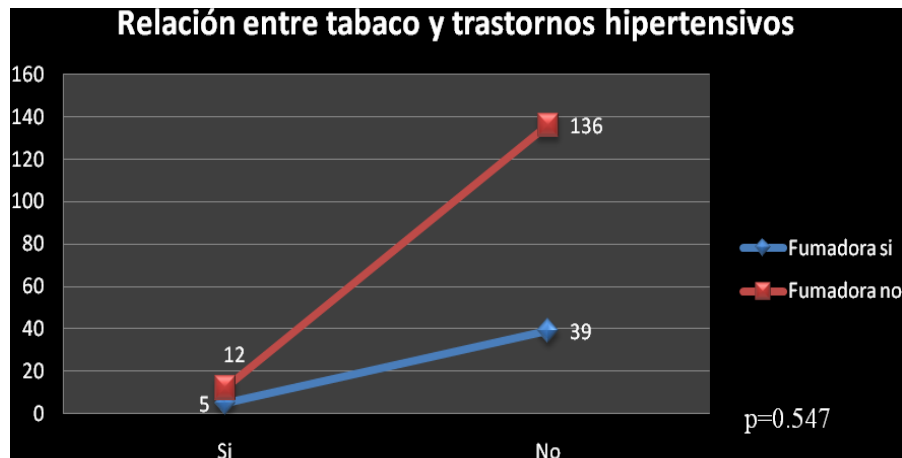


Figura 18. Relación entre tabaco y trastornos hipertensivos del embarazo.

De acuerdo a la paridad, el 70% (n=12) de mujeres en el grupo con hipertensión arterial durante el embarazo fueron primíparas, aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0.193$) frente a las múltiparas.

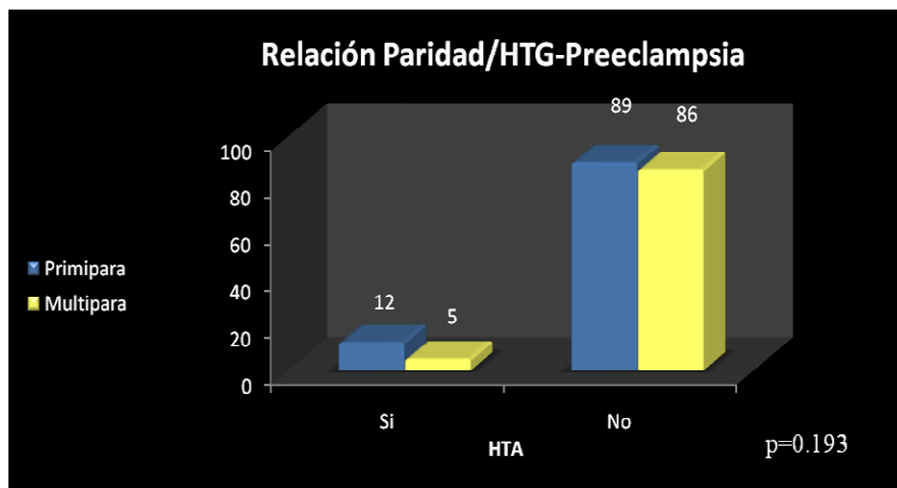


Figura 19. Relación entre paridad e hipertensión arterial durante el embarazo.

Asimismo, entre las pacientes que presentaron HTG y Preeclampsia, hubo un mayor número de mujeres sin antecedentes de abortos (n=12), comparado con las que si tuvieron 1 ó más abortos (n=5). Esta diferencia, sin embargo, no fue significativa ($p=0.328$). Además, solamente un 6% de la mujeres que presentaron hipertensión durante el embarazo

tuvieron antecedentes de HTA ($p=0.312$) en gestaciones previas, y ninguna tuvo antecedentes de cesárea ($p=0.604$), CIR ($p=0.618$) ni Diabetes Gestacional ($p=0.999$).

En la tabla IX se observa el análisis descriptivo de las características demográficas del grupo con tensión arterial normal y del grupo con hipertensión arterial, así como los valores p de la comparación de medias de cada grupo. Es interesante destacar que las gestantes tuvieron una media de peso, IMC y TAM en el primer trimestre de embarazo significativamente superiores a las medias correspondientes en el grupo de gestantes sin esta patología.

Tabla IX. Análisis descriptivo de las características demográficas y comparación de medias del grupo de pacientes con TA normal y del grupo con hipertensión arterial en el embarazo							
Variable	Grupo TA	Media (\pm DE)	IC 95%	Mediana (\pm RIC)	Valor mín	Valor máx	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	30 (\pm 5)	29 – 31	31 (\pm 7)	18	40	0.140
	HTA	29 (\pm 4)	27 – 31	29 (\pm 3)	21	39	
Peso (kg)	TA normal	65 (\pm 12)	64 – 67	63 (\pm 13)	45	126	0.001
	HTA	79 (\pm 17)	70 – 87	74 (\pm 25)	56	113	
Talla (m)	TA normal	1.65(\pm 0.05)	1.65-1.66	1.65 (\pm 0.07)	1.50	1.79	0.190
	HTA	1.66 (\pm 0.03)	1.66–1.68	1.67 (\pm 0.05)	1.63	1.72	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24 (\pm 5)	23.3–24.7	22.6 (\pm 5)	16.9	46.8	0.002
	HTA	28 (\pm 6)	25.1-31.4	27 (\pm 9)	21.1	42.5	
TAS (mmHg)	TA normal	109 (\pm 12)	107–111	110 (\pm 18)	80	136	0.057
	HTA	115 (\pm 11)	109–121	115 (\pm 20)	96	130	
TAD (mmHg)	TA normal	67 (\pm 10)	66 – 69	68 (\pm 15)	44	86	0.059
	HTA	72 (\pm 10)	67 – 77	74 (\pm 18)	55	86	
TAM (mmHg)	TA normal	81 (\pm 10)	80 – 83	82 (\pm 15)	57	102	0.031
	HTA	86 (\pm 9)	82 – 91	90 (\pm 13)	70	97	

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media.

De la misma forma, en la tabla X podemos ver la descripción de las variables ecográficas obtenidas en el grupo con tensión arterial normal (n= 175) y en el grupo con hipertensión arterial durante el embarazo (n=17), así como los valores p de la comparación de medias de ambos grupos. Como se puede apreciar, existe un incremento temprano significativo de los valores de IP e IR medios en las gestantes con HTA. Sin embargo, no encontramos diferencia estadística cuando se comparan las cifras de IR aisladas (izquierda o derecha) entre ambos grupos. Lo mismo ocurrió para la comparación de medias de las cifras del IP derecho.

Tabla X. Análisis descriptivo y comparación de medias de las variables ecográficas del grupo de pacientes con TA normal y del grupo con hipertensión arterial en el embarazo.

Variable	Grupo TA	Media (\pm DE)	IC 95%	Mediana (\pm RIC)	Valor mín	Valor máx	Valor (p)
IP derecho	TA normal	1.55 (\pm 0.47)	1.48 – 1.62	1.44 (\pm 0.48)	0.75	3.64	0.069
	HTA	1.78 (\pm 0.53)	1.50 – 2.05	1.71 (\pm 0.77)	1.00	2.79	
IP izquierdo	TA normal	1.55 (\pm 0.43)	1.49 – 1.61	1.49 (\pm 0.60)	0.87	2.95	0.044
	HTA	1.85 (\pm 0.62)	1.54 – 2.18	1.70 (\pm 0.45)	1.11	3.36	
IP medio	TA normal	1.55 (\pm 0.39)	1.49 – 1.61	1.49 (\pm 0.50)	0.97	3.27	0.015
	HTA	1.82 (\pm 0.46)	1.58 – 2.05	1.83 (\pm 0.90)	1.15	2.63	
IR derecho	TA normal	0.72 (\pm 0.09)	0.70 – 0.73	0.71 (\pm 0.11)	0.44	1.00	0.097
	HTA	0.75 (\pm 0.08)	0.71 – 0.79	0.76 (\pm 0.15)	0.59	0.86	
IR izquierdo	TA normal	0.72 (\pm 0.09)	0.70 – 0.73	0.72 (\pm 0.13)	0.51	1.00	0.171
	HTA	0.75 (\pm 0.09)	0.70 – 0.80	0.75 (\pm 0.11)	0.57	0.94	
IR medio	TA normal	0.72 (\pm 0.07)	0.71 – 0.73	0.71 (\pm 0.11)	0.57	0.97	0.053
	HTA	0.75 (\pm 0.07)	0.71 – 0.79	0.76 (\pm 0.12)	0.64	0.88	

IP: índice de pulsatilidad. IR: índice de resistencia.

Por último, en la tabla XI se recogen las características y los valores p de la comparación de medias entre los valores séricos de las proteínas. Solamente encontramos diferencia

estadísticamente significativa para los valores de PAPP-A expresados en mUI/ml, pero no para los valores de la misma expresados en MoM; por lo que esta diferencia no es real.

Tabla XI. Análisis descriptivo y comparación de medias de las proteínas séricas en el grupo de pacientes con TA normal y en el grupo con hipertensión arterial en el embarazo.

Variable	Grupo TA	Media (\pm DE)	IC 95%	Mediana (\pm RIC)	Valor mín	Valor máx	Valor (p)
β hCG (ng/ml)	TA normal	79.8 (\pm 61.8)	70.5 – 89.0	59.9 (\pm 60.7)	9.5	406	0.288
	HTA	88.5 (\pm 48.8)	63.5 – 113.6	73.5 (\pm 85.4)	26.3	174	
β hCG (MoM)	TA normal	1.19 (\pm 0.93)	1.06 – 1.34	0.95 (\pm 0.75)	0.19	6.61	0.297
	HTA	1.28 (\pm 0.69)	0.93 – 1.64	1.28 (\pm 1.07)	0.353	2.73	
PAPP-A (mUI/ml)	TA normal	1.00 (\pm 0.93)	0.86 – 1.14	0.69 (\pm 0.82)	0.07	4.98	0.032
	HTA	0.53 (\pm 0.31)	0.38 – 0.69	0.49 (\pm 0.31)	0.17	1.30	
PAPP-A (MoM)	TA normal	0.84 (\pm 0.48)	0.77 – 0.92	0.73 (\pm 0.51)	0.15	3.14	0.960
	HTA	0.75 (\pm 0.21)	0.64 – 0.86	0.74 (\pm 0.30)	0.29	1.13	

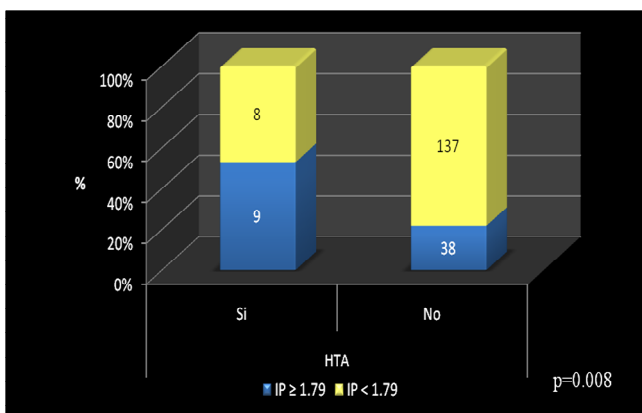
β hCG fracción beta de la gonadotropina coriónica humana. PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo.

c. Análisis comparativo bivalente según la distribución percentilar de la muestra.-

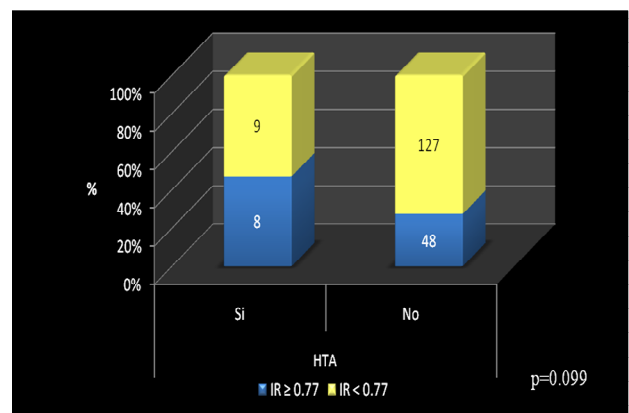
En el análisis comparativo de los percentiles correspondientes al índice de pulsatilidad (IP) con el desarrollo de hipertensión arterial durante el embarazo, el 53% (n=9) tuvieron un IP medio superior o igual al P75 (1.79), y 29% (n=5) tuvieron valores por encima o igual del P90 (2.18); siendo estos resultados estadísticamente significativos ($p=0.008$ y 0.016 respectivamente). Sin embargo, solamente el 12% (n=2) de las hipertensas superaron el P95 (2.43) del IP, con un valor p no significativo igual a 0.184 (Figura 20). Con estos resultados comprobamos la utilidad de este índice para la detección precoz de los trastornos hipertensivos.

En contraste, los resultados para el análisis comparativo entre los percentiles de el índice de resistencia (IR) fueron algo inferiores a los mencionados para el IP. Así, el 47% de las

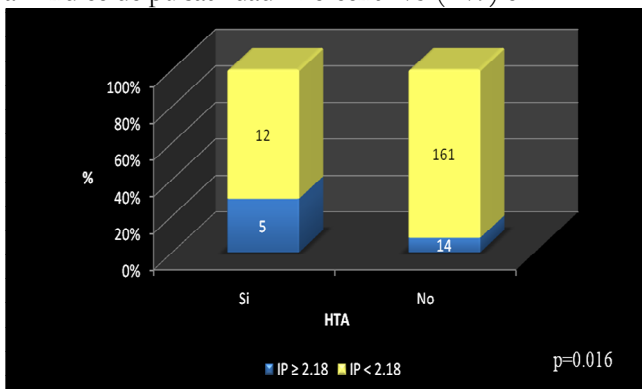
pacientes con hipertensión arterial tuvieron un IR superior o igual al P75, el 18% presentaron valores iguales o sobre el P90 y 6% tuvieron cifras mayores o equivalentes al P95. Al contrario que para el IP, ninguno de los resultados obtenidos para el IR fue estadísticamente significativo (Figura 20). Además, es importante mencionar que el 82% (n=14) de mujeres que padecieron de hipertensión arterial en el embarazo tuvieron cifras de IR inferiores o iguales al P90 (0.82).



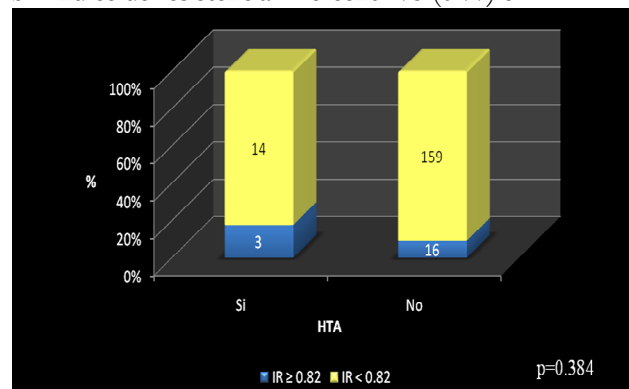
a.- Índice de pulsatilidad - Percentil 75 (1.79) e HTA



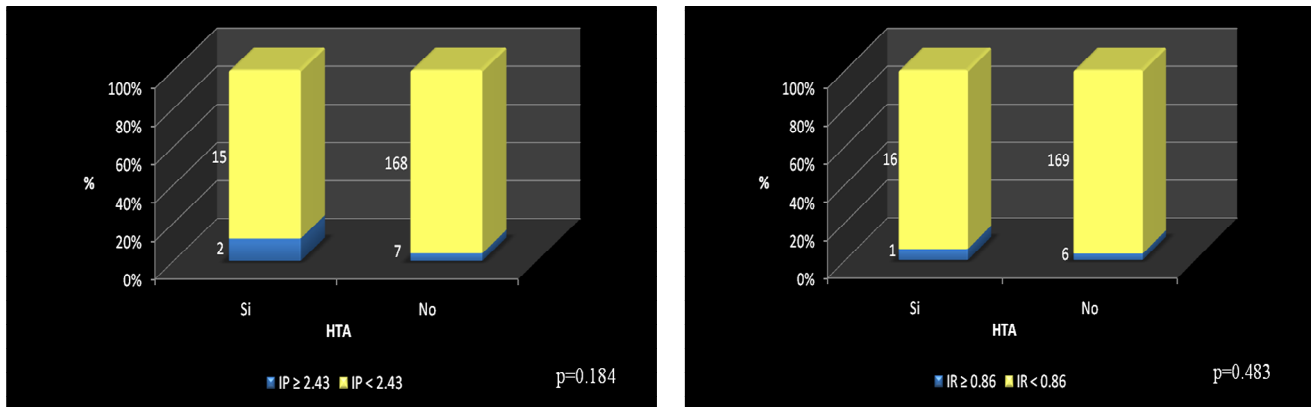
b.- Índice de resistencia.- Percentil 75 (0.77) e HTA



c.- Índice de pulsatilidad – percentil 90 (2.18) e HTA



d.- Índice de resistencia- percentil 90 (0.82) e HTA



e.- Índice de pulsatilidad – percentil 95 (2.43) e HTA

f.- Índice de resistencia- percentil 95 (0.86) e HTA.

Figura 20. Análisis comparativo entre los percentiles superiores del índice de pulsatilidad (IP) e índice de resistencia (IR) con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Asimismo, los valores superiores al percentil 75 de tensión arterial media (TAM) en el primer trimestre de gestación demostraron ser útiles para el cribado de trastorno hipertensivos gestacionales, ya que el 53% (n=9) de las pacientes del grupo con estos trastornos tuvieron una TAM significativamente superiores o iguales al cuartil superior (≥ 90 mmHg) de la muestra (Figura 21).

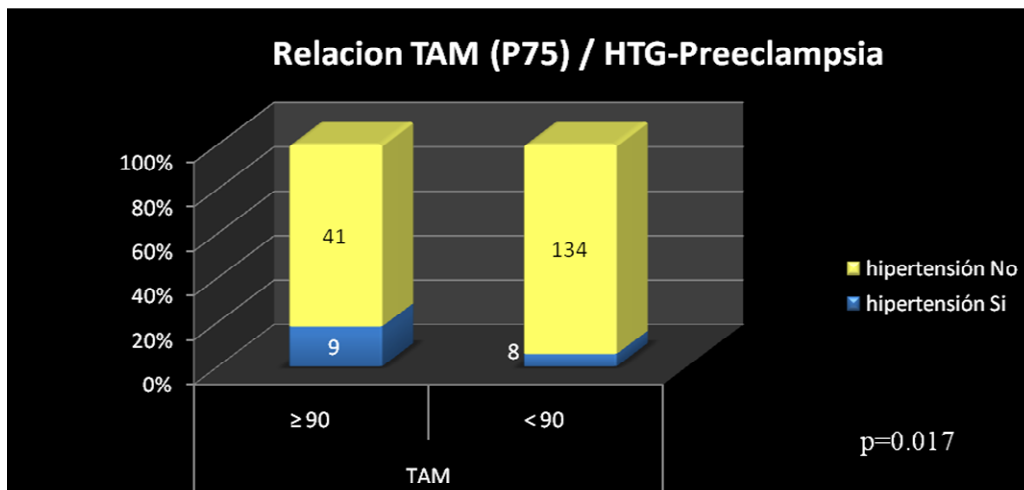


Figura 21. Relación entre TAM (P75) y trastornos hipertensivos del embarazo.

En la siguiente tabla podemos observar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) calculados para los percentiles superiores

de los índices de pulsatilidad y resistencia, así como para los valores de tensión arterial media $TAM \geq 90$ mmHg, en la detección de trastornos hipertensivos del embarazo (tabla XII). En resumen, vemos que el índice de pulsatilidad y la TAM fueron superiores al índice de resistencia en todos los parámetros. Sin embargo, la TAM presentó valores ligeramente menores en cuanto a especificidad, VPP y VPN que el IP, por lo que éste último fue el mejor marcador aislado para la detección precoz de los trastornos hipertensivos del embarazo en nuestro estudio.

En la tabla demás observamos como disminuyen los valores de sensibilidad cuando mayores son los percentiles. En un programa de cribado lo que interesa es tener valores altos de sensibilidad, por lo que en la detección precoz de trastornos hipertensivos recomendamos utilizar el los percentiles 75.

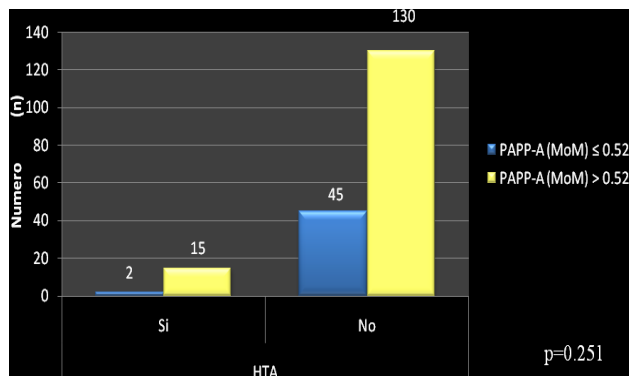
Tabla XII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del IP, IR y TAM para la detección de hipertensión arterial en el embarazo				
Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
IP				
1.79 (P75)	52.9	78.2	19.1	94.4
2.18 (P90)	29.4	91.4	26.3	92.5
2.43 (P95)	11.8	96	22.2	92.4
IR				
0.77 (P75)	47.1	72.6	14.2	93.3
0.82 (P90)	17.6	90.9	15.7	92
0.86 (P95)	5.9	96.6	14.2	91.4
TAM				
90 mmHg (P75)	52.9	76.6	18	94.3

IP: índice de pulsatilidad; **IR:** índice de resistencia; **TAM:** tensión arterial media

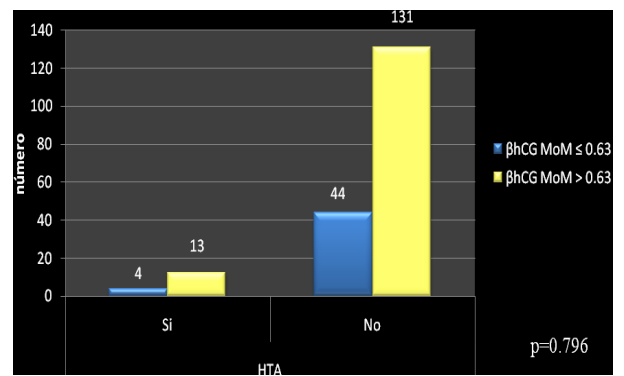
En el análisis comparativo de los percentiles de los valores séricos de PAPP-A y su relación con el desarrollo de hipertensión arterial durante el embarazo, solamente el 12% (n=2) de

las mujeres que tuvieron HTG-Preeclampsia presentaron valores MoM de PAPP-A inferiores o iguales al P25, y 6% (n=1) tuvieron un valor inferior o igual al P10 (Figura 22).

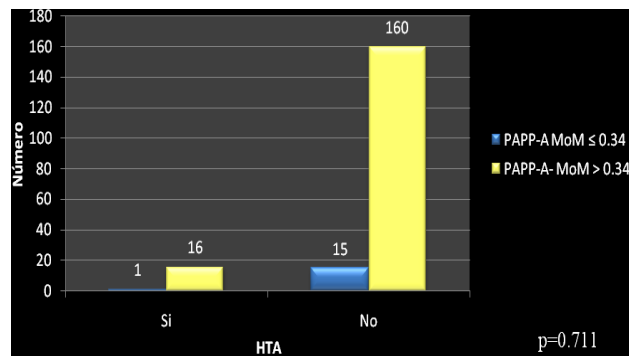
De modo similar, los resultados obtenidos para la β hCG tampoco fueron alentadores. Tan solo 24% de las mujeres en el grupo de hipertensas tuvieron valores inferiores o equivalentes al P25 de esta proteína y apenas 6% (n=1) tuvieron valores por debajo o iguales del P10 (Figura 22). Estos resultados, al igual que los resultados de la PAPP-A, no fueron estadísticamente significativos.



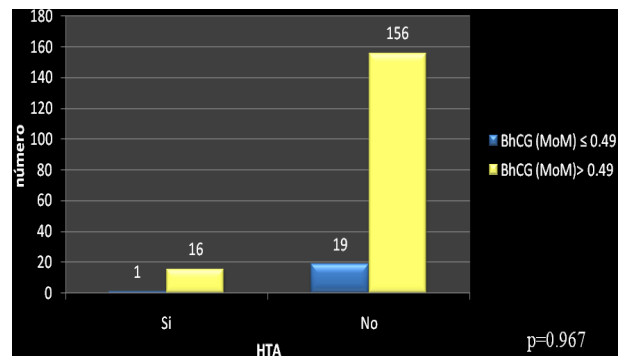
a.- PAPP-A percentil P25 (0.52 MoM) e HTA



b.- β hCG percentil 25 (0.63 MoM) e HTA



c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) e HTA



d.- β hCG percentil 10 (0.49 MoM) e HTA

Figura 22. Análisis comparativo entre los valores MoM de PAPP-A y β hCG con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo.

En la tabla XIII observamos las tasas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) correspondientes a los percentiles inferiores de las proteínas séricas utilizadas para la detección de hipertensión arterial durante el embarazo. A pesar de que se obtuvieron buenos resultados de VPN, los valores de sensibilidad y VPP

para ambas proteínas fueron muy bajos, demostrando su escasa utilidad para la detección temprana de trastornos hipertensivos gestacionales cuando se utilizan como marcadores aislados.

Tabla XIII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los marcadores séricos para la detección de hipertensión arterial en el embarazo

Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
PAPP-A (MoM)				
0.52 (P25)	11.8	74.2	4.3	89.7
0.34 (P10)	5.8	91.4	6.2	90.9
βhCG (MoM)				
0.63 (P25)	23.5	74.9	8.3	91
0.49 (P10)	5.9	89.1	5	90.7

PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; βhCG:fracción beta de la Gonadotropina coriónica humana

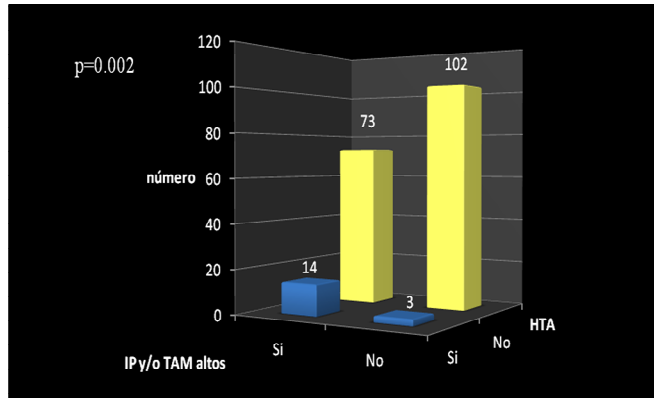
d. Análisis Asociativo

- **Índices de doppler (IP e IR) + tensión arterial media (TAM).-**

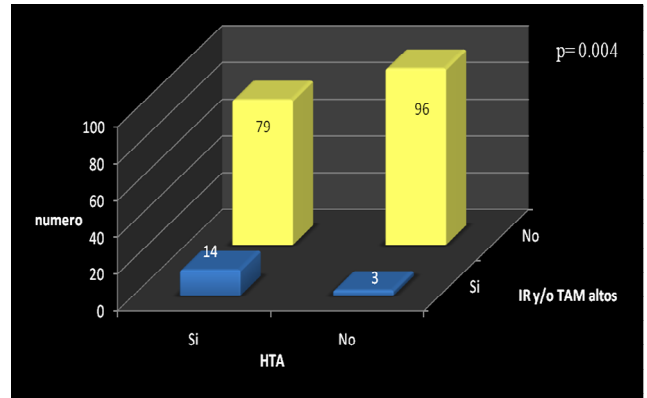
Al asociar los valores los valores de TAM superiores o iguales a 90mmHg con los valores del índice de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR) correspondientes a los diferentes percentiles, obtuvimos cifras estadísticamente significativas en todos los casos (Figura 23). La tasa de detección de enfermedad hipertensiva cuando utilizamos los valores de IP superiores o iguales al P75 de la muestra, fue de 82.4%, con valores de especificidad de 97%. Al utilizar los valores de IP correspondientes a los percentiles 90 y 95, la tasas de detección disminuyeron a 76.5% y 64.7% respectivamente.

De igual manera, al combinar los valores de TAM con el P75 de los valores del IR, obtuvimos la misma tasa de detección que la mencionada para el IP (82.4%), aunque

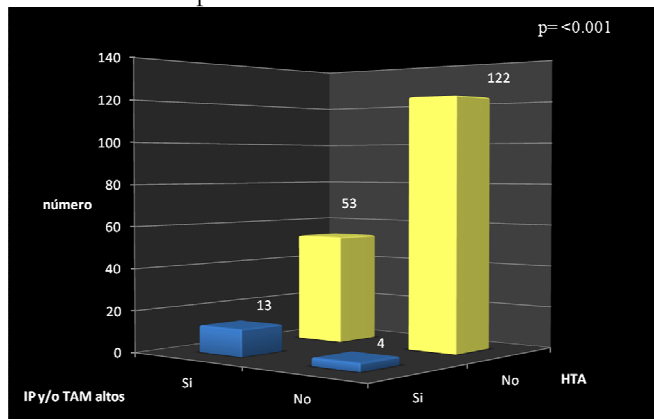
con menor especificidad y VPP que este último. Si utilizamos los valores correspondientes al P90 y P95 del IR, las tasas de detección nuevamente fueron menores que las del IP, detectando el 70.6 y 58.8% de casos, respectivamente.



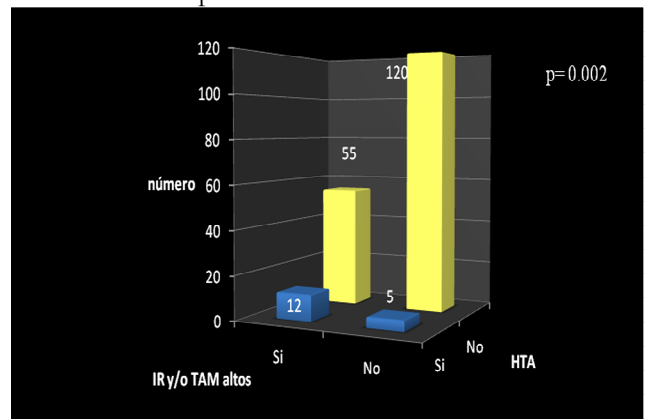
a.- IP percentil 75 (1.79) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo



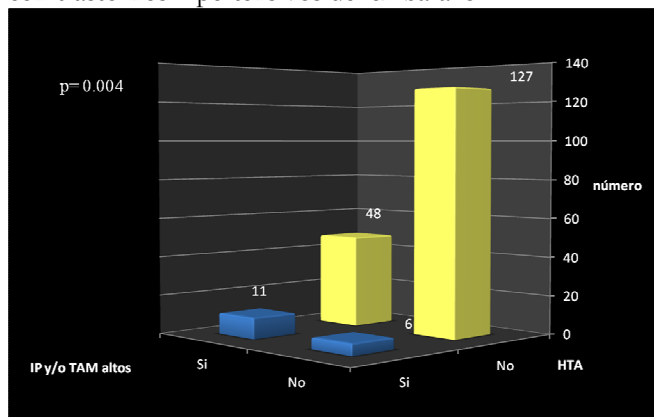
b.- IR percentil 75 (0.77) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo



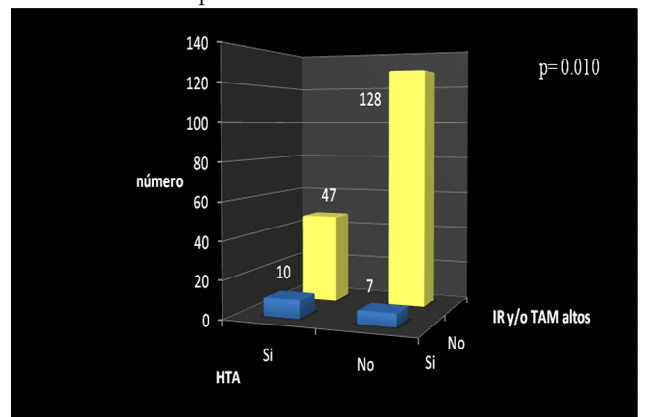
c.- IP percentil 90 (2.18) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo



d.- IR percentil 90 (0.82) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo



e.- IP percentil 95 (2.43) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo



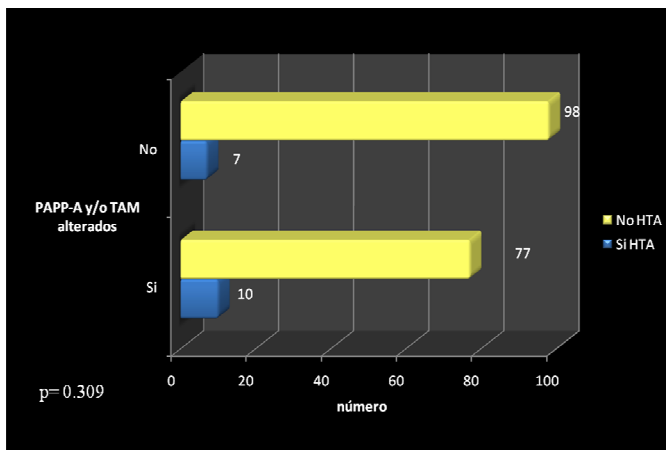
f.- IR percentil 95 (0.86) + TAM percentil 75 (90mmHg) con trastornos hipertensivos del embarazo

Figura 23. Análisis asociativo de los índices de doppler utilizados + tensión arterial media y enfermedad hipertensiva del embarazo

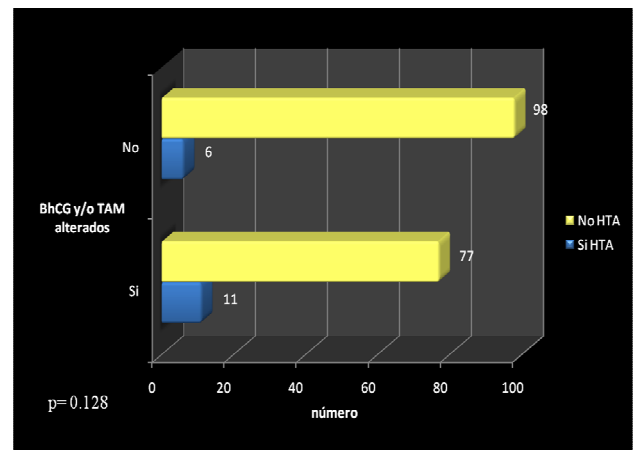
- **Proteínas séricas (PAPP-A y β hCG) + tensión arterial media (TAM).-**

La asociación de las proteínas séricas (PAPP-A y β hCG) con la TAM no tuvieron resultados significativos. La detección de trastornos hipertensivos al asociar los valores de TAM ≥ 90 mmHg con los valores séricos de PAPP-A inferiores o iguales al P25 fue de 58.8%; y al asociar los mismos valores de TAM con el P10 de PAPP-A, el porcentaje de detección se redujo a 52.9% (Figura 24), que fue el mismo resultado que el de la TAM sola, es decir, la PAPP-A en este último caso no aportó ningún beneficio.

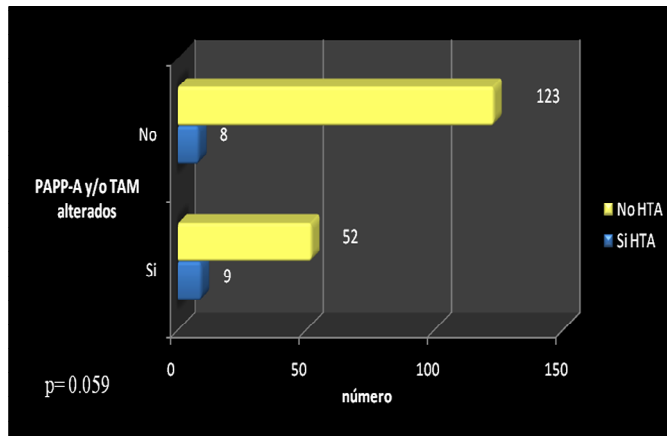
Asimismo, al asociar la TAM con los valores séricos correspondientes al P25 y P10 de β hCG, fuimos capaces de detectar el 64.5% y 52.9% de casos respectivamente (Figura 24). Nuevamente observamos que la asociación con los valores inferiores al P10 de esta proteína no aportaron ningún beneficio a la tasa de detección de la TAM sola.



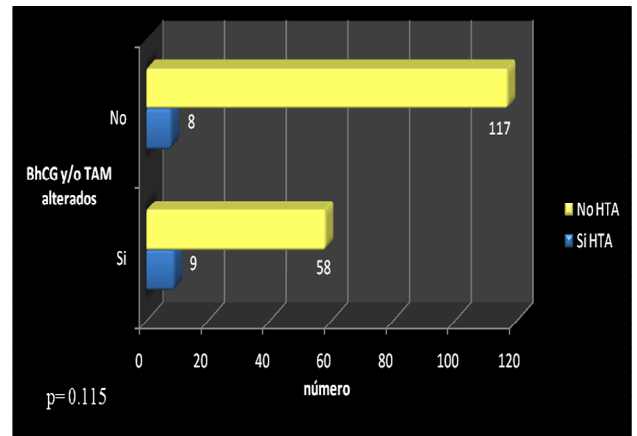
a.- PAPP-A percentil P25 (0.52 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y trastornos hipertensivos del embarazo



b.- β hCG percentil 25 (0.63 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y trastornos hipertensivos del embarazo



c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y trastornos hipertensivos del embarazo



d.- beta-hCG percentil 10 (0.49 MoM) + TAM percentil 75 (90 mmHg) y trastornos hipertensivos del embarazo

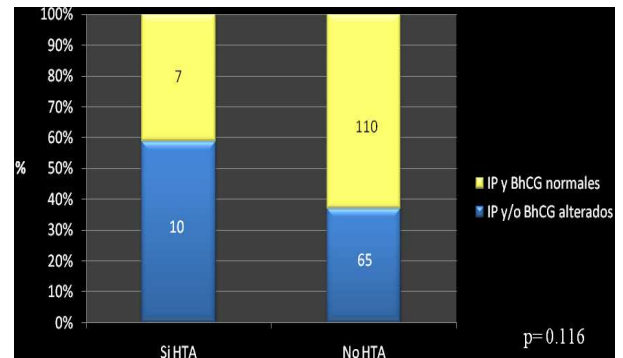
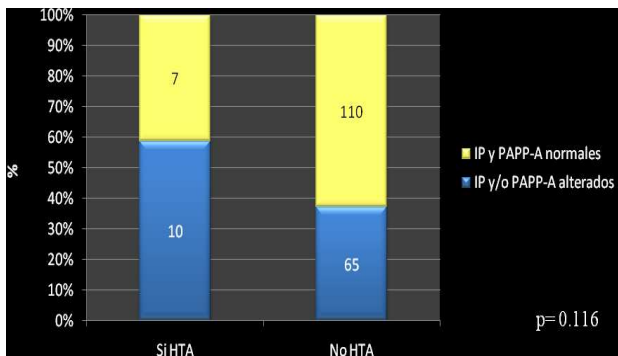
Figura 24. Análisis asociativo entre las proteínas séricas + tensión arterial media (TAM) y enfermedad hipertensiva del embarazo.

- **Proteínas séricas (PAPP-A y beta-hCG) + índice de pulsatilidad (IP).-**

La predicción de los trastornos hipertensivos al asociar los valores correspondientes a los percentiles inferiores (P25 y P10) de la PAPP-A con el percentil 75 del IP fue de 58.8% para ambos casos (Figura 25).

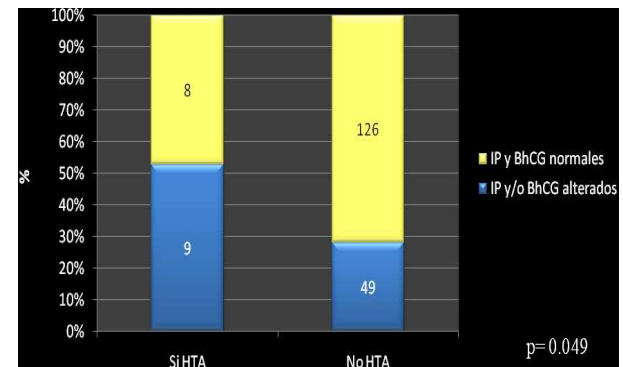
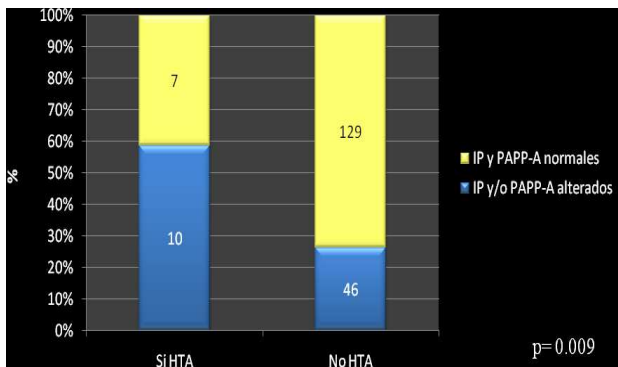
De igual manera, al asociar los valores correspondientes a los percentiles inferiores de la beta-hCG con el percentil 75 del IP, obtuvimos un porcentaje de detección de 58.8% para el P25 y 52.9% para el P10 (Figura 25), siendo este último valor el correspondiente al del IP solo, por lo que podríamos decir que la adición de ésta proteína no aportó ningún beneficio.

Los resultados para la asociación entre los valores inferiores o iguales al P25 de las proteínas séricas (PAPP-A y beta-hCG) con el índice de pulsatilidad no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la asociación entre los valores inferiores o iguales al P10 de PAPP-A y beta-hCG con el IP fueron estadísticamente significativas (p=0.009 y p=0.049 respectivamente).



a.- PAPP-A percentil 25 (0.52 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y trastornos hipertensivos durante la gestación.

b.- beta-hCG percentil 25 (0.63 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y trastornos hipertensivos durante la gestación.



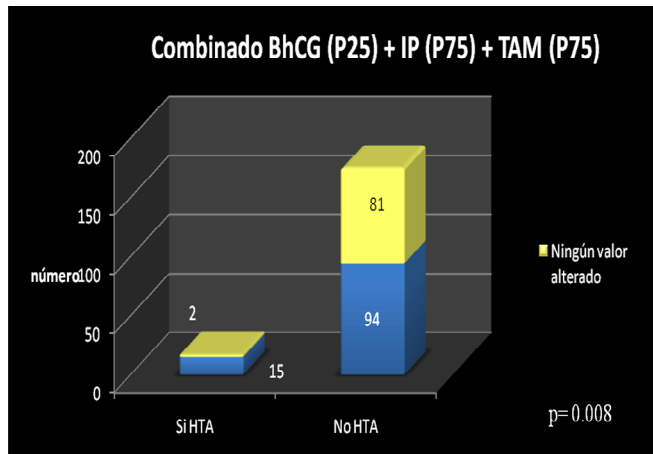
c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y trastornos hipertensivos durante la gestación.

d.- beta-hCG percentil 10 (0.49 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y trastornos hipertensivos durante la gestación.

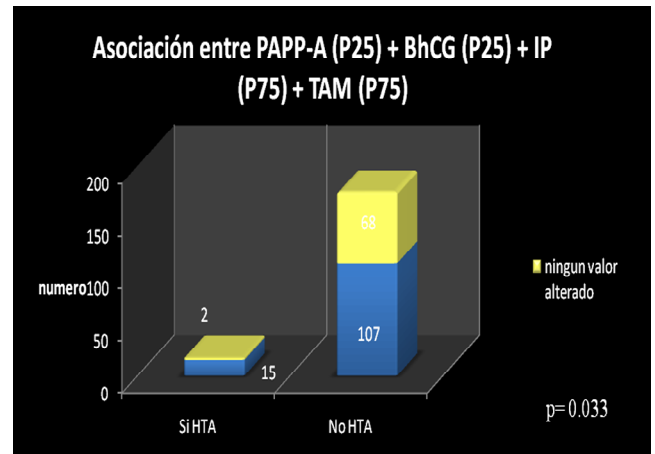
Figura 25. Análisis asociativo entre los valores de proteínas séricas + índice de pulsatilidad con enfermedad hipertensiva del embarazo

- **Proteínas séricas (PAPP-A o beta-hCG) + índice de pulsatilidad (IP) + tensión arterial media (TAM)**

La adición de beta-hCG a la asociación de TAM +IP, aumentó la tasa de detección de trastornos hipertensivos del embarazo hasta un 88.2% (p=0.008). Al añadir los valores de PAPP-A a los resultados del screening combinado de beta-hCG + IP + TAM, no se incrementó el porcentaje de detección de este último, tan solo aumentó la tasa de falsos positivos (Figura 26). A pesar de esto, los resultados de esta asociación fueron estadísticamente significativos (p=0.033).



a.- Asociación entre BhCG (P25)+ IP(P75) + TAM (P75) para la detección de hipertensión en el embarazo



b.- Asociación entre PAPP-A (P25) + BhCG (P25) + IP(P75) + TAM (P75) para la detección de hipertensión en el embarazo

Figura 26. Análisis asociativo entre varios marcadores y enfermedad hipertensiva del embarazo

En la siguiente tabla se observa la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las diferentes asociaciones de variables estudiadas para la detección de enfermedad hipertensiva del embarazo (tabla XIV). Es importante señalar que el VPN calculado para todas las asociaciones de variables fue muy alto, siendo en el peor de los casos igual a 93%. En esta tabla podemos ver que la asociación entre el IP, TAM y BhCG fue la que tuvo mayor sensibilidad (88.2%) para la detección precoz de hipertensión arterial del embarazo, pero con una especificidad inferior al 50% y VPP de 14%. La asociación entre IP y TAM, en cambio, a pesar de tener una sensibilidad ligeramente menor (82.4%) tuvo un valor de especificidad más aceptable (58%) y con un mejor VPP (16%).

Tabla XIV. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de las asociaciones de variables para el cribado de trastornos hipertensivos del embarazo.				
Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
IP + TAM (P75)				
P75	82.4	58.3	16.1	97.1
P90	76.5	69.7	19.7	96.8
P95	64.7	72.6	18.6	95.5
IR + TAM (P75)				
P75	82.4	54.9	15.1	97
P90	70.6	68.6	17.9	96
P95	58.8	73.1	17.5	94.8
PAPP-A + TAM (P75)				
P25	58.8	56	11.5	93.3
P10	52.9	70.3	14.8	93.9
βhCG + TAM (P75)				
P25	64.7	56	12.5	94.2
P10	52.9	66.9	13.4	93.6
PAPP-A + IP (P75)				
P25	58.8	62.8	13.3	94
P10	58.8	73.7	17.9	94.6
βhCG + IP (P75)				
P25	58.8	62.8	13.3	94
P10	52.9	72	15.5	94
PAPP-A (P25) + IP (P75) + TAM (P75)				
	82.4	46.3	13	96.4
βhCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75)				
	88.2	45.7	13.8	96.4
PAPP-A (P25) + βhCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75)				
	88.2	38.9	12.3	97.1

IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; TAM: tensión arterial media; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo; βhCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana.

3) Restricción de Crecimiento Intrauterino (CIR)

a. Descripción de los casos.-

En total, hubo 13 casos de CIR (6.5%). De éstos, hubo 10 casos de CIR leve y 3 casos de CIR severo (Figura 27). Todas las pacientes que padecieron de CIR fueron de raza blanca, aunque este resultado no fue estadísticamente significativo ($p=0.999$).

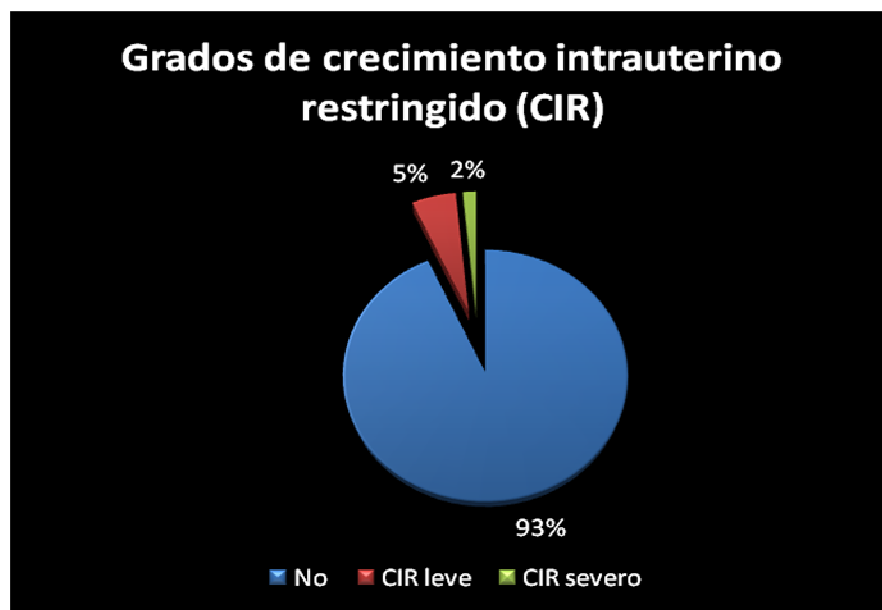


Figura 27. Grados de severidad de los casos de crecimiento intrauterino restringido (CIR)

b. Análisis comparativo bivariante.-

El 10% de las gestantes fumadoras tuvieron CIR, comparado con el 6% de las no fumadoras (Figura 28). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.499$).

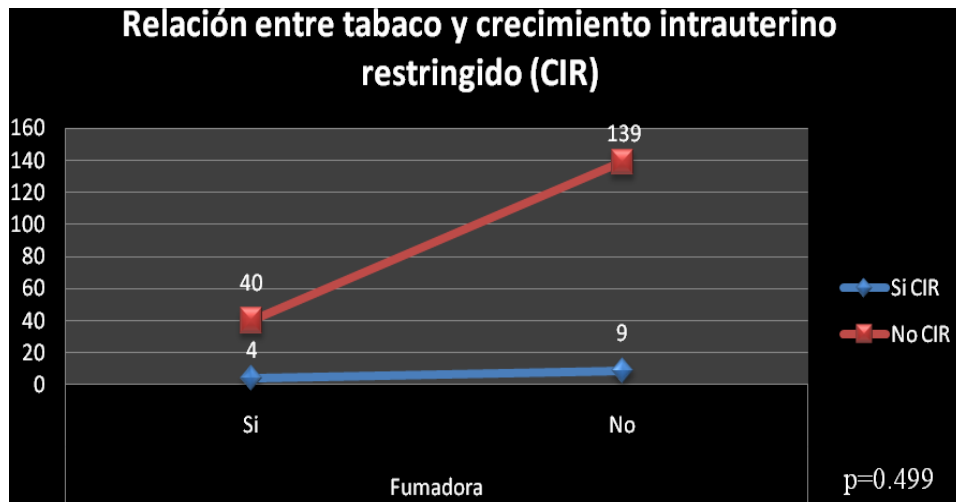


Figura 28. Relación entre tabaco y crecimiento intrauterino restringido (CIR)

En cuanto a la paridad, 10 de las 13 mujeres que tuvieron CIR fueron primíparas, aunque esta diferencia tampoco fue significativa ($p=0.126$) frente a las múltiparas (Figura 29).

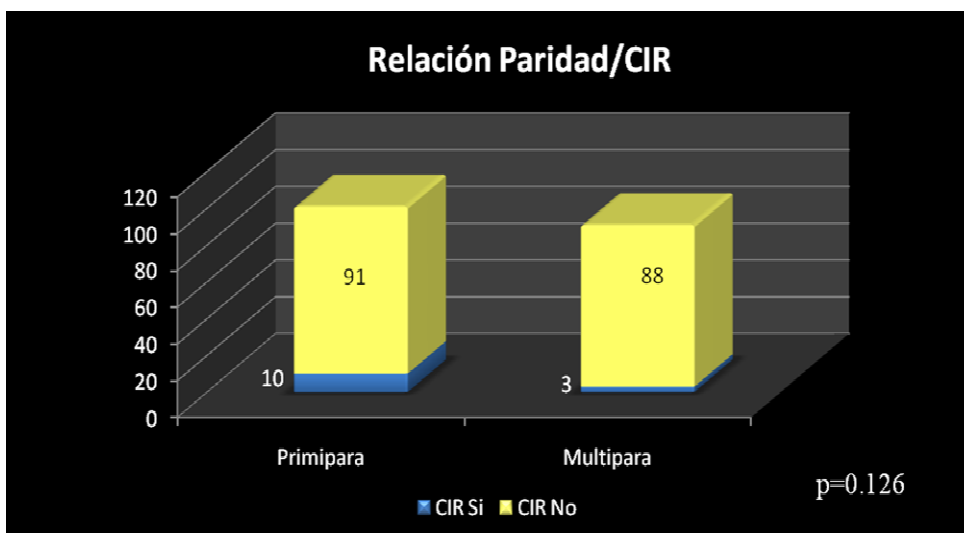


Figura 29. Relación entre paridad y crecimiento intrauterino restringido (CIR)

En el grupo de las pacientes con CIR, el 85% ($n=11$) no tuvieron antecedentes de abortos ($p=0.999$). Tan solo 2 pacientes (15%) de la mujeres que presentaron CIR tuvieron antecedentes de esta patología en gestaciones previas ($p=0.242$) y ninguna de ellas tuvieron antecedentes de HTA ($p=0.999$), cesáreas ($p=0.999$), ni Diabetes Gestacional ($p=0.999$).

A continuación se recoge el análisis descriptivo y la comparación de medias de las características demográficas (tabla XV) de las pacientes con crecimiento fetal normal y de las que tuvieron CIR. No encontramos diferencia significativa en ninguna de ellas.

Tabla XV. Análisis descriptivo de las características demográficas y comparación de medias entre el grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y el grupo con CIR (n=13).							
Variable	Grupo	Media (\pm DE)	IC 95%	Mediana (\pm RIC)	Valor mín	Valor máx	Valor (p)
Edad (años)	Normal	30 (\pm 5)	29 – 31	30 (\pm 7)	18	40	0.883
	CIR	30 (\pm 5)	27 – 33	30 (\pm 8)	20	38	
Peso (kg)	Normal	67 (\pm 13)	65 – 69	64 (\pm 15)	45	126	0.272
	CIR	65 (\pm 16)	55 – 75	57 (\pm 12)	48	102	
Talla (m)	Normal	1.66 (\pm 0.05)	1.65 – 1.66	1.65 (\pm 0.06)	1.50	1.79	0.268
	CIR	1.64 (\pm 0.06)	1.60 – 1.67	1.65 (\pm 0.08)	1.50	1.74	
IMC (kg/m ²)	Normal	24.3 (\pm 4.9)	23.7 – 25.1	22.9 (\pm 5.6)	16.9	46.8	0.693
	CIR	24.2 (\pm 5.2)	25.1 – 31.4	22.3 (\pm 7.0)	21.1	27.4	
TAS (mmHg)	Normal	109 (\pm 12)	108 – 111	110 (\pm 18)	80	136	0.681
	CIR	111 (\pm 14)	103 – 119	110 (\pm 21)	90	136	
TAD (mmHg)	Normal	68 (\pm 10)	66 – 69	68 (\pm 16)	44	86	0.608
	CIR	66 (\pm 9)	61 – 72	66 (\pm 10)	50	84	
TAM (mmHg)	Normal	81 (\pm 10)	80 – 83	82 (\pm 17)	57	102	0.790
	CIR	81 (\pm 10)	75 – 87	83 (\pm 14)	68	99	

IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media.

De igual manera, no hubo diferencia significativa al comparar las cifras de los índices ecográficos obtenidos en el grupo con crecimiento normal y el grupo con CIR (tabla XVI).

Tabla XVI. Análisis descriptivo y comparación de medias de las variables ecográficas del grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y del grupo con CIR. (n=13).

Variable	Grupo	Media (\pm DE)	IC 95%	Mediana (\pm RIC)	Valor mín	Valor máx	Valor (p)
IP derecho	Normal	1.56 (\pm 0.48)	1.49 – 1.63	1.44 (\pm 0.54)	0.75	3.64	0.148
	CIR	1.70 (\pm 0.42)	1.45 – 1.96	1.65 (\pm 0.64)	1.14	2.64	
IP izquierdo	Normal	1.57 (\pm 0.43)	1.50 – 1.63	1.52 (\pm 0.59)	0.87	2.97	0.807
	CIR	1.71 (\pm 0.72)	1.28 – 2.15	1.52 (\pm 0.88)	0.87	3.36	
IP medio	Normal	1.57 (\pm 0.40)	1.51 – 1.63	1.49 (\pm 0.50)	0.97	3.27	0.245
	CIR	1.71 (\pm 0.47)	1.43 – 1.99	1.63 (\pm 0.85)	1.01	2.43	
IR derecho	Normal	0.72 (\pm 0.09)	0.70 – 0.73	0.71 (\pm 0.11)	0.44	1.00	0.102
	CIR	0.72 (\pm 0.09)	0.71 – 0.80	0.72 (\pm 0.13)	0.63	0.91	
IR izquierdo	Normal	0.72 (\pm 0.09)	0.70 – 0.73	0.72 (\pm 0.13)	0.55	1.00	0.923
	CIR	0.73 (\pm 0.11)	0.66 – 0.79	0.71 (\pm 0.14)	0.51	0.94	
IR medio	Normal	0.72 (\pm 0.07)	0.71 – 0.73	0.72 (\pm 0.11)	0.57	0.97	0.226
	CIR	0.74 (\pm 0.08)	0.69 – 0.79	0.74 (\pm 0.11)	0.57	0.87	

IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia.

Tampoco fueron estadísticamente significativas las diferencias de los valores séricos de β hCG y PAPP-A obtenidas en ambos grupos (tabla XVII).

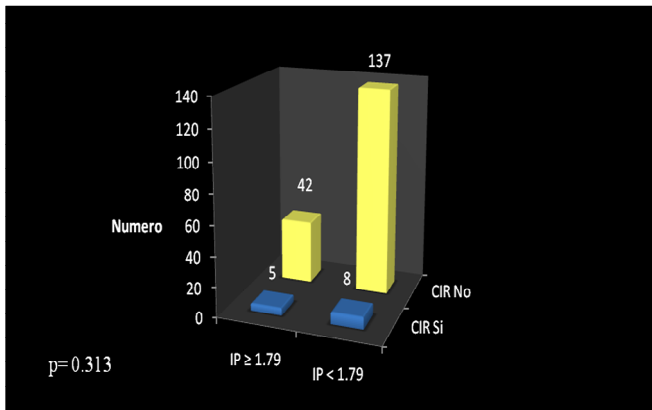
Tabla XVII. Análisis descriptivo y comparación de medias de los valores de proteínas séricas en el grupo de pacientes con crecimiento fetal normal (n=179) y en el grupo con CIR. (n=13).

Variable	Grupo	Media (±DE)	IC 95%	Mediana (±RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
βhCG (ng/ml)	Crecimiento normal	79.4 (±56.8)	71.0 – 87.8	62.3 (±61.7)	9.5	406	0.473
	CIR	96.2 (±101.2)	34.8 – 157.6	50.4 (±91.2)	16.0	322.0	
βhCG (MoM)	Crecimiento normal	1.19 (±0.87)	1.06 – 1.32	0.96 (±0.73)	0.19	6.61	0.516
	CIR	1.38 (±1.41)	0.52 – 2.23	0.61 (±1.29)	0.31	5.16	
PAPP-A (mUI/ml)	Crecimiento normal	0.97 (±0.91)	0.84 – 1.10	0.65 (±0.80)	0.07	4.98	0.431
	CIR	0.79 (±0.72)	0.36 – 1.23	0.49 (±0.55)	0.25	2.66	
PAPP-A (MoM)	Crecimiento normal	0.84 (±0.59)	0.77 – 0.91	0.74 (±0.48)	0.16	3.14	0.547
	CIR	0.83 (±0.59)	0.48 – 1.19	0.67 (±1.11)	0.20	1.90	

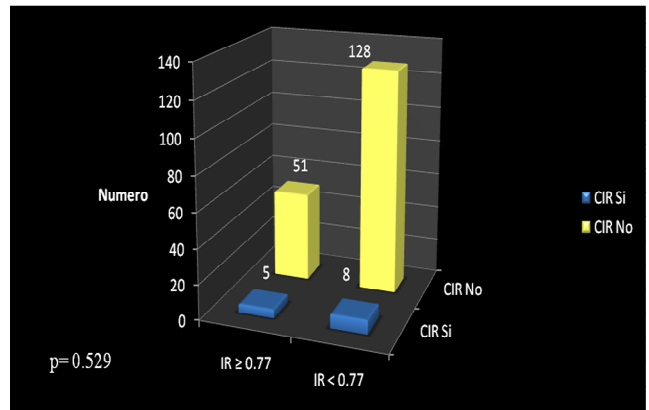
βhCG fracción beta de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo.

c. Análisis comparativo bivariante según la distribución percentilar de la muestra.-

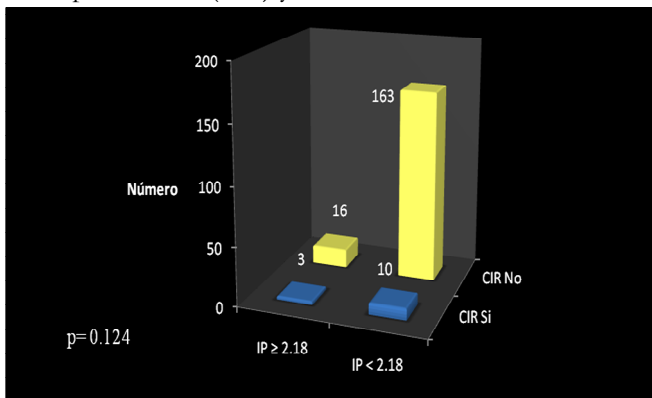
En el análisis comparativo de los percentiles de el índice de pulsatilidad (IP) y del índice de resistencia (IR) con el desarrollo crecimiento intrauterino restringido, los resultados fueron los mismos para los dos índices. Así, para ambos casos el 39% (n=5) de pacientes en el grupo con CIR tuvieron una cifra superior o igual al P75, 23% (n=3) presentaron valores por encima o iguales al P90; y 8% (n=1) superaron el P95. Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo (Figura 30).



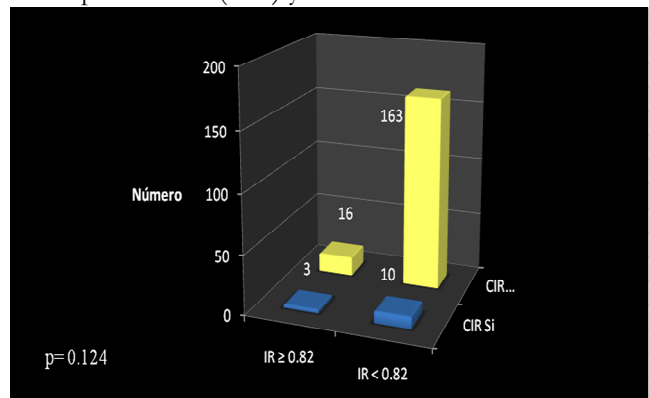
a.- IP percentil 75 (1.79) y desarrollo de CIR.



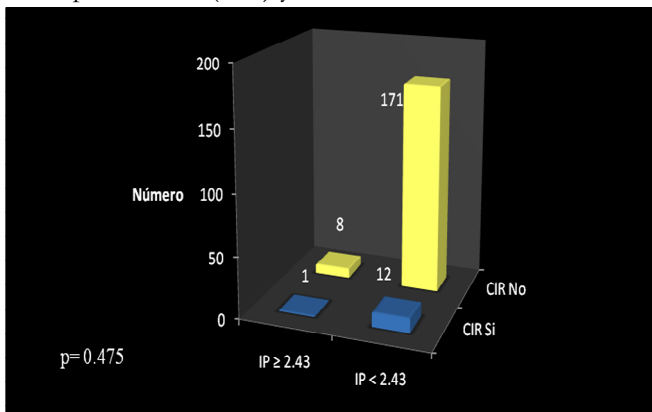
b.- IR percentil 75 (0.77) y desarrollo de CIR.



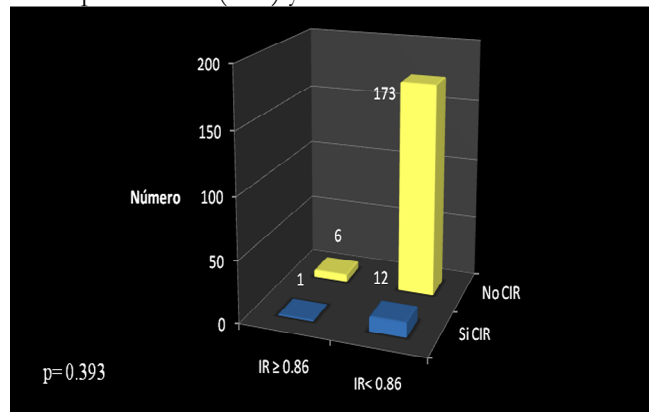
c.- IP percentil 90 (2.18) y desarrollo de CIR.



d.- IR percentil 90 (0.82) y desarrollo de CIR.



e.- IP percentil 95 (2.43) y desarrollo de CIR



f.- IR percentil 95 (0.86) y desarrollo de CIR.

Figura 30. Análisis comparativo entre los índices de doppler utilizados (IP e IR) con crecimiento intrauterino restringido (CIR)

Asimismo, los valores de tensión arterial media (TAM) superiores o iguales al P75 de la muestra no fueron útiles para el cribado precoz del crecimiento intrauterino restringido (Figura 31) ya que solamente el 4% de las mujeres que presentaron este trastorno tuvieron una TAM superior o igual a este percentil (90mmHg).

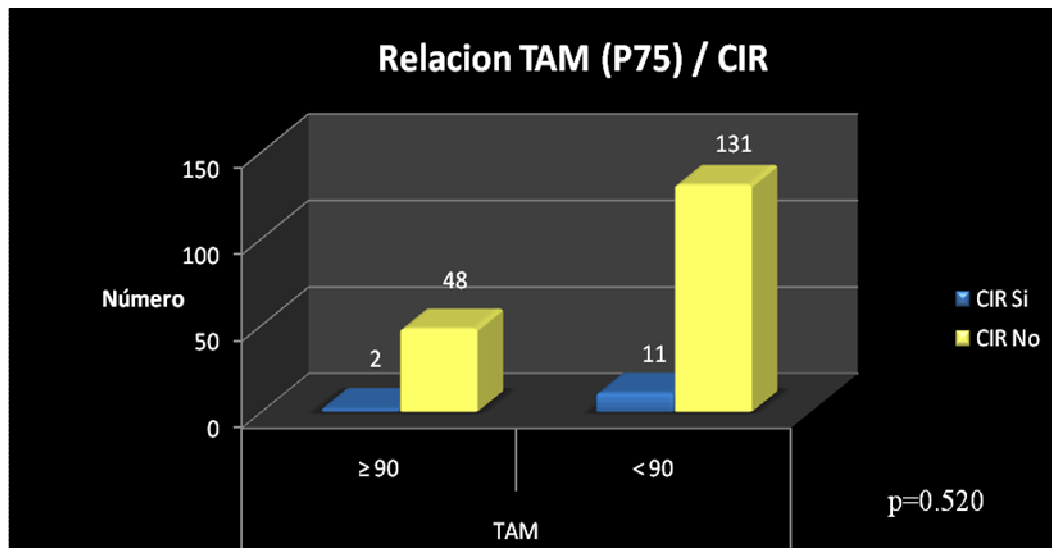


Figura 31. Relación entre TAM (P75) y crecimiento intrauterino restringido (CIR).

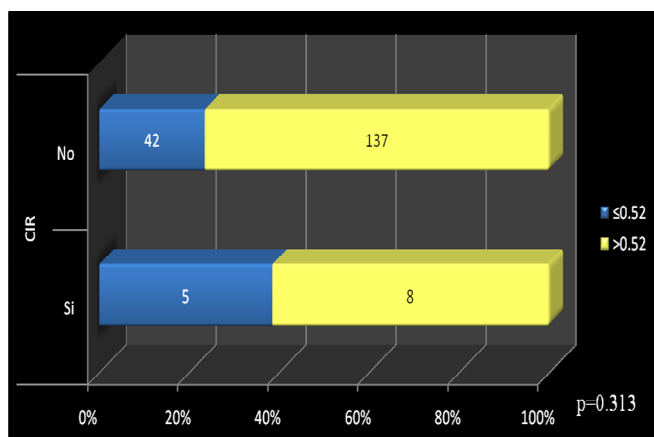
En la siguiente tabla podemos observar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de los percentiles superiores de los índices de pulsatilidad y resistencia, así como para los valores de TAM ≥ 90 mmHg, para la detección de crecimiento intrauterino restringido (tabla XIII). Aunque obtuvimos valores de sensibilidad y VPP bajos, las tasas de VPN fueron superiores a 90% para todos los marcadores. Además, la especificidad calculada para los percentiles 90 y 95 de los índices ecográficos fue bastante aceptable para el cribado precoz de CIR.

Tabla XVIII. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los índices de doppler y de la TAM para la detección de crecimiento intrauterino restringido				
Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
IP				
1.79 (P75)	38.5	76.5	10.6	94.5
2.18 (P90)	23.1	91.1	15.8	94.2
2.43 (P95)	7.7	95.5	11.1	93.4
IR				
0.77 (P75)	38.5	71.5	8.9	94.1
0.82 (P90)	23.1	91.1	15.8	94.2
0.86 (P95)	7.7	96.6	14.3	93.5
TAM				
90 mmHg (P75)	15.4	73.2	4	92.3

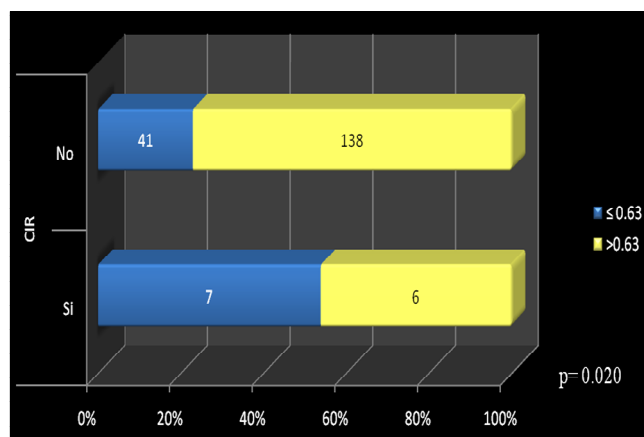
IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; TAM: tensión arterial media

En el análisis comparativo percentilar de los valores séricos de PAPP-A y su relación con el desarrollo de CIR, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos. El 38% (n=5) de casos con esta patología tuvieron valores séricos de PAPP-A inferiores o iguales al P25 y 23% (n=3) tuvieron valores iguales o por debajo del P10 (Figura 32).

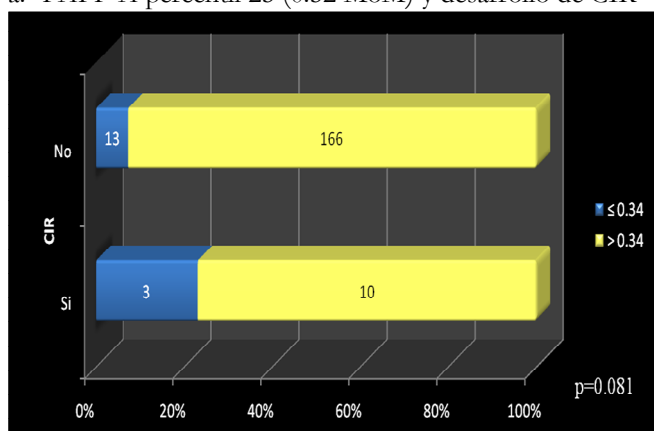
En el caso de los valores de β hCG (Figura 32), el 54% (n=7) de las pacientes en el grupo de CIR presentaron valores de esta proteína equivalentes o por debajo del P25 de la muestra, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0.020$). Sin embargo, solamente el 15% (n=2) de los casos de CIR tuvieron valores inferiores o iguales al P10 de la muestra ($p=0.630$).



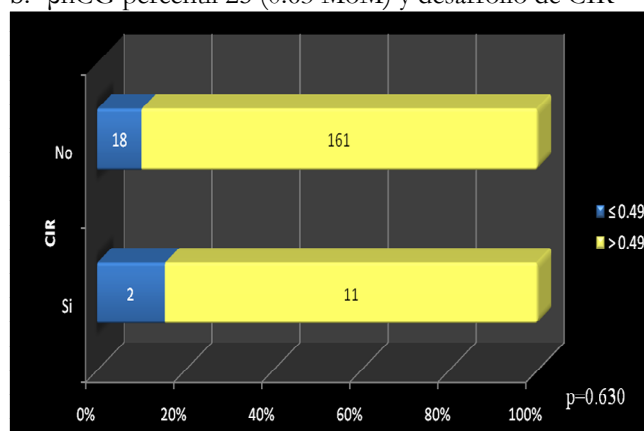
a.- PAPP-A percentil 25 (0.52 MoM) y desarrollo de CIR



b.- β hCG percentil 25 (0.63 MoM) y desarrollo de CIR



c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) y desarrollo de CIR



d.- β hCG percentil 10 (0.49 MoM) y desarrollo de CIR

Figura 32. Análisis comparativo entre los valores MoM de PAPP-A y β hCG con crecimiento intrauterino restringido (CIR).

En la tabla XIX se observan las tasas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) correspondientes a los percentiles inferiores de las proteínas séricas determinadas, para la detección de crecimiento intrauterino restringido. Aunque los valores de sensibilidad y VPP calculados no fueron alentadores, observamos que los valores séricos de ambas proteínas por debajo del P10 tuvieron una valores de especificidad cercanos a 90%; y, al igual que con las variables ecográficas, nuevamente obtuvimos altas tasas de VPN en todos los casos.

Tabla XIX. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de los marcadores séricos para la detección de CIR				
Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
PAPP-A (MoM)				
0.52 (P25)	38.5	76.5	10.6	94.5
0.34 (P10)	23.1	92.7	18.7	94.3
βhCG (MoM)				
0.63 (P25)	53.8	77.1	14.6	95.8
0.49 (P10)	15.4	89.9	10	93.6

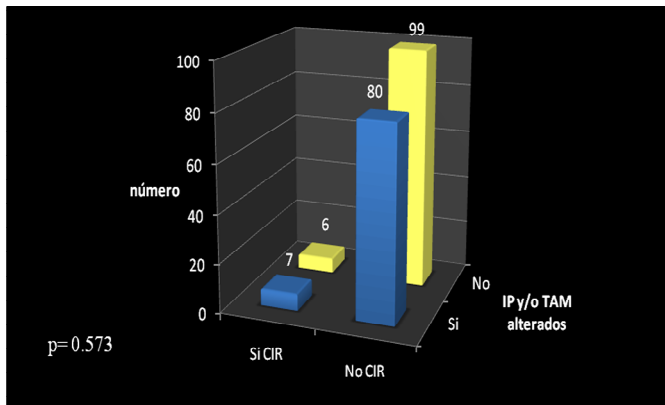
PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; β hCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana.

d. Análisis Asociativo.-

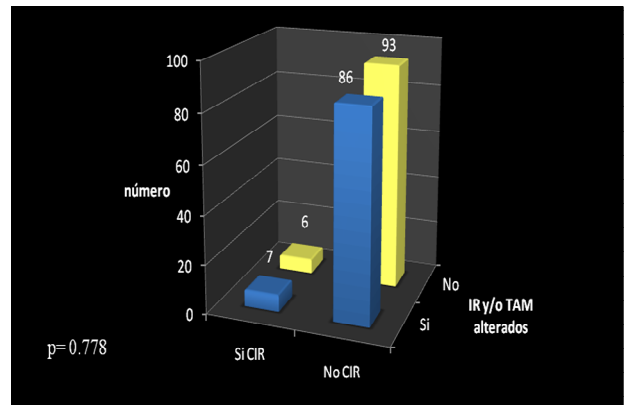
- **Índices de doppler (IP e IR) + tensión arterial media (TAM).-**

Al asociar los valores los valores de TAM superiores o iguales a 90mmHg con los valores del índice de pulsatilidad y resistencia correspondientes a los diferentes percentiles, no obtuvimos resultados estadísticamente significativos (Figura 33).

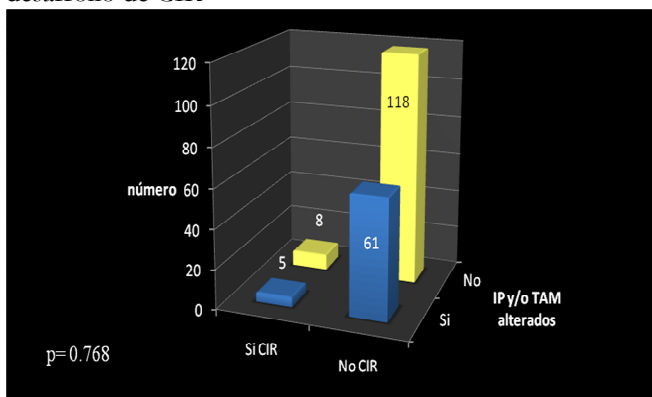
La tasa de detección de CIR cuando utilizamos los valores de IP superiores o iguales al P75, P90 y P95 de la muestra, fue de 58.8%, 38.5% y 23.1% respectivamente. Al utilizar los mismos percentiles del IR, los porcentajes de detección fueron exactamente iguales.



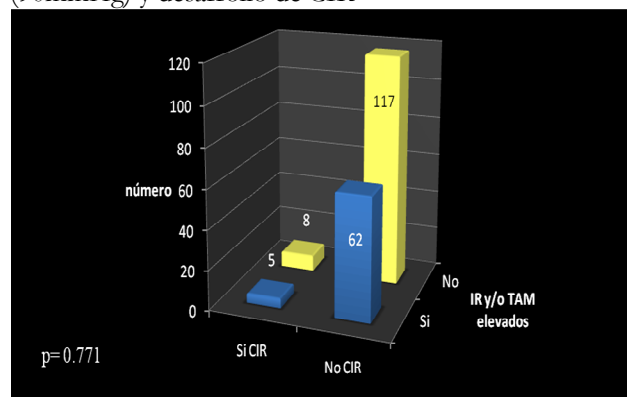
a.- IP percentil 75 (1.79) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR



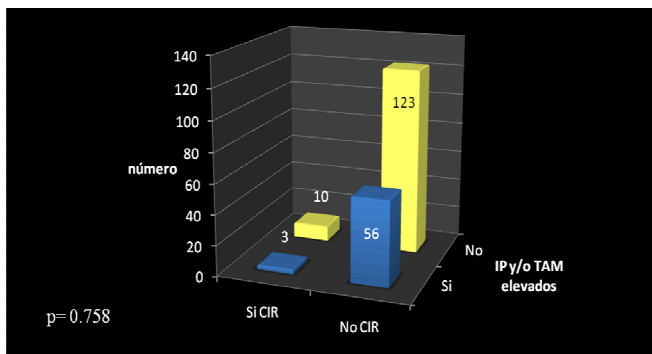
b.- IR percentil 75 (0.77) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR



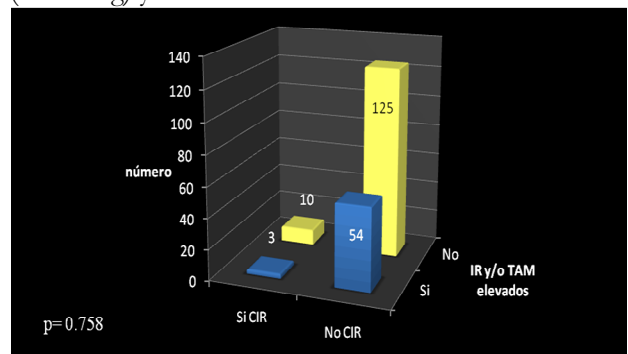
c.- IP percentil 90 (2.18) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR



d.- IR percentil 90 (0.82) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR



e.- IP percentil 95 (2.43) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR.



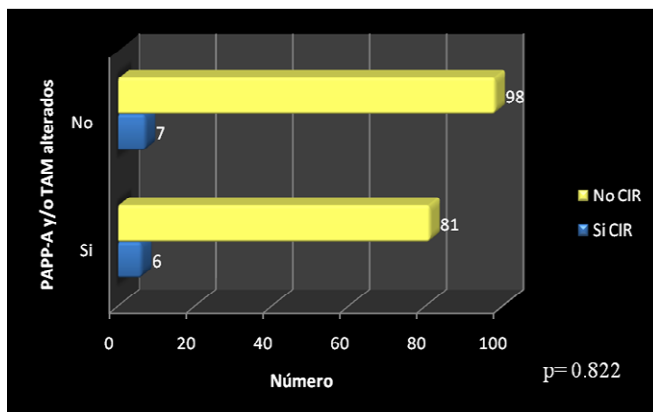
f.- IR percentil 95 (0.86) + TAM percentil 75 (90mmHg) y desarrollo de CIR.

Figura 33.- Análisis asociativo entre los índices de doppler + tensión arterial media (TAM) con crecimiento intrauterino restringido

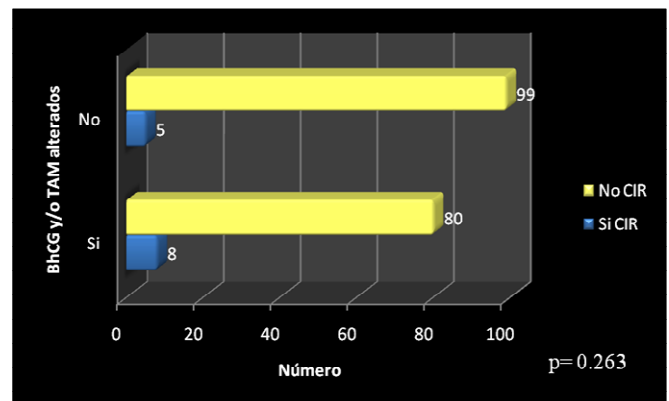
- **Proteínas séricas (PAPP-A y β hCG) + tensión arterial media (TAM).-**

En la asociación de las proteínas séricas con la TAM tampoco obtuvimos resultados significativos. La detección de crecimiento intrauterino restringido al asociar los

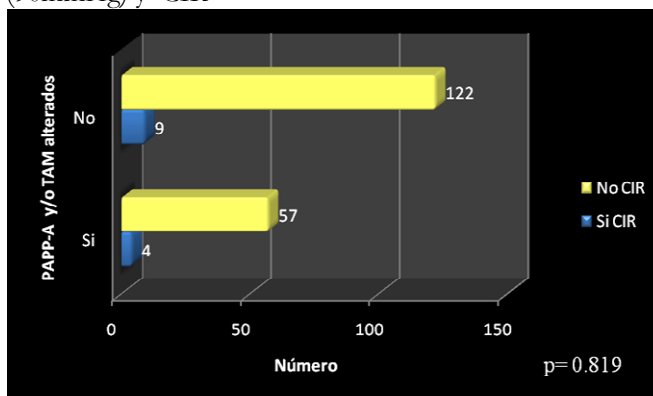
valores de TAM ≥ 90 mmHg con los valores séricos de PAPP-A inferiores o iguales al P25 fue de 46.2% ($p=0.822$); y al asociar los mismos valores de TAM con el P10 de PAPP-A, este porcentaje se redujo a 30% ($p=0.819$) (Figura 34). En cambio, al asociar la TAM con los valores séricos correspondientes al P25 y P10 ($p=0.819$) de β hCG, se detectaron el 61.5% ($p=0.263$) y 30.8% ($p=0.982$) de casos de CIR respectivamente (figura 34); con una especificidad de 95% en el mejor de los casos.



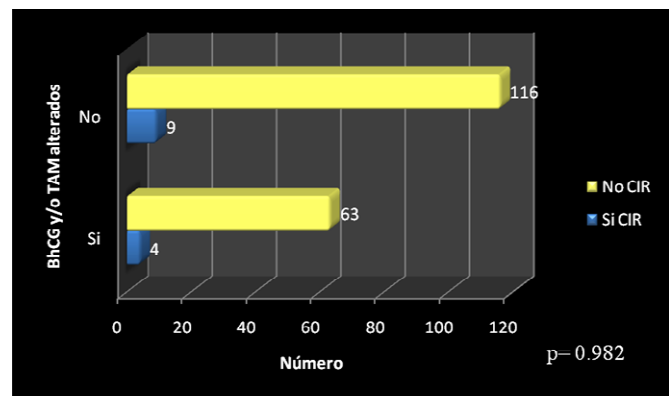
a.- PAPP-A percentil 25 (0.52 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y CIR



b.- β hCG percentil 25 (0.63 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y CIR



c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y CIR



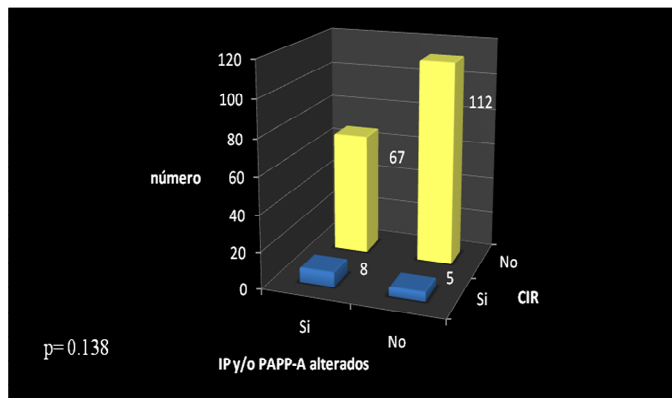
d.- β hCG percentil 10 (0.49 MoM) + TAM percentil 75 (90mmHg) y CIR

Figura 34. Análisis asociativo entre proteínas séricas + tensión arterial media (TAM) y crecimiento intrauterino restringido.

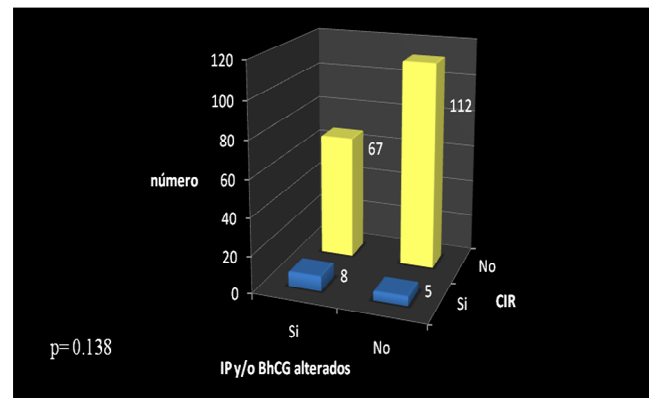
- **Proteínas séricas (PAPP-A y β hCG) + índice de pulsatilidad (IP).-**

Los resultados para la asociación entre los valores de los marcadores séricos utilizados (PAPP-A y β hCG) con el índice de pulsatilidad (IP) no fueron

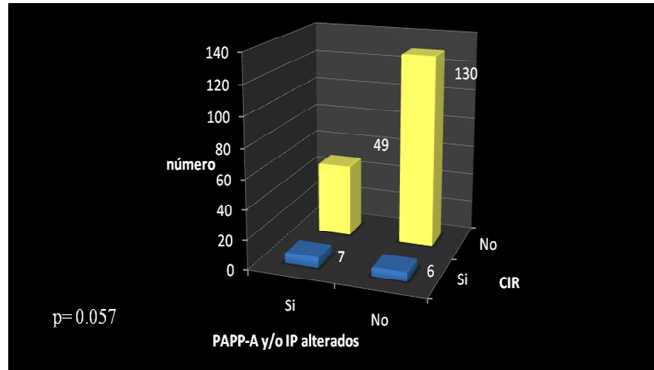
estadísticamente significativos. La tasa de predicción de crecimiento intrauterino restringido al asociar los valores correspondientes a los percentiles inferiores (P25 y P10) de la PAPP-A con el percentil 75 del IP fueron de 61.5% y 53.8% respectivamente (Figura 35). Al asociar los valores correspondientes a los mismos percentiles de β hCG con el percentil 75 del IP, obtuvimos valores ligeramente menores de detección de 61.5% para el P25 y 38.5% para el P10 (Figura 35).



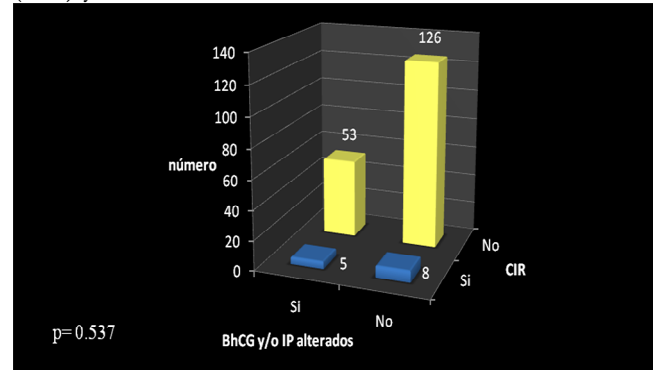
a.-PAPP-A percentil 25 (0.52 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y CIR



b.- β hCG percentil 25 (0.63 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y CIR



c.- PAPP-A percentil 10 (0.34 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y CIR



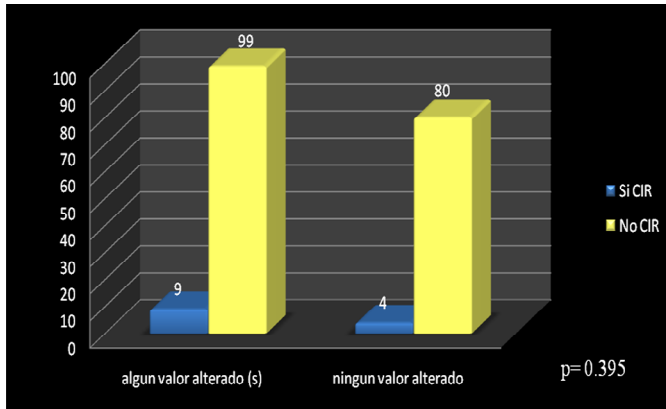
d.- β hCG percentil 10 (0.49 MoM) + IP percentil 75 (1.79) y CIR

Figura 35. Análisis asociativo entre las proteínas séricas + índice de pulsatilidad (IP) y crecimiento intrauterino restringido (CIR)

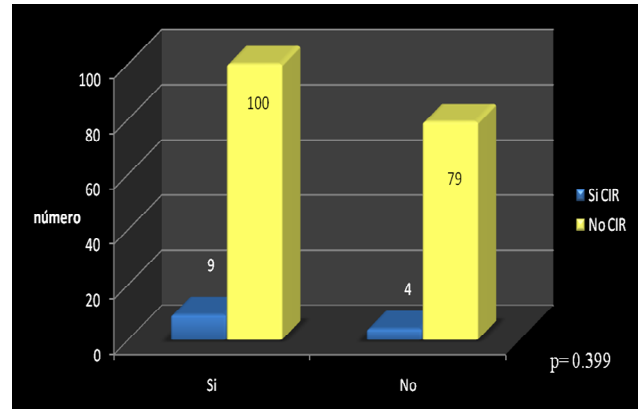
- **Proteínas séricas (PAPP-A o β hCG) + índice de pulsatilidad (IP) + tensión arterial media (TAM)**

La adición de β hCG ó PAPP-A a la asociación de TAM +IP, aumentó la tasa de detección de CIR hasta un 69.2% en ambos casos. Sin embargo al asociar

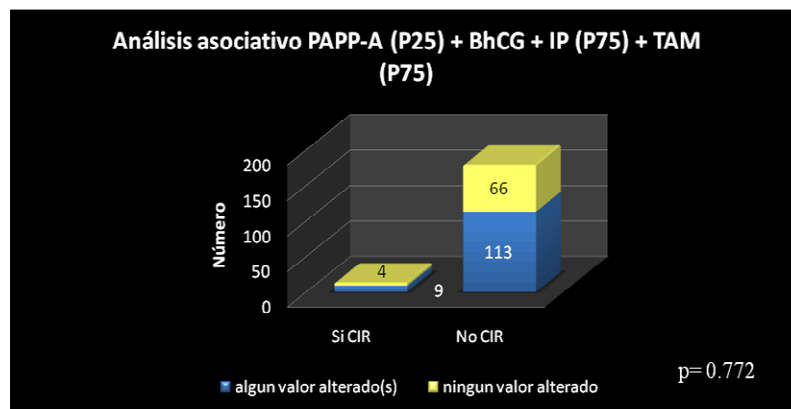
conjuntamente las dos proteínas con TAM e IP, no se incrementó el porcentaje de detección, tan solo aumentaron la tasa de falsos positivos (Figura 36). Ninguno de estos resultados fue estadísticamente significativo.



a.- Asociación entre PAPP-A (P25) + IP (P75) + TAM (P75) para la detección precoz de CIR



b.- Asociación entre β hCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75) para la detección precoz de CIR



c.- Asociación entre PAPP-A (P25) + β hCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75) para la detección precoz de CIR

Figura 36. Análisis asociativo entre varios marcadores y crecimiento intrauterino restringido (CIR)

En la siguiente tabla se observa la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las diferentes asociaciones de variables estudiadas para la detección de restricción de crecimiento intrauterino. Las mejores tasas de sensibilidad las obtuvimos al combinar una de las proteínas séricas con el índice de pulsatilidad y la TAM, detectando hasta un 69% de casos de CIR, aunque con una especificidad de 44%. Los valores de VPN para todas las combinaciones de marcadores utilizados en nuestro estudio fueron extremadamente altos, pero los VPP, en cambio fueron bastante bajos (Tabla XX).

Tabla XX. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN de las asociaciones de diferentes variables para el cribado de crecimiento intrauterino restringido.				
Variable	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
IP+TAM (P75)				
P75	53.8	55.3	8	94.3
P90	38.5	65.9	7.6	93.6
P95	23.1	68.7	5.1	92.5
IR + TAM (P75)				
P75	53.8	52	7.5	93.9
P90	38.5	65.4	7.5	93.6
P95	23.1	69.8	5.3	92.6
PAPP-A + TAM (P75)				
P25	46.2	54.7	6.9	93.3
P10	30.8	68.2	6.6	93.1
βhCG + TAM (P75)				
P25	61.5	55.3	9.1	95.2
P10	30.8	64.8	6	92.8
PAPP-A + IP (P75)				
P25	61.5	62.6	10.7	95.7
P10	53.8	72.6	12.5	95.6
βhCG + IP (P75)				
P25	61.5	62.6	10.7	95.7
P10	38.5	70.4	8.6	94
PAPP-A (P25) + IP (P75) + TAM (P75)	69.2	44	8.3	95.2
βhCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75)	69.2	44.1	8.2	95.2
PAPP-A (P25) + βhCG (P25) + IP (P75) + TAM (P75)	69.2	36.9	7.4	94.3

IP: índice de pulsatilidad; IR: índice de resistencia; TAM: tensión arterial media; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo; βhCG: fracción beta de la gonadotropina coriónica humana.

DISCUSIÓN

Este estudio tenía como objetivo principal contribuir a la búsqueda incansable de un marcador para la detección precoz y mejor entendimiento de las complicaciones hipertensivas y del crecimiento fetal durante el embarazo.

Desde hace más de 50 años, los investigadores han ido evaluando una enorme lista de posibles marcadores de insuficiencia placentaria, entre los cuales se encuentran la prueba de Gant (roll-over test), evaluación del flujo sanguíneo de las arterias uterinas por doppler, determinación de productos placentarios, así como de marcadores de disfunción renal y marcadores de disfunción endotelial. Sin embargo, y a pesar de todos los esfuerzos realizados, coincidimos con lo publicado por Conde Agudelo et al en una revisión sistemática, quienes concluyen que hasta la fecha no se ha encontrado una prueba que por sí sola cumpla con los requisitos para la predicción de estas patologías, por lo que recomiendan combinar diferentes marcadores para obtener buenos resultados¹⁸⁰.

La identificación temprana de las gestantes en riesgo de padecer hipertensión arterial y/o CIR durante el embarazo aseguraría el correcto seguimiento de estas pacientes, reduciendo de forma dramática los costos de cuidado antenatal y posnatal inmediato. La frecuencia de las visitas antenatales se podrían programar de acuerdo al riesgo específico individualizado para cada paciente. Incluso se podrían establecer estrategias terapéuticas tempranas que eviten la aparición de estas complicaciones. Actualmente las terapias que tenemos para combatir éstas patologías se administran cuando ya se ha producido el daño, es decir; son paliativas. El beneficio de identificar las pacientes con riesgo de desarrollar estas enfermedades nos permitiría desarrollar terapias preventivas y hasta curativas. Así, por ejemplo, Bujold et al²⁵ han demostrado que la utilización de aspirina desde edades gestacionales tempranas previenen la aparición de hipertensión arterial del embarazo.

La incidencia global de trastornos hipertensivos durante el embarazo hallada en nuestro estudio fue de 8.9%. (4.2% para preclampsia y 4.7% para hipertensión gestacional). Esta incidencia es compatible con la publicada por Marin et al⁴ para la población española, sin embargo, es mayor

a la publicada por autores en el Reino Unido, quienes informan una incidencia en su población de 3% para hipertensión gestacional¹⁶¹ y de 2-3% para preclampsia^{173,176}. Comprobamos además, sin ser objetivo de nuestro estudio, la ya conocida relación del índice de masa corporal (IMC) en el desarrollo de esta complicación del embarazo.

El CIR complicó el 7% de embarazos en nuestro estudio. Esta cifra es algo menor a la publicada por el autor en el año 2007, en un estudio realizado en el Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, en el cual la incidencia de esta patología fue de 9.9%¹⁶. Sin embargo, concuerdan con los establecidos por Cnossen et al¹⁶⁷, quienes determinaron que la incidencia de CIR en poblaciones de bajo riesgo es de 8.2%

Los valores séricos de PAPP-A (MoM) en nuestra población, fueron inferiores al compararlos con los valores comunicados por Dugoff et al¹⁴⁴ para la población norteamericana, o por Spencer et al¹⁵⁵ para la población inglesa y Pilalis et al¹⁵⁴ para los griegos. Aún más, los percentiles de esta proteína en nuestra población fueron menores a los publicados por Pérez et al¹⁵⁷ para la población madrileña. En contraste a lo anterior, los valores MoM de β hCG y sus respectivos percentiles fueron superiores en nuestra población a los reportados por los mismos autores.

Por otro lado, los índices de doppler IP e IR, así como la distribución percentilar de éstos en nuestro estudio, fueron similares a los informados para la población inglesa por Martin et al¹⁷⁶, Melchiorre et al¹⁷³ y para la población colombiana por Cortés –Yepes et al¹⁷⁰, en sus respectivos estudios, lo cual nos lleva a determinar que los valores de los índices de doppler son más homogéneos entre las diferentes poblaciones, al contrario que los valores séricos de PAPP-A y β hCG, que varían de acuerdo a la población estudiada.

La baja incidencia de complicaciones durante el embarazo hallada en las participantes de nuestro estudio creemos se debe a que el estudio fue realizado en pacientes de bajo riesgo, sin antecedentes de patologías que predispongan a la aparición de hipertensión arterial y/o CIR durante el embarazo.

a. Índices de doppler.-

El doppler de las arterias uterinas cumple con los requisitos de un programa de screening de aceptabilidad, simplicidad, seguridad y bajo costo. En nuestro estudio, utilizamos la ecografía vaginal para la obtención de los índices de doppler debido a que al utilizar esta vía, la sonda se encuentra más cerca de la arteria uterina, con lo que el ángulo de insolación es usualmente más cercano a 0° y las ondas obtenidas son de morfología más clara comparado con las obtenidas por ecografía transabdominal.

Al comparar los percentiles superiores correspondientes a los índices de pulsatilidad y resistencia de la población estudiada, en relación al desarrollo de trastornos hipertensivos durante el embarazo, obtuvimos buenos resultados para ambos, aunque solamente los resultados del índice de pulsatilidad fueron estadísticamente significativos.

En los últimos años se ha establecido de forma clara que la enfermedad hipertensiva del embarazo es una patología que se manifiesta como resultado de una placentación deficiente; en otras palabras, la invasión trofoblástica defectuosa en estadios iniciales del embarazo causan una isquemia placentaria progresiva, con lo que se liberan a la circulación materna diferentes factores que causan una activación endotelial y vascular, lo que se traduce en hipertensión arterial. Los resultados de nuestro estudio confirman la utilidad del doppler como método de elección para determinar el grado y la idoneidad de la invasión trofoblástica en el primer trimestre de gestación.

La sensibilidad del doppler para el CIR hallada en nuestro estudio fue menor que para los trastornos hipertensivos. Esta diferencia se debe probablemente a que si bien es cierto que ambas patologías tienen su origen en una placentación deficiente, el CIR es provocado por otras causas como cromosopatías, malformaciones (anomalías cardíacas, hernia diafragmática, gastrosquisis, etc), infecciones virales (TORCH) o el consumo de sustancia como alcohol o tabaco, e incluso por causas desconocidas. Es así como en un estudio

realizado en nuestro hospital en el año 2007, se concluyó que el 30% de los casos de CIR son idiopáticos¹⁶. Más aún, se ha demostrado que el trofoblasto de las mujeres que sufren de hipertensión en el embarazo presenta fenotipos diferentes al trofoblasto de las mujeres que desarrollan CIR¹⁸¹. Es decir, existen diferencias a nivel citogenético responsables de la diferencia en la sensibilidad del doppler de arterias uterinas para la detección precoz de estos trastornos.

▪ **Índice de Pulsatilidad (IP).-**

Varios estudios realizados hasta la fecha han confirmado la utilidad de éste índice para la predicción de los trastornos hipertensivos durante el embarazo^{153,161,176,177}. En nuestro estudio, los valores de IP medio de las arterias uterinas fueron significativamente mayores durante el primer trimestre en las gestantes que luego desarrollan hipertensión en el embarazo al compararlos con los de quienes no padecieron de este trastorno (media 1.82 vs 1.55). Esto concuerda con lo publicado en el año 2009 por Poon, Karagianis et al¹⁶⁹, quienes informaron una media del índice de pulsatilidad igual a 1.58 en las mujeres con preeclampsia, 1.51 en las de hipertensión gestacional y 1.40 en las normotensas.

Al recategorizar los valores de IP de acuerdo a los percentiles de la muestra, obtuvimos resultados estadísticamente significativos para los valores de IP superiores o iguales a los valores correspondientes a los percentiles 75 (1.79) y 90 (2.18) de la muestra ($p=0.008$ y 0.036 respectivamente), con la aparición de trastornos hipertensivos durante el embarazo. Los valores de sensibilidad obtenidos (52.9% y 11%) para estos percentiles fueron inferiores a los publicados por Gómez et al¹⁷⁷ y Plasencia et al¹⁶¹; quienes al utilizar el P95 de su muestra, informaron una sensibilidad de 27% para la detección de esta enfermedad. A pesar de esto último, el IP fue el mejor marcador aislado para la detección precoz de los trastornos hipertensivos durante el embarazo en nuestro estudio, por lo que recomendamos su uso sistemático en todas las pacientes que acuden al cribado ecográfico del primer trimestre de embarazo.

Por otro lado, en la detección de crecimiento intrauterino restringido, no encontramos diferencia estadística alguna en la comparación de los valores de índice de pulsatilidad (IP) del grupo afecto comparados con los del grupo de crecimiento fetal normal. En el año 2000, Martin et al¹⁷⁶ publicaron en su estudio una sensibilidad de 12% para el P95 del IP en la detección de CIR. Una década más tarde, en un metanálisis realizado por Cnossen et al¹⁶⁷, informaron la misma cifra de sensibilidad con un 96% de especificidad. Esto concuerda con las tasas de sensibilidad (7.7%) y especificidad (95.5%) obtenidas en nuestro estudio. Por tanto, compartimos con lo expuesto por estos autores, quienes niegan la utilidad del índice de pulsatilidad para la detección de CIR.

Adicionalmente, en nuestro estudio, utilizando valores de IP superiores o iguales al P75, obtuvimos un riesgo relativo (RR) de 2.44 para trastornos hipertensivos y de 1.64 para CIR. Al utilizar el P90 como límite de referencia, el RR para hipertensión en el embarazo fue de 3.68 y 2.59 para CIR. Los resultados publicados por Van den Elzen et al¹⁸², determinaron que las gestantes con IP superior al P75 cuadriplican el riesgo de padecer trastornos hipertensivos durante el embarazo y duplican el riesgo para desarrollar CIR. Es importante mencionar que muchas de las participantes que tuvieron el IP mayor o igual al P75 no tuvieron problemas durante el embarazo. Esto nos lleva a pensar que la invasión defectuosa por parte del trofoblasto no es la única causa etiológica de la hipertensión durante el embarazo, por lo que coincidimos con el argumento de Ness y Roberts de que esta enfermedad es multifactorial, que requiere de la coexistencia de factores placentarios y maternos (constitucionales, genéticos, etc)¹⁸³.

▪ **Índice de Resistencia (IR).-**

Al igual que con el índice de pulsatilidad, obtuvimos una diferencia significativa ($p=0.05$) al comparar la media del grupo con hipertensión arterial y el grupo de normotensas. La media de los valores de IR en etapas iniciales del embarazo fueron mayores en el grupo que tuvo hipertensión arterial con o sin proteinuria comparado con el grupo sano (media 0.75 vs 0.72). Estos valores concuerdan con los publicados por Melchiorre et al¹⁸⁴ en el

año 2008, quienes tuvieron una media de 0.72 en gestante hipertensas y 0.70 en las pacientes normotensas, aunque en este caso la diferencia no fue significativa. Además, estos autores afirmaron que tampoco existen diferencias significativas en la detección de trastornos hipertensivos para valores de IR superiores o iguales a los percentiles 90 y 95 de su muestra. Coincidiendo con esto último, cuando recategorizamos los valores de IR según los percentiles (P75, P90 y P95) en nuestro estudio, no encontramos asociación estadística con el desarrollo de enfermedad hipertensiva del embarazo. Adicionalmente, los valores de sensibilidad que obtuvimos para los percentiles 90 y 95 de este índice (17.6% y 5.9% respectivamente), concuerdan con los resultados publicados por estos mismo autores, quienes tuvieron una sensibilidad de 21% y 8.8% respectivamente.

En cuanto a los resultados del índice de resistencia para la detección precoz de crecimiento intrauterino restringido, y a diferencia de lo establecido por Dugoff et al¹⁷⁴ en el año 2005 y por Melchiorre et al¹⁷³ en el año 2009, no encontramos diferencia estadística en la comparación de medias de el grupo afecto comparados con la media del grupo de crecimiento fetal normal. Tampoco obtuvimos valores estadísticamente significativos al realizar el análisis comparativo con los percentiles 75, 90 y 95 de los valores de este índice entre los dos grupos. En el año 2000, Dugoff et al¹⁴⁴ determinaron una sensibilidad de 66% para valores de IR superiores o iguales al P75 y 33% para el P90. No obstante, Melchiorre et al¹⁷³, establecieron una sensibilidad de 14% para el P90, la cual se ajusta más a la obtenida en nuestro estudio (23.1%). Adicionalmente, el riesgo relativo para desarrollar CIR establecido por Dugoff et al¹⁴⁴ fue de 5.9 para valores de IR superiores al P75, mientras que en nuestro caso fue de 1.35 para este mismo percentil.

b. Tensión Arterial Media (TAM).-

Los valores de TAM entre las 11 y 14 semanas de gestación fueron significativamente ($p=0.017$) mayores en las mujeres que desarrollaron trastornos hipertensivos durante el embarazo al compararlos con las gestantes normotensas (mediana 90mmHg vs 82mmHg).

Estos resultados son similares a los publicados por Poon et al¹⁵³, quienes informaron de una mediana igual a 93 mmHg en el grupo con hipertensión en el embarazo vs 84 mmHg en el grupo normotenso.

Adicionalmente, para la predicción de enfermedad hipertensiva del embarazo, los valores de TAM en el primer trimestre superiores o iguales a 90mmHg tuvieron una sensibilidad de 52.9% en nuestro estudio, igualando a la sensibilidad que obtuvimos para el índice de pulsatilidad, aunque con valores de especificidad, VPP y VPN mínimamente inferiores. En concordancia a nuestros resultados, Poon et al¹⁷² publicaron que la TAM tiene una sensibilidad de 50.1%, para la detección de hipertensión en el embarazo, con o sin proteinuria. Igualmente, Vollebregt et al¹⁸⁵ informaron una tasa de detección de 60% para trastornos hipertensivos. Con estos resultados, y debido a su simplicidad y bajo coste, hacemos hincapié en la importancia de la valoración sistemática de la tensión arterial desde la primera visita prenatal, considerando a las gestantes que presenten una TAM igual o mayor a 90 mmHg en el primer trimestre como de riesgo para desarrollar hipertensión gestacional.

En contraparte, en el grupo que desarrollaron CIR, los valores de TAM no fueron diferentes a los que tuvieron las pacientes que no presentaron este trastorno (mediana 82 mmHg vs 83mmHg) y la tasa de detección de este trastorno para un valor de TAM superior o igual de 90mmHg fue muy baja (15.4%). No se encontraron publicaciones previas que relacionen los valores de tensión arterial media con el crecimiento intrauterino restringido.

c. Marcadores séricos (PAPP-A y BhCG).-

Según nuestros resultados, no hubo diferencia significativa en la comparación de medias de los valores séricos expresados en MoM de PAPP-A y β hCG entre el grupo de hipertensas y normotensas. Al recategorizar los valores de estas proteínas de acuerdo a los percentiles P25 y P10 de la muestra estudiada y su relación con los trastornos hipertensivos del embarazo, tampoco tuvimos valores p significativos. Por tanto, no recomendamos el uso de

marcadores séricos para el cribado precoz de enfermedad hipertensiva del embarazo. Contrario a nuestros resultados, Spencer et al¹⁵⁵ concluyeron que existe una relación estadística entre los niveles séricos disminuídos de PAPP-A pero no de β hCG, con la aparición de trastornos hipertensivos en el embarazo. Unos años más tarde, Carini et al¹⁴¹ publicaron lo inverso, es decir que los niveles de β hCG, pero no de PAPP-A, son significativamente inferiores en las mujeres que sufren de hipertensión arterial durante el embarazo. Es evidente por tanto la falta de consenso con respecto a la utilidad de estas proteínas para la detección precoz de trastornos hipertensivos del embarazo.

La sensibilidad calculada en nuestro estudio para los valores MoM de PAPP-A inferiores o iguales al P25 en la detección de trastornos hipertensivos en el embarazo fue de 11.8%, mientras que para los MoM inferiores o iguales al P10, la sensibilidad fue de 5.8% con un VPP de 6.2%. Estos resultados son similares a los publicados por Dugoff et al¹⁴⁴, en cuyo estudio, utilizando el P10 de los valores MoM de PAPP-A, tuvieron una sensibilidad de 13% para preeclampsia con VPP de 3%. Sin embargo, en el año 2007, Pilalis et al¹⁵⁴ publicaron una tasa mayor de sensibilidad (23%) para estos trastornos.

Las concentraciones séricas de β hCG en la detección de trastornos hipertensivos, por otro lado, tuvieron valores muy bajos de sensibilidad (23.5% y 5.9%) para los percentiles 25 y 10 respectivamente. Estos resultados concuerdan con los publicados por Ong et al⁹¹, que obtuvieron una sensibilidad de 8% para la detección de trastornos hipertensivos para los valores iguales o inferiores al P10 de β hCG. Debido a las tasas bajas en la detección de este trastorno, otros autores también han descartado la utilidad de esta proteína para el cribado de enfermedad hipertensiva del embarazo¹⁸⁶.

Para la detección de CIR, no encontramos diferencia estadística entre las medias de los valores séricos de PAPP-A en el grupo de gestantes con hipertensión arterial y el grupo con tensión arterial normal. Tampoco hubo diferencia significativa en el análisis de los valores de esta proteína recategorizados por percentiles para ambos grupos, por lo que no recomendamos la determinación de PAPP-A para el cribado temprano de CIR.

De igual manera, la media de valores de β hCG en el grupo con CIR no fue estadísticamente diferente a la media del grupo con crecimiento fetal normal. Sin embargo, al analizar los valores MoM de β hCG inferiores o iguales al P25, obtuvimos una asociación estadísticamente significativa con la aparición de CIR ($p=0.020$). Contrario a nuestros resultados, Carini et al¹⁴¹ publicaron que en su estudio los niveles de PAPP-A pero no de β hCG, tienen una relación estadísticamente significativa con la aparición de CIR.

En el análisis por percentiles, los valores de PAPP-A iguales o por debajo del P25 tuvieron una sensibilidad de 38.5%; y los valores inferiores al P10 tuvieron una sensibilidad de 23.1%, con un VPP de 18.7%. Dugoff et al¹⁴⁴ publicaron resultados similares para la detección de CIR, obteniendo una sensibilidad de 17% con VPP de 16% para el mismo percentil. Asimismo, Pilalis et al¹⁵⁴ confirmaron estos resultados al obtener un 20% de sensibilidad para el mismo valor de corte.

La β hCG, en cambio, fue el marcador aislado con mejores resultados para la detección de CIR. Los valores de esta proteína menores o iguales al P25 en nuestro estudio tuvieron una sensibilidad de 53.8%, con un VPP 14.6%. Con el P10 obtuvimos una sensibilidad de 15.4%, VPP de 10% y una especificidad de 93.6%. Estos resultados fueron iguales a los que tuvieron Krantz et al¹⁴³, quienes publicaron un VPP para la β hCG de 7.4%, con una sensibilidad de 5.1% y especificidad 95.8%, utilizando como valor de corte el P5 de su muestra.

d. Cribado Combinado.-

La combinación de diferentes marcadores del primer trimestre para el screening de preeclampsia y CIR puede ser de mucha utilidad, ya que de esta forma se incrementa la sensibilidad. En el análisis asociativo entre los valores superiores o iguales a los percentiles 75, 90 y 95 del índice de pulsatilidad ó del índice de resistencia, junto con los valores de tensión arterial media superiores a 90mmHg, relacionados con el desarrollo de enfermedad

hipertensiva del embarazo, obtuvimos valores *p* estadísticamente significativos en todos los casos. Sin embargo, los resultados del índice de resistencia fueron inferiores a los del IP, por lo que consideramos que se debe utilizar éste último para el cribado de esta enfermedad. La tasa de detección de trastornos hipertensivos para la asociación entre los valores superiores al P75 de IP, junto con los de TAM mayores a 90mmHg fue de 82.4%, con un VPP de 16%. Esta cifra es superior a la publicada por Poon et al¹⁸⁷ en el año 2010, los cuales informaron una tasa de predicción de entre 50 y 57% para trastornos hipertensivos del embarazo al utilizar esta misma asociación de variables. Adicionalmente, cuando añadimos la β hCG a la asociación de IP + TAM, el porcentaje de detección aumentó a 88.2%, con un VPP de 14%. Si tomamos en cuenta que la determinación de ésta proteína está incluida en el programa de cribado de primer trimestre para el síndrome de Down, recomendamos la asociación de ésta con los valores de TAM y el IP para el cribado precoz de enfermedad hipertensiva del embarazo, ofreciendo a las gestantes que presenten valores alterados de éstos un adecuado control prenatal ajustado a su riesgo, aumentando la cantidad de visitas prenatales y administrándoles bajas dosis de aspirina desde etapas tempranas del embarazo.

En lo que respecta a la utilidad de la PAPP-A, en el año 2011, Cuckle et al¹⁷¹ informaron una sensibilidad de hasta el 89% para la detección de trastornos hipertensivos del embarazo al asociar el IP + TAM + PAPP-A. En nuestro caso, sin embargo, la adición de los valores séricos de PAPP-A a esta asociación no mejoró los resultados, al contrario, tan solo disminuyó el VPP y la especificidad, por lo que no recomendamos su uso. De forma similar, Poon et al¹⁷², también publicaron que la adición de PAPP- A a la asociación entre IP + TAM no mejora la tasa de detección para los casos de preclampsia tardía e hipertensión gestacional.

La asociación de los marcadores séricos β hCG y PAPP-A a los valores de TAM, mejoraron ligeramente la tasa de detección de enfermedad hipertensiva del embarazo, aunque con valores *p* no significativos, Esto coincide con los resultados de Poon et al¹⁷², quienes obtuvieron una tasa de predicción de 52.4% al combinar PAPP-A + TAM.

De la misma manera, la combinación de cada proteína con IP solo, fueron significativos únicamente cuando se utilizaron los valores inferiores o iguales al P10 de éstas, mejorando la tasa de detección de trastornos hipertensivos hasta 58.8%. Estos resultados coinciden con los publicados por Spencer et al¹³⁰, quienes informaron que la combinación de PAPP-A e IP detectó el 62.1% de casos de enfermedad hipertensiva del embarazo.

Para la detección de CIR, en cambio, no obtuvimos valores p significativos en ninguna de las asociaciones estudiadas. A pesar de la utilidad de la β hCG como marcador aislado, al combinarlo con los marcadores no séricos, las tasas de detección fueron similares a los de la PAPP-A. Es decir, obtuvimos los mismos resultados al combinar indistintamente una de las dos proteínas junto con IP y/ó TAM. Por esto último y si añadimos el hecho que la combinación de los índices de doppler con la TAM presentaron en el mejor de los casos, una sensibilidad de 53.8% (siendo este valor equivalente a la tasa de detección de la β hCG sola), no recomendamos la asociación de marcadores para la detección precoz del crecimiento intrauterino restringido.

e. Limitaciones del estudio.-

Debido a la baja incidencia de hipertensión arterial del embarazo y/o de crecimiento intrauterino restringido en las gestantes de nuestro estudio, el número de casos severos y precoces obtenidos fueron limitados, lo que imposibilitó determinar la utilidad de los diferentes marcadores de acuerdo a la gravedad y tiempo de aparición de estas patologías. Por lo tanto, para futuros estudios sobre el tema, sugerimos un mayor tamaño muestral.

CONCLUSIONES

- La determinación del flujo sanguíneo de las arterias uterinas por medio de doppler es la prueba más eficaz para el cribado temprano de trastornos hipertensivos gestacionales.
- El índice de pulsatilidad tiene mejores resultados que el índice de resistencia para el cribado temprano de enfermedad hipertensiva del embarazo.
- Los valores de tensión arterial media superiores o iguales a 90 mmHg durante el primer trimestre de embarazo predicen el desarrollo de hipertensión arterial durante el embarazo, por lo que debe considerarse como un marcador útil para ésta patología.
- La determinación de β hCG durante el primer trimestre de embarazo no tiene utilidad por sí sola para el cribado de trastornos hipertensivos enfermedad del embarazo, sin embargo; al asociarla con los marcadores no séricos (IP y TAM), mejora la tasa de detección de esta patología.
- En el cribado precoz del crecimiento intrauterino restringido, el único marcador útil es la β hCG.
- La determinación de PAPP-A no es útil para la detección temprana de complicaciones gestacionales como hipertensión y CIR.

BIBLIOGRAFÍA

Referencias Bibliográficas

- ¹ Marín R, Gonzalez C, Gorostidi M, Sánchez M, Sánchez E, Fernandez F, Alvarez J. Hipertensión arterial en el embarazo: estudio de 864 casos consecutivos observados durante un período de 24 años, *Nefrología* 1999; 4: 308-317.
- ² Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J et al. Secular trends in the rates of pre-eclampsia, eclampsia, and gestational hypertension in the United States, 1987–2004. *Am J Hypertens* 2008; 21: 521–526.
- ³ Sahin Guler, Gulmezoglu Metin. Incidence, Morbidity and Mortality of Preeclampsia. Review prepared for the 12th Postgraduate Course in Reproductive Medicine and Biology. Geneva-Switzerland. 2003.
- ⁴ World Health Organization. World Health Report: Make Every Mother, and Child Count. World Health Organization. (ed) Geneva- Switzerland.. 2005.
- ⁵ Altman D, Carroli G, L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1877–1890.
- ⁶ Hutcheon J, Lisonkova S. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011; 25:391–403.
- ⁷ Khan K, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu A, Van Look P. WHO Analisis of Causes of Maternal Death. A systematic Review. *Lancet* 2006; 367: 1066–1074.
- ⁸ Lopez-Jaramillo P, Casas J, Serrano N. Preeclampsia: From Epidemiological Observations to Molecular Mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001; 34 (10):1227-1235.
- ⁹ Lewis, G. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2003–2005. In *The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom* (ed.) London. 2007.
- ¹⁰ González G, Suárez J, Marengo M, Pajuelo A, Murillo H. Patología y Morbimortalidad en Unidad de Reanimación Obstétrica. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2005; 52:71-74.
- ¹¹ Velasco V, Navarrete E, Cardona J, Madrazo M. Mortalidad Materna por Preeclampsia-Eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-1996 *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguridad social (IMSS)*.1997 ; 35(6):451-456.

- ¹² Duley L. The Global Impact of Preeclampsia and Eclampsia. *Seminars in Perinatology*. 2009; 33 (3): 130–137.
- ¹³ Monterrosa A, Bello A. Incidencia y Aspectos Clínicos de la Eclampsia en el Hospital de Maternidad Rafael Calvo, Cartagena, Colombia, 1995-2001. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2002; 53 (3): 279-290.
- ¹⁴ Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and Risk of Cardiovascular Disease and Cancer in later life: Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335: 974-986.
- ¹⁵ Galan R. Intrauterine Growth Restriction. *Seminars in Perinatology*. 2008; 32:139-230.
- ¹⁶ Serrano J, de la Torre A, Muñoz M, Arjona J. Incidencia y Características Epidemiológicas del Crecimiento Intrauterino Restringido en el Hospital Universitario Reina Sofía. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2009; 36:209-214.
- ¹⁷ Platz E, Newman R. Diagnosis of Intrauterine Growth Restriction: Traditional Biometry. *Seminars in Perinatology*; 2008;32(3):140-147.
- ¹⁸ Sabogal J. Fetal Growth Restriction. En: Berghella V. *Maternal–Fetal Evidence Based Guidelines* (ed 1). London-UK. Informa Healthcare, 2007, 286-293.
- ¹⁹ Barker D. The Developmental Origins of Chronic Adult Disease. *Acta Paediatrica Suppl*. 2004;93:26-33.
- ²⁰ Cuckle HS, Wald N. Tests using single markers. In *Antenatal and Neonatal Screening*, 2nd edition. Wald N, Leck I (eds). Oxford University Press: Oxford: 2000; pp 3–22.
- ²¹ Martin A, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides K. Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction by Uterine Artery Doppler at 11-14 weeks of Gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001; 18:583-586.
- ²² Yu C, Smith G, Papageorghiou A, Cacho A, Nicolaides K. An Integrated Model for the Prediction of Pre-eclampsia using Maternal Factors and Uterine Artery Doppler Velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obst Gynecol*. 2005;193:965-972.
- ²³ Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal Uterine and Umbilical Artery Doppler examination at 12–16 weeks and the subsequent development of Preeclampsia and Intrauterine Growth Retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 9: 94–100.
- ²⁴ Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Sys Rev* 2007; 2: CD004659.

-
- ²⁵ Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Guigere Y. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with Aspirin started in early pregnancy: a Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 116:402-14.
- ²⁶ Brown M, Lindheimer M, de Swiet M, Van-Assche A, Moutquin J. The Classification and Diagnosis of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001; 20: IX-XIV.
- ²⁷ Odegard R, Vatten L, Nilsen S, Salvesen K, Austgulen R. Preeclampsia and Fetal Growth. *Obstet Gynecol.* 2000; 96: 950–5.
- ²⁸ Lee C, Hsieh T, Chiu T, Chen K, Lo L, Hung T. Risk factors for Preeclampsia in an Asian population. *Int J Gynecol Obst.* 2000; 70:327-33.
- ²⁹ Duckitt K, Harrington D. Risk factors for Pre-eclampsia at Antenatal booking: Systematic Review of Controlled Studies. *BMJ.* 2005; 330 : 565-572.
- ³⁰ Coonrod D, Hickok D, Zhu K, Easterling T, Daling J. Risk factors for Preeclampsia in Twin Pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:645-650.
- ³¹ Pipkin F. Risk Factors for Preeclampsia. *NEJM.* 2001; 344(12): 925-926.
- ³² American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG). Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001; 98:159-167.
- ³³ Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 86:555-559.
- ³⁴ Carr D. A Sister's Risk: Family history as a predictor of Preeclampsia. *Am J Obst Gynecol.* 2005; 193(3 Suppl): 965-972.
- ³⁵ Esplin S. Paternal and Maternal components of the predisposition to Preeclampsia. *NEJM.* 2001; 344(12); 870.
- ³⁶ Makkonen N, Heinonen S, Kirkinen P. Obstetric prognosis in second pregnancy after preeclampsia in first pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2000; 19:173-181.
- ³⁷ Magee LA, Helewa M, Moutquin JM. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynecol Canada.* 2008; 30: S1–S48.

- ³⁸ Ros H, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1998; 147;11(suppl):1062-1070.
- ³⁹ Sibai B, Ewell M, Levine R. Risk factors associated with pre-eclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1003-1010.
- ⁴⁰ Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz R. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 917-922.
- ⁴¹ Goodwin A, Mercer B. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Sep;193(3 Suppl): 973-978.
- ⁴² Skaerven R. The interval between pregnancies and the risk of Preeclampsia. *NEJM*. 2002; 346(1): 36-38.
- ⁴³ Salamelekis E. Androgen levels in the third trimester of pregnancy in patients with Preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 (Epub ahead of print).
- ⁴⁴ Quinn MJ. Preeclampsia and partial uterine denervation. *Med Hypoth*. 2005; 64:449-454.
- ⁴⁵ Bodnar L. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005; 15(7):475-482.
- ⁴⁶ Cotton D, Lee W, Mitha J, Dorman K. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. *Am. J Obstet Gynecol*. 1998; 158: 523-525.
- ⁴⁷ William D, De Swiet M. The pathophysiology of preeclampsia. *Intensive Care Med* 1997; 23:620-629.
- ⁴⁸ Spargo B, McCartney C, Winemiller R. Glomerular capillary endotheliosis in toxemia of pregnancy. *Arch Pathol* 68; 593: 1959.
- ⁴⁹ Strevens H, Wide-Swensson D, Hansen A, Horn T, Ingemarsson I, Larsen S, Willner J, Olsen S. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003. 110: 831–836.
- ⁵⁰ Pattaragarn A, Ruangvutilert P, Witoonchart C, Seneewong P. Toxemia of Pregnancy in a teenage adopted girl. *Siriraj Med J* 2005; 57 (6): 197-200.
- ⁵¹ Leduc L, Wheeler J, Krshan B, Mitchell P, Cotton D. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 14-17.

- ⁵² Katz V, Thorp J, Rozas L, Bowes W. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1142-1145.
- ⁵³ Sibai B, Ramadin M, Chari R. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 171: 125-129.
- ⁵⁴ Gutiérrez E, García F, León R, Montes E, Franco J, Mateo F. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*: 2010; 102 (7): 450-458.
- ⁵⁵ Schwartz R, Feske S, Polak J, DeGirolami U, Iaia A, Beckner K, Bravo S, Klufas R, Chai R, Repke J. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000; 217: 371-376.
- ⁵⁶ Domínguez B, García D, Romero A, Sánchez J, García R, Navarro J. Leucoencefalopatía posterior reversible en una paciente con eclampsia posparto. *Med Intens* 2008; 32 (7); 361-363.
- ⁵⁷ Furuya M, Kurasawa K, Nagahama K, Kawachi K, Nozawa A, Takahashi T, Auki I. Disrupted balance of angiogenic and antiangiogenic signalings in preeclampsia. *Jour Pregn.* 2011; 1-10.
- ⁵⁸ Zhou Y, Damsky C, Fisher S. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest* 1997; 99: 2139-2151.
- ⁵⁹ Bdolah Y, Karumanchi S, Sachs B. Recent Advances in Understanding of Preeclampsia, *Croat Med J*, 2005; 46(5): 728-736.
- ⁶⁰ Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S, Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia, *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010; 37(2): 239-253.
- ⁶¹ Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004; 95:884-891.
- ⁶² Levine R, Lam C, Qian C, Yu K, Maynard S, Sachs B, Sibai B, Epstein F, Romero R, Thadhani R, Karumanchi S. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
- ⁶³ Wang A, Rana S, Karumanchi SA, Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 2009; 24:147-158.

- ⁶⁴ Arngrimsson, R, Bjornsson S, Geirsson R, Bjornsson H, Walker J, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97, 762–769.
- ⁶⁵ Cnattingius, S, Reilly M, Pawitan Y, Lichtenstein, P. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am. J. Med. Genet.* 2004; 130, 365–371.
- ⁶⁶ Moses E, Lade J, Guo G. A genome scan in families from Australia and New Zealand confirms the presence of a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia, on chromosome 2. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1581–1585.
- ⁶⁷ Chappell S, Morgan L, Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia, *Clinical Science.* 2006; 110: 443–458.
- ⁶⁸ Williams P, Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2011 xxx: 1–13.
- ⁶⁹ Farag K, Hassan I, Ledger W. Prediction of preeclampsia: can it be achieved? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 464–482.
- ⁷⁰ Wallukat G, Homuth V, T. Fischer T. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT receptor. *Journal of Clinical Investigation* 1999; 103 (7), 945–952.
- ⁷¹ Zhou C, Zhang Y, Irani R. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nature Medicine.* 2008; 14 (8): 855–862.
- ⁷² Dechend R, Viedt C, Muller D, Ugele B, Brandes R, Wallukat G, Park J, Janke J, Barta P, Theuer J, Fiebeler A, Homuth V, Dietz R, Haller H, Kreuzer J, Luft F. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation.* 2003; 107:1632–1639.
- ⁷³ Friedman S, Schiff E, Emeis J, Dekker G, Sibai B. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 202–203.
- ⁷⁴ Oliveira L, Karumanchi A, Sass N; Pré-eclâmpsia: estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010; 32(12):609-616.
- ⁷⁵ Sharma J, Kumar A, Kumar A, Malhotra M, Arora R, Prasad S, Batra S. Effect of lycopene on preeclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81: 257–262.

- ⁷⁶ Rumbold A, Crowther C, Haslam R, Dekker G, Robinson J. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006; 354: 1796–1806.
- ⁷⁷ Poston L, Briley A, Seed P, Kelly F, Shennan A. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145–1154.
- ⁷⁸ Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180, 499-506.
- ⁷⁹ Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol.* 2010; 47(7-8):1500-1506.
- ⁸⁰ Gardner L, Hiby S, Sharkey A, Moffett A. Conformation 19 of human leucocyte antigen-C molecules at the surface of human trophoblast cells. *Immunology.* 2008; 124(3):322-328.
- ⁸¹ Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S. Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion, *American Journal of Pathology* 2008; 173 (3), 653–664.
- ⁸² Hiby S, Walker J, O’Shaughnessy K, Redman C, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957–965.
- ⁸³ Tayade C, Hilchie D, He H. “Genetic deletion of placenta growth factor in mice alters uterine NK cells,” *Journal of Immunology*, 2007; 178 (7), 4267–4275.
- ⁸⁴ Kim Y, Romero R. Toll-like receptor 4: A potential link between "danger signals," the innate immune system, and preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193 (3 Suppl):921 e1-8.
- ⁸⁵ Szmídt-Adjíde V, Venditelli F, David S, Bredent Bangou J, Janky E. Calciuria and preeclampsia: A case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; 125 (2); 193-198.
- ⁸⁶ Belizán J, Villar J. The relationship between calcium intake and edemaproteinuria and hypertension-gestosis: a hypothesis. *American Journal of Clinical Nutrition* 1980; 33: 2202-2210.
- ⁸⁷ López-Jaramillo P, Delgado F, Jácome P, Terán E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation reduces the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstetrics and Gynecology* 1997; 90: 162-167.

- ⁸⁸ Levine R, Hauth J, Curet L, Sibai B, Catalano P, Morris C, DerSimonian R, Esterlitz J, Raymond E, Bild D, Clemens J, Cutler J. Trial of calcium for prevention of preeclampsia. *NEJM*. 1997; 337:69-76.
- ⁸⁹ Appel L, Moore T, Obarzanek E, Vollmer W, Svetkey L, Sacks F, Bray G, Vogt T, Cutler J, Windhauser M, Lin P, Karanja N . A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *NEJM*. 1997; 336: 1117-1124.
- ⁹⁰ Atallah A, Hofmeyr G, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD001059. DOI:10.1002/14651858. CD001059.pub3.
- ⁹¹ Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaides K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000; 107:1265-1270.
- ⁹² Smith GC, Stenhouse E, Crossley J, Aitken D, Cameron A, Connor J. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1762-1767.
- ⁹³ Spencer K, Cowans N, Chafetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29:128-134.
- ⁹⁴ Salomon L, Benattar C, Audibert F, et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1517-1522.
- ⁹⁵ Laigaard J, Sorensen T, Placing S. Reduction of the disintegrin and metalloprotease ADAM12 in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106:144-149.
- ⁹⁶ Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+ 6 weeks of gestation in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32:732-739.
- ⁹⁷ Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1367-1391.
- ⁹⁸ Audibert F, Boucoiran I, An N. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:383.e1-8.

- ⁹⁹ Taylor R, Grimwood J, Taylor R, McMaster M, Fisher S, North R. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177–182.
- ¹⁰⁰ Lam C, Lim K, Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005; 46: 1077–1085.
- ¹⁰¹ Ostendorf T, De Vriese A, Floege J. Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2778–2780.
- ¹⁰² Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 28.e1–28.e6.
- ¹⁰³ Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190: 1541–1547.
- ¹⁰⁴ Asvold et al, Angiogenic Factors in Maternal Circulation and the Risk of Severe Fetal Growth Restriction, *Am J Epidemiol*. 2011; 173: 630–639.
- ¹⁰⁵ Maynard S, Min J, Merchan J. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Investig*. 2003; 111: 649–658.
- ¹⁰⁶ Rana S, Karumanchi SA, Levine R. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007; 50:137–142.
- ¹⁰⁷ Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med*. 2006; 12: 642–649.
- ¹⁰⁸ Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009; 22: 1021–1038.
- ¹⁰⁹ Kim S, Ryu H, Yang J. Increased sFLT-1 to PIGF ratio in women who subsequently develop preclampsia. *J Korean Med Sci*. 2007; 22: 873–877.
- ¹¹⁰ Burger O, Pick E, Zwickel J. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2004; 25: 608–622.

- ¹¹¹ Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197: 35.e1–35.e7.
- ¹¹² Nicolaidis K, Bindra, R, Turan O. A novel approach to first trimester screening for early Pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 27: 13-7.
- ¹¹³ Loechel F, Fox J, Murphy G, Albrechtsen R, Wewer U. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 278: 511–515.
- ¹¹⁴ Cowans N, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn*. 2007; 27: 264–271.
- ¹¹⁵ Spencer K, Cowans N, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008; 28: 212–216.
- ¹¹⁶ Poon L, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaidis K. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1082–1090.
- ¹¹⁷ Halim A, Kanayama N, El-Maradny E. Plasma P selectin (GMP-140) and glyocalicin are elevated in preeclampsia and eclampsia: their significances. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 272–277.
- ¹¹⁸ Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, et al. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64:469–473.
- ¹¹⁹ Kim S, Ryu H, Yang J. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 452–456.
- ¹²⁰ Wald N, Morris J, Ivison J, Wu T, George L. Screening in early pregnancy for pre-eclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat Diagn* 2006; 26: 559–564.
- ¹²¹ D'Anna R, Baviera G, Corrado F. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:540–543.
- ¹²² Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol*. 2003; 110:46–52.

- ¹²³ Akolekar R. Maternal plasma inhibin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy, *Prenat Diagn* 2009; 29: 753–760.
- ¹²⁴ Leal A, Poon L, Frisova V, Veduta A, Nicolaides K. First-trimester maternal serum tumor necrosis factor receptor-1 and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 135–141.
- ¹²⁵ Serin I, Ozcelik B, Basbug M, Kilic H, Okur D, Erez R. Predictive value of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 100: 143–145.
- ¹²⁶ Schipper E, Bolte A, Schalkwijk C, Van-Geijn H, Dekker G. TNF-receptor levels in preeclampsia—results of a longitudinal study in high-risk women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 18: 283–287.
- ¹²⁷ Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 1256s-1261s.
- ¹²⁸ Hauth J, Clifton R, Roberts J. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:327.e1-6.
- ¹²⁹ Wolf M, Sandler L, Munoz K. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:1563–1568.
- ¹³⁰ Spencer K, Yu C, Rembouskos G. First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy* 2005; 24: 303–311.
- ¹³¹ Pal S, Wu J, Murray J. An antiangiogenic neurokinin-B/thromboxane A2 regulatory axis. *Journal of Cell Biology* 2006; 174 (7): 1047–1058.
- ¹³² Cunningham, Macdonald, Grant, Leveno; en: *Obstetricia de Williams*; Editorial Médica Panamericana; 20a edición, Buenos Aires- Argentina, 1998 pp 115.
- ¹³³ Loraine J, Matthew G. Chorionic gonadotropin in toxæmias of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1950; 57: 542- 551.
- ¹³⁴ Teoh E, Sivasambo R. Immunological chorionic gonadotropin titres in severe toxæmia of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 95: 1268-1275.
- ¹³⁵ Vaillant P, David E, Lemay C, Boitte E, Devulder G, Fievet P. Gonadotrophines chorioniques plasmatiques entre 14 et 20 semaines d'amenorrhæe: un marqueur de l'hypertension gravidique. *Presse Med* 1992; 1413-1418.

- ¹³⁶ Gonen R, Perz R, David M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992; 80:83-86.
- ¹³⁷ Sorensen T, Williams M, Zingheim R, Clement S, Hickok D. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-838.
- ¹³⁸ Wenstrom K, Owen J, Boots L, Dubard M. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1038-1041.
- ¹³⁹ Muller F, Savey L, Le Fiblec B, Butssirres L, Ndayizamba G, Colau J, Giraudet P, MD", Maternal human chorionic gonadotropin level at 15 weeks is serum a predictor for preeclampsia *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 37-40.
- ¹⁴⁰ Adnan M, Ashour M, Ellice S, Lieberman M, Haug L, Repke J. The value of elevated second-trimester [3-human chorionic gonadotropin in predicting development of preeclampsia *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 438-442.
- ¹⁴¹ Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto C, Venturini P, De Biasio P. Association between birth weight and first-trimester free b–human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein *Fertil Steril* 2008; 89:174–178.
- ¹⁴² Ranta JK, et al. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol* 2011 epub ahead of print.
- ¹⁴³ Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1452–1458.
- ¹⁴⁴ Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Porter T, Luthy D, Comstock C. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1446–1451.
- ¹⁴⁵ Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, et al. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn.* 2010; 30:1138–1142.
- ¹⁴⁶ Kuc S, Wortelboer E, Rijn B, Franx A, Visser G, Schielen P. Evaluation of 7 Serum Biomarkers and Uterine Artery Doppler Ultrasound for First-Trimester Prediction of

Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2011; 66 (4): 225-239.

¹⁴⁷ **Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N.. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002; 35:531-538.**

¹⁴⁸ **Cuckle H, Benn P. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects. In: Milunsky A, Milunsky J. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2010. p. 771.**

¹⁴⁹ **Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999; 14: S90–S96.**

¹⁵⁰ **Kniss DA, Shubert PJ, Zimmerman PD, Landon MB, Gabbe SG. Insulin-like growth factors: their regulation of glucose and amino acid transport in placental trophoblasts isolated from first trimester chorionic villi. *J Reprod Med* 1994; 39: 249–256.**

¹⁵¹ **Odibo A, Zhong Y, Longtine N, Tuuli M, Odibo L, Cahill A, Macones G, Nelson D, First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction, *Placenta*. 2011; 32: 333- 338.**

¹⁵² **Poon L, Maiz N, Valencia C. 2008. First-trimester maternal serum PAPP-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 33: 23–33.**

¹⁵³ **Poon L, Kametas N, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides K. First trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009; 53: 812– 818.**

¹⁵⁴ **Pilalis A, Souka A, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 135–140.**

¹⁵⁵ **Spencer K, Yu C , Cowans J, Otigbah C, Nicolaides K. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 2005; 25: 949–953.**

¹⁵⁶ **Bahado-Singh R, Jodicke C. Uterine Artery Doppler in First Trimester Screening. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2010, 53 (4), 879–887.**

¹⁵⁷ **Pérez E, Calles L, Perez T, Sancho J, Martinez C, Iglesia E. Análisis de la relación entre marcadores de cromosomopatía del primer trimestre (PAPP-A y B-HCG) y bajo peso al nacer. 31 Congreso Nacional de la SEGO Mayo 2011.**

- ¹⁵⁸ Callaghan DA, Rowland TC, Goldman DE Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart. *Obstet Gynecol* 1964; 23: 637-641.
- ¹⁵⁹ Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983; 1: 675-677.
- ¹⁶⁰ Zhong Y, Tuuli M, Odibo A. First trimester assessment of placenta function and the prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010; 30: 293-308.
- ¹⁶¹ Plasencia W, Maiz N, Poon L, et al. Uterine artery Doppler at 11+ 0 to 13+ 6 weeks and 21+ 0 to 24+ 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet.Gynecol.* 2008; 32: 138-146.
- ¹⁶² Gratacós E, Figueras F, Hernandez E, Puerto B. En: *Doppler en Medicina Fetal*. Editorial Médica Panamericana. Madrid-España 2010, pp 111-119.
- ¹⁶³ Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 441-449.
- ¹⁶⁴ Cafici D. Evaluación de las arterias uterinas mediante Doppler. En Cafici D (ed) *Ultrasonografía Doppler en Obstetricia*. Ediciones Journal Buenos Aires 2008; pp 59-84.
- ¹⁶⁵ Todros T, Ferrazzi E, Arduini D, et al. Performance of Doppler ultrasonography as a screening test in low risk pregnancies: results of a multicentric study . *J Ultrasound Med.* 1995; 14: 343-348.
- ¹⁶⁶ Coleman MA, McCowan LM, North RA. “Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women”. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000; 15: 7-12.
- ¹⁶⁷ Cnossen J, Morris R, ter-Riet G, Mol B, v/d-Post J, Coomarasamy A, Zwinderman A, Robson S, Bindels P, Kleijnen J, Khan K. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis, *CMAJ.* 2008; 178(6):701-711.
- ¹⁶⁸ Papageorghiou A, Campbell S. First trimester screening for preeclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2006; 18: 594-600.
- ¹⁶⁹ Poon L, Karagiannis G, Leal A. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009; 34: 497-502.

- ¹⁷⁰ Cortés-Yepes H. Doppler de Arterias Uterinas en el Primer Trimestre de Embarazo para la Detección de los Trastornos Hipertensivos Asociados con el Embarazo. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2009; 60 (4): 328-333.
- ¹⁷¹ Cuckle H, Screening for Preeclampsia: Lessons from Aneuploidy Screening. *Placenta* 2011; 32: S42-S48
- ¹⁷² Poon L, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides K. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11–13 weeks , *Prenat Diagn* 2010; 30: 216–223.
- ¹⁷³ Melchiorre K, Leslie K, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B, First-trimester uterine artery Doppler indices in the prediction of small-for-gestational age pregnancy and intrauterine growth restriction *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 524-529.
- ¹⁷⁴ Dugoff L, Lynch A, Cioffi-Ragan D, et al. First trimester uterine artery Doppler abnormalities predict subsequent intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 1208–1212.
- ¹⁷⁵ Detti L, Johnson S, Diamon M, Puschesk E. First-trimester Doppler investigation of the uterine circulation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 195, 1210–8.
- ¹⁷⁶ Martin A, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides K. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6): 583-6.
- ¹⁷⁷ Gómez O, Martínez J, Figueras F, del Río M, Borobio V, Puerto V, Coll O, Cararach V. Uterine artery doppler at 11-14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications of unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 26: 490-494.
- ¹⁷⁸ Robinson H, Fleming J. A critical evaluation of sonar crown rump length measurements. *BJOG* 1975; 82:702-710.
- ¹⁷⁹ Pickering T, Hall J, Appel l, Falkner B, Graves J, Hill M, Jones D, Kurtz T, Sheps S, Roccella E. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals, *Hypertension.* 2005; 45:142-161.
- ¹⁸⁰ Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer M. Tests to predict preeclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy.* 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier. In press 2009.

-
- ¹⁸¹ Newhouse S, Davidge S, Winkler-Lowen B, Demianczuk N, Guilbert L. In vitro differentiation of villous trophoblasts from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction with and without preeclampsia. *Placenta* 2007; 28: 999-1003.
- ¹⁸² Van den Elzen H, Cohen-Oberbeek T, Grobbee D, Quartero R, Wladimiroff J. Early uterine artery doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35 and older. *Ultrasound Obst and Gyn.* 1995;5: 328-333.
- ¹⁸³ Ness R, Roberts J. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia; a hypothesis and its implications. *Am Tour Obst and Gyn* 1996; 175: 1365-1370.
- ¹⁸⁴ Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B, First trimestre uterine artery doppler indices in term and preterm preeclampsia, *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 32: 133-137.
- ¹⁸⁵ Volebregt K, Gisolf J, Guelen I. Limited accuracy of the hyperbaric index, ambulatory blood pressure and sphyngmomanometry measurements in predicting gestational hypertension and preeclampsia. *J Hypertension.* 2010; 28: 127-134.
- ¹⁸⁶ Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first trimestre maternal serum free β hCG, PAPP-A and inhibin A. *Prenatal Diagn* 2003; 23: 990-996.
- ¹⁸⁷ Poon L, Akolekar R, Lachman R, Beta J, Nicolaides K. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 662-670.