

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO PATOLOGÍA QUIRÚRGICA,
REPRODUCCIÓN HUMANA Y FACTORES PSICOLÓGICOS Y EL PROCESO
DE ENFERMAR



CRIBADO DE PREECLAMPSIA CON ESTUDIO
DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS

TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR TATIANA FIGUERAS FALCÓN
DIRIGIDA POR EL PROFESOR DON JOSÉÁNGEL GARCÍA HERNÁNDEZ

EL DIRECTOR

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, Octubre 2015

Para mis padres, Cristina y Humberto...
porque mi infancia la recuerdo con felicidad, por tantos besos y abrazos,
por ser mis ejemplos de bondad y generosidad,
de respeto y tolerancia, de trabajo y responsabilidad,
por la confianza y el constante apoyo en mi vida personal y profesional,
por caminar a mi lado haciéndome sentir arropada y en libertad.

AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Don José Ángel García Hernández, por transmitirme su pasión por la Obstetricia, por darme la oportunidad de crecer profesionalmente haciendo lo que tanto me gusta y por haberme guiado con sabiduría y paciencia en este trabajo.

A la Dra. Leonor Valle Morales, por contar conmigo para este proyecto desde el inicio y por apoyarme siempre en los buenos momentos y en los difíciles también.

Al Dr. Octavio Ramírez García, por confiar en mí y valorar mi trabajo día a día.

A Mariángeles, Silvia, Carmen Rosa, Raquel y a todos los que hacen que el día a día sea tan agradable. A Lourdes y a Luisa por facilitarme la labor técnica de la tesis.

A Ana, Cristina, Vero, Merche, Bea, Lucía y Laura, mis queridísimas amigas, por tantas risas compartidas, por estar siempre a mi lado y porque hasta en la distancia estamos unidas.

A mis abuelos, Pepe, Pino, Luis y Cristina, por ser lo más grande de mi familia.

A mi tía Adita, por estar siempre dispuesta, por querernos tanto.

A mi hermano Daniel, por eso tan especial que nos une desde siempre.

A Alberto, mi compañero, mi principal apoyo todos los días, por haberme dado lo más importante de mi vida.

A mis niños, Luis y Daniel, mis dos viditas, por hacerme sonreír cada día.

ÍNDICE

	Página
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Preeclampsia	3
1.1.1 Epidemiología	3
1.1.2 Clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo	4
1.1.3 Definición de los Estados Hipertensivos del Embarazo	7
1.1.3.1 Hipertensión gestacional	7
1.1.3.2 Preeclampsia	8
1.1.3.3 Hipertensión arterial crónica en la gestación	18
1.1.4 Etiopatogenia de la Preeclampsia	19
1.1.5 Métodos de cribado de Preeclampsia	30
1.1.5.1 Historia clínica	31
1.1.5.2 Marcadores bioquímicos	34
1.2 Cribado de Preeclampsia mediante el estudio Doppler de las Arterias Uterinas	37
1.2.1 Aplicación del Doppler en el estudio del flujo de las Arterias Uterinas	37
1.2.2 Metodología de medición en las Arterias Uterinas	41
1.2.2.1 Vía de abordaje	41
1.2.2.2 Técnica para optimizar el estudio Doppler de las Arterias Uterinas	44
1.2.2.3 Variables medibles (valoración cuantitativa y cualitativa)	46
1.2.3 Situación actual del Cribado de Preeclampsia y el estudio mediante Doppler de las Arterias Uterinas	51
II. OBJETIVOS	59

III. MATERIAL Y MÉTODO	63
3.1 Tipo de estudio	65
3.2 Sujetos a estudio	66
3.2.1 Criterios de inclusión	66
3.2.2 Criterios de exclusión	66
3.3 Metodología de trabajo	66
3.3.1 Grupos de estudio	67
3.3.2 Seguimiento de las pacientes	69
3.4 Variables recogidas en el estudio	73
3.5 Descripción de métodos y definiciones	77
3.5.1 Metodología para la medición del Doppler de las arterias uterinas en las semanas 18-22	77
3.5.2 Doppler anormal de las Arterias Uterinas	77
3.5.3 Hipertensión Gestacional	78
3.5.4 Preeclampsia	78
3.5.5 Crecimiento Intrauterino Restringido	78
3.6 Procesamiento de datos	80
IV. RESULTADOS	83
4.1 Tamaño de la muestra	85
4.2 Análisis comparativo entre el grupo no Doppler y el grupo Doppler	86
4.2.1 Variables sociodemográficas y antropométricas	86
4.2.1.1 Edad	86
4.2.1.2 Etnia	86
4.2.1.3 Índice de Masa Corporal	87
4.2.2 Antecedentes personales	87
4.2.2.1 Hábito tabáquico	87
4.2.2.2 Patología crónica	88
4.2.3 Antecedentes obstétricos	89

4.2.3.1 Paridad	89
4.2.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas	89
4.2.3.3 Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en gestaciones previas	90
4.2.4 Análisis descriptivo de los resultados en la gestación actual	91
4.3 Análisis comparativo entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico	
Doppler patológico	94
4.3.1 Variables sociodemográficas y antropométricas	94
4.3.1.1 Edad	94
4.3.1.2 Etnia	95
4.3.1.3 Índice de Masa Corporal	95
4.3.2 Antecedentes Personales	96
4.3.2.1 Hábito tabáquico	96
4.3.2.2 Patología crónica	97
4.3.3 Antecedentes obstétricos	98
4.3.3.1 Paridad	98
4.3.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas	99
4.3.3.3 Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en gestaciones previas	100
4.3.4 Gestación Actual	102
4.3.4.1 Vía del parto	102
4.3.4.2 Preeclampsia en la gestación actual	102
4.3.4.3 Muerte fetal anteparto en la gestación actual	104
4.3.4.4 Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera en la gestación actual	106

4.4 Análisis comparativo entre la Preeclampsia precoz y la Preeclampsia

tardía	110
4.4.1 Variables sociodemográficas y antropométricas	110
4.4.1.1 Edad	110
4.4.1.2 Etnia	111
4.4.1.3 Índice de Masa Corporal	112
4.4.2 Antecedentes Personales	112
4.4.2.1 Hábito tabáquico	112
4.4.2.2 Patología Crónica	113
4.4.3 Antecedentes Obstétricos	114
4.4.3.1 Paridad	114
4.4.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas	115
4.4.3.3 Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en gestaciones previas	116
4.4.4 Gestación actual	117
4.4.4.1 Doppler de las Arterias Uterinas	117
4.4.4.2 Vía del parto	117
4.4.4.3 Crecimiento Intrauterino Restringido en la gestación actual	118
4.4.4.4 Muerte Fetal Anteparto en la gestación actual	119
4.4.4.5 Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta en la gestación actual	119
4.4.4.6 Edad gestacional en el momento del parto	119
4.4.4.7 Test de Apgar	119
4.4.4.8 pH arterial del cordón umbilical	120
4.4.4.9 Traslado del recién nacido	121
4.4.4.10 Mortalidad neonatal	121

4.5 Índice de Pulsatilidad de las Arterias Uterinas en la semana 20 de gestación	122
4.6 Capacidad predictiva del Doppler de las Arterias Uterinas para la Preeclampsia y el Crecimiento Intrauterino Restringido	125
V. DISCUSIÓN	130
5.1 Características basales de las embarazadas	135
5.1.1 Variables sociodemográficas y antropométricas	140
5.1.2 Antecedentes personales	141
5.1.3 Antecedentes obstétricos	142
5.2 Resultados en la gestación actual	144
5.2.1 Vía del parto	145
5.2.2 Preeclampsia	145
5.2.3 Crecimiento Intrauterino Restringido	156
5.2.4 Preeclampsia asociada al Crecimiento Intrauterino Restringido	157
5.2.5 Muerte Fetal Anteparto y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta	159
5.2.6 Otros resultados perinatales adversos	160
VI. CONCLUSIONES	167
VII. BIBLIOGRAFÍA	173
VIII. ANEXOS	187
Anexo I. Fragmento del proyecto del multicéntrico donde queda reflejada la inclusión del CHUIMI	189
Anexo II. Consentimiento Comité de Ética para el estudio multicéntrico	193
Anexo III. Inclusión como colaboradores en la beca FIS	194
Anexo IV. Consentimiento informado para la paciente	196

ABREVIATURAS

PE	Preeclampsia
EHE	Estados Hipertensivos del Embarazo
OMS	Organización Mundial de la Salud
CMACE	Centre for Maternal and Child Enquiries
CHUIMI	Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil-Insular
HTA	Hipertensión arterial
CIR	Crecimiento Intrauterino Restringido
EAP	Edema Agudo de Pulmón
DPPNI	Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TA	Tensión arterial
p.e.	Por ejemplo
ACOG	Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SGOC	Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Canadá
EG	Edad gestacional
RR	Riesgo Relativo
NK	Natural killer
dNK	Natural killer de la decidua
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
FIGF	Factor de crecimiento placentario
IL-8	Interleuquina 8
IP-10	Interferon inducible protein-10
sFlt-1	Forma soluble de la tirosina quinasa-1 similar al fms
sEng	Soluble endoglin
HC	Historia clínica
VPP	Valor predictivo positivo

VPN	Valor predictivo negativo
IMC	Índice de masa corporal
PAPP-A	Proteína plasmática A asociada al embarazo
IC	Intervalo de Confianza
OR	Odd ratio
AUt	Arteria uterina
DAUt	Doppler de las arterias uterinas
IP	Índice de Pulsatilidad
IR	Índice de Resistencia
IPm	Índice de Pulsatilidad medio
UDP	Unidad de Diagnóstico Prenatal y Terapia Fetal
FIS	Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III
CI	Consentimiento Informado
EG	Edad gestacional
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
PFE	Peso fetal estimado
ROC	Receiver operating characteristic curve
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Preeclampsia

1.1.1 Epidemiología

La Preeclampsia (PE) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal. Afecta al 2-8% de los embarazos y se estima que entre 50.000 y 60.000 mujeres mueren cada año en el mundo por causas relacionadas con esta enfermedad^{1,2}, si bien hay que tener en cuenta que estas cifras incluyen a veces otros estados hipertensivos del embarazo (EHE).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2014 publicó que a nivel mundial, los EHE suponen la segunda causa de muerte materna relacionada con la gestación, estando en primer lugar las hemorragias obstétricas. En este análisis, los EHE constituyen el 14% de las muertes, llegando a alcanzar una cifra máxima de 22,1% en Latinoamérica y Caribe. En países desarrollados, los EHE suponen la tercera causa de muerte materna, estando en primer lugar la hemorragia obstétrica y en segundo lugar el embolismo³. En el Reino Unido, a través del *Centre for Maternal and Child Enquiries* (CMACE), se realiza una auditoría con carácter trianual sobre las causas de mortalidad materna, en la que la PE también se sitúa como la segunda causa de muerte⁴.

La Figura 1 muestra la distribución de las causas de mortalidad según las regiones establecidas en los Objetivos del Milenio de la OMS publicado en 2014³.

En España, Cararach, tras el análisis de 70.033 nacimientos en 23 hospitales nacionales, observó una frecuencia global de EHE de 2,23% y específicamente de PE de 1,1%⁵. En el Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil (CHUIMI) en Las Palmas de Gran Canaria, en el período comprendido entre 2004 y

2005, en el que hubo un total de 7930 partos, se objetivó una incidencia de EHE de 4,85%, siendo la incidencia de PE de 1,5%.

	Abortion		Embolism		Haemorrhage		Hypertension		Sepsis		Other direct causes		Indirect causes	
	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)	N	% (95% UI)
Worldwide	193 000	7.9% (4.7-13.2)	78 000	3.2% (1.8-5.5)	661 000	27.1% (19.9-36.2)	343 000	14.0% (11.1-17.4)	261 000	10.7% (5.9-18.6)	235 000	9.6% (6.5-14.3)	672 000	27.5% (19.7-37.5)
Developed regions	1100	7.5% (5.7-11.6)	2000	13.8% (10.1-22.0)	2400	16.3 (11.1-24.6)	1900	12.9% (10.0-16.8)	690	4.7% (2.4-11.1)	2900	20.0% (16.6-27.5)	3600	24.7% (19.5-33.9)
Developing regions	192 000	7.9% (4.7-13.2)	76 000	3.1% (1.7-5.4)	659 000	27.1% (19.9-36.4)	341 000	14.0% (11.1-17.4)	260 000	10.7% (5.9-18.7)	232 000	9.6% (6.4-14.3)	668 000	27.5% (19.7-37.6)
Northern Africa	490	2.2% (0.9-4.9)	720	3.2% (0.9-8.9)	8300	36.9% (24.1-51.6)	3800	16.9% (11.9-22.9)	1300	5.8% (2.3-12.9)	3800	17.1% (7.7-30.8)	4000	18.0% (9.5-30.2)
Sub-Saharan Africa	125 000	9.6% (5.1-17.2)	27 000	2.1% (0.8-4.5)	321 000	24.5% (16.9-34.1)	209 000	16.0% (11.7-21)	134 000	10.3% (5.5-18.5)	119 000	9.0% (5.1-15.7)	375 000	28.6% (19.9-40.3)
Eastern Asia	420	0.8% (0.2-2.0)	6500	11.5% (1.6-40.6)	20 000	35.8% (10.9-68.2)	5900	10.4% (3.9-20.2)	1500	2.6% (0.4-9.7)	8000	14.1% (2.0-51.3)	14 000	24.9% (6.4-58.8)
Southern Asia	47 000	5.9% (1.5-17.3)	17 000	2.2% (0.5-6.8)	238 000	30.3% (14.0-54.8)	80 000	10.3% (5.8-16.6)	107 000	13.7% (3.3-35.9)	65 000	8.3% (3.3-17.7)	229 000	29.3% (12.2-55.1)
Southeastern Asia	11 000	7.4% (2.8-18.4)	18 000	12.1% (3.2-33.4)	44 000	29.9% (15.2-51.3)	21 000	14.5% (8.4-22.7)	8100	5.5% (1.8-15.0)	20 000	13.8% (5.6-31.2)	25 000	16.8% (7.8-34.2)
Western Asia	860	3.0% (1.0-7.6)	2600	9.2% (3.3-22.6)	8900	30.7% (17.4-49.1)	3900	13.4% (7.5-21.2)	1400	4.8% (1.5-13.1)	4500	15.6% (6.6-33.7)	6700	23.4% (11.3-43.1)
Caucasus and central Asia	250	4.6% (2.7-8.2)	590	10.9% (6.2-18.2)	1200	22.8% (17.2-30.3)	790	14.7% (11.6-18.3)	460	8.5% (5.7-13.6)	910	16.8% (12.6-23.2)	1200	21.8% (16.2-29.9)
Latin America and Caribbean	6900	9.9% (8.1-13.0)	2300	3.2% (2.6-4.7)	16 000	23.1% (19.7-27.8)	15 000	22.1% (19.9-24.6)	5800	8.3% (5.6-12.5)	10 000	14.8% (11.7-19.4)	13 000	18.5% (15.6-22.6)
Oceania	290	7.1% (1.2-22.9)	610	14.8% (1.9-47.6)	1200	29.5% (8.5-61.7)	560	13.8% (4.9-25.8)	200	5.0% (0.6-18.5)	510	12.4% (2.3-38.7)	710	17.4% (4.7-44.3)

Data shown are the estimated proportion of cause of death (%) with 95% uncertainty interval (95% UI).

Figura 1. Distribución de las causas de mortalidad según las regiones establecidas en los *Objetivos del Milenio* de la OMS publicado en 2014³.

1.1.2 Clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo

De forma general, los EHE se han dividido en cuatro entidades: hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión arterial (HTA) crónica e HTA crónica con PE sobreañadida; con las particularidades que puedan surgir en cada uno de sus diagnósticos y tratamientos.

La Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*) clasifica los EHE como se describe a continuación⁶:

1. HTA crónica.
2. Hipertensión gestacional.

3. Preeclampsia de novo o sobreinsertada a una HTA crónica.
4. Hipertensión crónica
5. Hipertensión de bata blanca.

Por otro lado, la Guía de Práctica Clínica Canadiense integra dentro de la clasificación de los EHE, los siguientes aspectos:

- Factores asociados de comorbilidad; como podrían ser la patología renal preexistente y la diabetes tipo I y II pregestacional.
- Condiciones adversas que pudieran aumentar el riesgo de una complicación severa de la PE; como cefalea, alteraciones visuales, epigastralgia, disnea, crecimiento intrauterino restringido (CIR) y oligoamnios.
- Complicaciones severas de la PE que requieren la finalización de la gestación; entre las que se encuentran la eclampsia, la plaquetopenia, el edema agudo de pulmón (EAP), el desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI) y la muerte fetal intrauterina.

Este nuevo concepto de clasificación hace que para llegar al diagnóstico de los distintos tipos de EHE, se tengan en cuenta factores pronósticos de resultados adversos, tanto maternos como fetales. Con ello, y de acuerdo a la existencia o no, de HTA previa a la gestación, los EHE se clasificarían como se describe a continuación.

- HTA de novo en la gestación.
 - HTA gestacional.
 - Preeclampsia.
 - Sin criterios de gravedad.
 - Con criterios de gravedad.
- HTA crónica.
 - No asociada a factores de comorbilidad.
 - Asociada a factores de comorbilidad.
 - Con PE sobreañadida.

- HTA no clasificable / Otros estados hipertensivos.

HTA crónica o previa a la gestación.	HTA que comienza antes del embarazo o antes de la semana 20 de gestación.
Con comorbilidad asociada.	Por ejemplo Diabetes tipo I ó II pregestacional, enfermedad renal. Mayor garantía de control estricto pregestacional por riesgo cardiovascular asociado.
Con Preeclampsia asociada.	Preeclampsia sobreinjertada, definida por la aparición de al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - HTA resistente, o - nueva proteinuria o en aumento, o - 1 ó más condiciones adversas, o - 1 ó más complicaciones severas. Preeclampsia severa: desarrollo de al menos 1 complicación severa.
HTA gestacional.	HTA que comienza por 1ª vez después de la semana 20 de gestación.
Con comorbilidad asociada.	Por ejemplo Diabetes tipo I ó II pregestacional, enfermedad renal. Mayor garantía de control estricto pregestacional por riesgo cardiovascular asociado.
Con Preeclampsia asociada.	Preeclampsia que puede aparecer semanas después del diagnóstico de la HTA gestacional. Definida por la aparición de HTA gestacional y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - nueva proteinuria o en aumento, o - 1 ó más condiciones adversas, o - 1 ó más complicaciones severas. Preeclampsia severa: desarrollo de al menos 1 complicación severa.
Preeclampsia.	Preeclampsia que aparece de novo, definida por la aparición de HTA gestacional y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - nueva proteinuria, o - 1 ó más condiciones adversas, o - 1 ó más complicaciones severas. Preeclampsia severa: desarrollo de al menos 1 complicación severa.
Otros EHE.	
HTA transitoria.	Provocada por algún estímulo (por ejemplo el dolor del trabajo de parto).
HTA “de bata blanca”.	TA elevada sólo en la consulta, normal en domicilio de forma reiterada.
HTA enmascarada.	TA normal en la consulta, HTA constatada en domicilio.

Tabla 1. Clasificación de los Estados Hipertensivos del Embarazo, adaptado de la Guía de Práctica Clínica del Colegio Canadiense de Obstetricia y Ginecología⁷ (HTA: hipertensión arterial; EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; TA: tensión arterial).

1.1.3 Definición de los Estados Hipertensivos del Embarazo.

Se considera HTA en la gestación, la existencia de tensión arterial sistólica (TAS) mayor ó igual a 140 mm Hg o la existencia de tensión arterial diastólica (TAD) mayor ó igual a 90 mm Hg, en varias tomas separadas, al menos dos de ellas, por cuatro horas. Las tomas de tensión arterial (TA) deben haber sido realizadas en un centro sanitario⁷.

Aquellos casos en los que se constate una toma de HTA de forma aislada, se clasificarían como *otros estados hipertensivos*, entre los que se encuentran la HTA transitoria como respuesta a un estímulo estresante (p.e. el dolor de las contracciones uterinas) y la HTA *de bata blanca* que cursa con elevación de la TA únicamente en la consulta y TA dentro de la normalidad de forma rutinaria en el control domiciliario⁷.

1.1.3.1 Hipertensión gestacional.

La hipertensión gestacional es la causa más frecuente de elevación tensional en la embarazada. Su incidencia se sitúa entre el 6 y el 17% en nulíparas, siendo esta menor en multíparas (2-4%). Su diagnóstico requiere la elevación de la TA por primera vez por encima de la semana 20 de gestación o en el puerperio precoz, en ausencia de proteinuria o de signos y síntomas asociados a la preeclampsia (maternos y fetales) y con desaparición de la misma antes de las seis semanas postparto⁸.

El diagnóstico de hipertensión gestacional se considera temporal, en función de que no se desarrolle una PE y de que se confirme la normalización de la TA una vez finalizado el puerperio, quedando así descartada una HTA crónica. La mayor

parte de las gestantes quedan normotensas en la primera semana postparto. La incidencia de mujeres en las que la TA persiste patológica más allá del puerperio es del 15%, diagnosticándose en estos casos una HTA crónica.

Semanas después del diagnóstico, la HTA gestacional podría derivar en una PE, con la aparición de proteinuria o de signos y síntomas englobados dentro de los factores adversos o de las complicaciones severas de la PE⁷.

A corto plazo, no se asocia con patología grave materna. Sin embargo, a largo plazo, la mujer que ha padecido una hipertensión gestacional, asocia mayor riesgo de padecer patología hipertensiva, cardiovascular, hiperlipidemia, enfermedad crónica renal y diabetes Mellitus; relacionadas con mucha frecuencia a un índice de masa corporal elevado^{9,10}. Con respecto a los resultados perinatales, éstos son normalmente favorables, similares a los de la población general.

En la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) se tiene en cuenta la existencia de factores de comorbilidad asociados, como la Diabetes Mellitus pregestacional, que sí se podrían asociar a resultados maternos y perinatales adversos (tanto a corto como a largo plazo). Así mismo, la hipertensión gestacional severa, definida como aquella en la que la cifra de TAS es igual o superior a 160 mm Hg y/o la TAD es igual o superior a 110 mm Hg, en dos tomas separadas al menos por 4 horas, presenta peores resultados maternos y fetales, similares a los de las pacientes que presentan una PE severa e incluso peores que los asociados a una PE leve o no complicada^{11,12}.

1.1.3.2 Preeclampsia.

La PE es un síndrome con afectación multisistémica que tiene lugar en la mujer embarazada. Cursa con elevación de la TA por encima de la semana 20 de

gestación o en el puerperio, asociada a proteinuria y/o a complicaciones analíticas y clínicas provocadas por una lesión endotelial en diversos órganos diana.

Clásicamente, para llegar al diagnóstico de PE se requería únicamente la aparición *de novo* de HTA igual o superior a 140/90 y proteinuria mayor de 0.3 gramos en orina de 24 horas, por encima de la semana 20 de gestación. Aunque cada vez más en desuso, esta definición sigue siendo la aceptada por sociedades nacionales e internacionales como la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)¹³ y la OMS¹⁴.

En la actualidad, varias guías clínicas, entre las que se encuentran la del ACOG y la de la Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Canadá (SGOC), han eliminado la proteinuria como criterio obligatorio para el diagnóstico de la PE^{7,8,15}.

Este cambio surge a raíz del convencimiento de que la **Preeclampsia** no se trata de una enfermedad, sino de un **síndrome en el que existe una disfunción endotelial multisistémica**. La proteinuria, al igual que la elevación de la TA, no es la causa, sino una de sus consecuencias. Estos parámetros clínicos, por sí solos, actúan como débiles predictores de los resultados adversos maternos y fetales¹⁶; por ello, esperar a la aparición de la proteinuria para diagnosticar la PE, podría retrasar el diagnóstico y las medidas terapéuticas adecuadas⁸. En la Tabla 2 se muestran los criterios diagnósticos para la Preeclampsia propuestos por el ACOG en 2014⁸.

Tensión Arterial	- TAS \geq 140 mmHg ó TAD \geq 90 mmHg, en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia, tras la semana 20 de gestación, en una mujer con TA previa normal. - TAS \geq 160 mmHg ó TAD \geq 110 mmHg, a comprobar en unos minutos para facilitar en el tiempo la terapia antihipertensiva.
y	
Proteinuria	- \geq 300 mg en orina recogida en 24 horas ó - Ratio proteínas/creatinina \geq 0.3 mg/dL ó - Tira reactiva 1+ (sólo si no disponibilidad de métodos cuantitativos).
o en ausencia de proteinuria, HTA de novo además	de la aparición de cualquiera de los siguientes:
Trombocitopenia	Recuento de plaquetas $<$ 100.000 / mL.
Insuficiencia Renal	Concentración de creatinina sérica $>$ 1.1mg/dL ó la duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra patología renal.
Función hepática alterada	Concentración de enzimas hepáticas duplicadas con respecto a los valores normales.
Edema pulmonar	
Sintomatología Cerebral o Visual	

Tabla 2. Criterios diagnósticos para la Preeclampsia, adaptado de *Hypertension in Pregnancy* del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología⁸ (TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; HTA: hipertensión arterial).

Así, para diagnosticar una PE se requiere la ***elevación de la TA de novo a partir de la semana 20 de gestación, además de al menos*** una de las siguientes condiciones:

- ***proteinuria de nueva aparición, y/o***
- ***una o más condiciones adversas, y/o***
- ***una o más complicaciones severas.***

En la Tabla 3 se muestran las condiciones adversas y las complicaciones severas de la Preeclampsia, tanto maternas como fetales, según la Guía de Práctica Clínica del 2014 de la SGOC⁷.

Órgano o Sistema afectado.	Condiciones adversas (aumentan el riesgo de complicaciones severas).	Complicaciones severas (indican la necesidad de finalizar la gestación).
Sistema Nervioso Central	Cefalea. Síntomas visuales.	Eclampsia. Síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior. Desprendimiento de retina o ceguera cortical. Puntuación Escala Glasgow < 13. Infarto cerebral, Accidente cerebral isquémico transitorio o déficit neurológico isquémico reversible (<48 horas).
Cardiorespiratorio	Dolor torácico. Disnea.	HTA severa no controlada (>12 horas a pesar del uso de tres antihipertensivos). Saturación de oxígeno en sangre <90%. Necesidad de >50% oxígeno durante >1 hora. Intubación (no por cesárea). Edema pulmonar. Soporte inotrópico positivo. Infarto/isquemia del miocardio.
Hematológico	Recuento células blancas elevado. INR o aPTT elevado. Recuento de plaquetas disminuido.	Recuento de plaquetas <50x10 ⁹ /L. Transfusión de cualquier derivado sanguíneo.
Renal	Creatinina sérica elevada. Ácido úrico en suero elevado.	Daño renal agudo. Nueva indicación de diálisis.
Hepático	Náuseas o vómitos. Reflujo gastroesofágico o dolor epigástrico. Enzimas hepáticas (AST, ALT), LDH o bilirrubina elevada en suero. Albúmina plasmática disminuida.	Disfunción hepática (INR >2 en ausencia de coagulación intravascular diseminada o warfarina). Rotura o hematoma hepático.
Feto-placentario	Frecuencia cardíaca fetal alterada. Crecimiento intrauterino restringido. Oligoamnios. Flujo telediastólico ausente o reverso en el estudio Doppler de Arteria Umbilical.	Desprendimiento prematuro de placenta con evidencia de compromiso materno o fetal. Flujo reverso en la onda A en el estudio Doppler del ductus venoso. Muerte fetal intrauterina.

Tabla 3. Condiciones adversas y complicaciones severas de la Preeclampsia. Adaptado de la Guía de Práctica Clínica del 2014 de la SGOC⁷ (HTA: hipertensión arterial; INR: international normalized ratio; aPTT: tiempo parcial de la tromboplastina activado; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa).

Existen múltiples **factores de riesgo** asociados a una mayor predisposición para desarrollar una PE. Los factores genéticos e inmunológicos están relacionados con la PE. Así, se ha objetivado mayor predisposición en casos de gestantes con antecedentes familiares de PE. El hecho de haber padecido una PE en una gestación previa, multiplica por siete el riesgo de recurrencia. La asociación entre esta patología y la nuliparidad, el embarazo tras un cambio de pareja, la concepción tras la inseminación artificial y el empleo de anticoncepción de barrera, implica una exposición limitada a antígenos paternos como posible factor predisponente¹⁷⁻²¹. La gestación múltiple incrementa el riesgo de padecer una PE, más aún si se trata de un embarazo triple, relacionado con la mayor masa placentaria. Esto justificaría la PE que se presenta en la gestación molar antes de la semana 20 de embarazo.

Las mujeres con patología de base relacionada con riesgo cardiovascular también tienen mayor probabilidad de desarrollar una PE, como pueden ser la edad materna superior a 40 años, la resistencia a la insulina, la Diabetes Mellitus, la obesidad, la HTA, la nefropatía, el síndrome antifosfolipídico y la patología inflamatoria sistémica. Sorprendentemente, el tabaco actúa como factor protector²².

A corto plazo, en las pacientes que cursan con una PE, se manifiesta una amplia variedad clínica asociada a la afectación multisistémica propia de este síndrome. De forma característica, se eleva la TA en respuesta a la vasoconstricción con aumento de la resistencia vascular. La clínica puede variar desde cursar únicamente con HTA, hasta presentar un cuadro florido de fallo multisistémico. La afectación de los distintos órganos y sistemas va a depender del estado previo de los mismos en función de la existencia de patología en la madre, así como de la severidad de la PE (ver Tabla 3).

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que, *a largo plazo*, las mujeres con historia de PE presentan un riesgo incrementado de padecer hipertensión y patología cardiovascular. Esta probabilidad se incrementa aún más en las mujeres que han cursado con PE recurrente en sus distintas gestaciones, en las que se ha requerido finalizar la gestación pretérmino (antes de la semana 37 de gestación) y en las que se desarrolló un feto con CIR⁸. En estas, el riesgo de padecer una cardiopatía en un futuro, es similar al de la población que presenta obesidad, Diabetes Mellitus o hábito tabáquico. Tal es así, que la Asociación Americana del Corazón, en 2011, añadió la PE a su lista de factores de riesgo cardiovascular²³.

Eclampsia.

Hace referencia a las convulsiones y/o al coma inexplicado que tienen lugar en una paciente con PE, durante la gestación o el postparto, sin otra enfermedad neurológica coincidente que pudiera justificarlo. En países desarrollados su incidencia se sitúa entre 1 de 2000 y 1 de 3448 mujeres (embarazadas o en el puerperio), siendo estas cifras superiores en áreas sin recursos y en gestaciones múltiples²⁴.

Su etiopatogenia es aún desconocida y las teorías que se plantean no disciernen entre si los hallazgos pudieran ser la causa o la consecuencia de las crisis convulsivas; entre éstos se encuentran el vasoespasmo por encefalopatía hipertensiva, la hemorragia cerebral, el edema o el infarto cerebral y la encefalopatía metabólica. Normalmente, la eclampsia viene precedida por una intensa cefalea occipital o frontal y alteraciones visuales como los escotomas, la visión borrosa y la fotofobia.

El diagnóstico de eclampsia casi siempre coincide con una crisis hipertensiva, sobre todo si esta tiene lugar anteparto. Su relación es aún mayor si se desarrolla antes de la semana 32 de gestación. Aproximadamente en un 16% no se objetiva una HTA coexistente, siendo este porcentaje menor (10%) si tiene lugar antes de la semana 32. Así mismo, su asociación con la presencia de proteinuria también es elevada (86%)²⁴, no siendo esta un requisito indispensable.

La eclampsia forma parte de los criterios de severidad de la PE, y por sí sola justificaría la finalización de la gestación una vez estabilizada la paciente^{7,8}.

Síndrome de HELLP.

El acrónimo de HELLP hace referencia al síndrome en el cual tiene lugar una anemia hemolítica (**H**emolysis), elevación de enzimas hepáticas (**E**levated **L**iver enzymes) y disminución de las plaquetas (**L**ow **P**latelets)²⁵.

Se desarrolla en el 0,1-0,8% de los embarazos en general y en el 10-20% de las PE severas. En la mayor parte de los casos, entre la semana 28 y 36 de gestación, aunque podría presentarse en el segundo trimestre y en el puerperio. El síntoma más común es el dolor en hipocondrio derecho y epigastrio, siendo también frecuentes las náuseas y los vómitos.

La hemólisis se caracteriza por la presencia de hematíes fragmentados (esquistocitos) en frotis de sangre periférica y bilirrubina total igual o superior a 1,2 mg/dL. Se considera elevación de las enzimas hepáticas cuando estas superan, al menos el doble de su valor normal. La más representativa es la alanina aspartato transferasa con niveles superiores a 70 IU/L²⁵. El síndrome de HELLP debe

sospecharse además, en una paciente en la que se objetive un recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³.

Puede desarrollarse en el transcurso de una PE, aunque entre un 15 y un 20% se ha diagnosticado en gestantes sin elevación de la TA ni proteinuria^{8,26}. Por ello, muchos autores consideran que es una entidad aparte de la PE, aunque igualmente comparten alteraciones hepáticas graves como la hemorragia, el infarto y la rotura. Asociada o no a la PE, la etiopatogenia de este síndrome se estima que sea similar a la de la misma, aunque se objetiva mayor inflamación hepática y activación del sistema de coagulación en la forma independiente.

Cuando se diagnostica en el contexto de una PE, su relación con la gravedad de esta enfermedad continúa siendo controvertida. Así, la Guía de Práctica Clínica Canadiense ha eliminado el Síndrome de HELLP como criterio de severidad de la PE, con lo cual no sería una indicación absoluta de finalización del embarazo⁷.

El ACOG, en su última revisión, propone considerarlo como criterio para finalizar la gestación a partir de la semana 34 de gestación, ante la morbimortalidad materna asociada. En aquellos casos en los que no se haya alcanzado esta edad gestacional, se indica finalizar el embarazo tras la maduración pulmonar fetal, siempre que la paciente esté estable y bajo cuidados especializados⁸.

Preeclampsia severa.

Al igual que con la clasificación de los EHE, la definición de la PE severa varía según la guía consultada. En principio, esta quedaría establecida ante una PE en la que se desarrolle al menos una de las complicaciones severas (Tabla 3). Existen signos y síntomas que, aún no formando parte de la definición de la PE severa, sí son expresión de la gravedad del cuadro, y su identificación alerta al especialista a

evitar o retrasar la evolución hacia una PE severa⁷. Entre ellos se encuentra la proteinuria severa, la oliguria, el síndrome de HELLP, el accidente cerebrovascular, diversas alteraciones analíticas (trombocitopenia leve, tiempo parcial de la tromboplastina elevado, disminución del fibrinógeno, albúmina sérica inferior a 20 gr/litro), la sospecha de DPPNI y la presencia de signos de morbilidad fetal (oligoamnios, CIR, alteraciones hemodinámicas fetales evidenciadas en el estudio Doppler y muerte fetal).

Así mismo, el ACOG propone cambiar el concepto de *PE leve* por el de *PE no asociada a criterios de severidad*, ya que incluso en ausencia de los mismos, se relaciona con un incremento en la morbimortalidad materna y fetal⁸.

En la Tabla 4 se describen los criterios de severidad propuestos por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología en 2014⁸.

Clásicamente, la proteinuria mayor a 5 gramos en orina de 24 horas, la oliguria y el CIR, formaban parte de los criterios diagnósticos de la PE severa. Se ha observado que la proteinuria severa tiene escasa relación con los resultados adversos relacionados con esta enfermedad⁸. Así, el manejo expectante de pacientes diagnosticadas de PE severa ante la presencia de proteinuria mayor a 5 gramos en orina de 24 horas, no se asocia a peores resultados maternos; además se relaciona con la prolongación del tiempo de gestación²⁷ con lo cual aumenta la edad gestacional al parto, pudiendo disminuir así las complicaciones perinatales asociadas a la prematuridad. Aún realizando un análisis de los resultados estratificando a las pacientes según el rango de proteinuria, no se hallan diferencias en cuanto a tasas de eclampsia, DPPNI, edema de pulmón, síndrome de HELLP, muerte perinatal y morbilidad neonatal²⁸. Es por ello por lo que, por sí sola, la proteinuria severa no sería criterio absoluto para finalizar la gestación⁸.

Una cifra de TAS superior o igual a 160 mmHg o de TAD superior o igual a 100 mmHg de forma *persistente* sería criterio de severidad. La HTA persistente o refractaria al tratamiento hipotensor varía según la guía consultada. La Sociedad Canadiense la considera si en el transcurso de doce horas y tras haber requerido el empleo de tres fármacos hipotensores, no se consigue su normalización⁷. Por otro lado, el Colegio Americano la establece si persiste durante un período de cuatro horas sin tratamiento hipotensor y antes si se ha requerido del mismo⁸.

La elevación de las enzimas hepáticas podría objetivarse de forma aislada o dentro del contexto de un síndrome de HELLP. En cualquier caso, haría referencia a la gravedad de la enfermedad.

La evolución a una PE severa indicaría la necesidad de finalizar la gestación, independientemente de la edad gestacional (EG), con el objetivo de disminuir los resultados adversos tanto maternos como fetales^{7,8}.

Criterios de severidad de la Preeclampsia (al menos uno de los siguientes):
<ul style="list-style-type: none"> - TAS igual o mayor de 160 mmHg o TAD igual o mayor de 100 mmHg, en dos ocasiones separadas al menos por 4 horas (salvo que se haya iniciado tratamiento antihipertensivo antes de este período), con la paciente en decúbito. - Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 100.000/microlitros). - Alteración de la función hepática indicada por la elevación de enzimas hepáticas (al menos el doble del valor normal) y/o dolor severo y persistente en epigastrio o hipocondrio derecho que no responda a tratamiento analgésico y que no se justifique por otro motivo. - Insuficiencia renal progresiva (concentración de creatinina sérica superior a 1.1 mg/dL ó el doble de su valor habitual en ausencia de enfermedad renal previa. - Edema de pulmón. - Alteraciones visuales o cerebrales.

Tabla 4. Criterios de severidad de la Preeclampsia. Adaptado de *Hypertension in Pregnancy*⁸ (TA: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica).

1.1.3.3 HTA crónica en la gestación

Se considera una *HTA preexistente o crónica* cuando la paciente presenta una TAS mayor o igual a 140 mmHg o TAD mayor o igual a 90 mmHg existente previa a la gestación, así como la que aparece antes de las 20 semanas de embarazo o persiste tras las 12 semanas postparto²⁹.

La tasa de HTA crónica en la población gestante se sitúa en torno al 5%, cifra que varía según la población y los criterios diagnósticos empleados²⁹. La mayor parte padece una hipertensión primaria, siendo alrededor del 10% la que asocia patología renal o endocrina (hipertensión secundaria).

HTA crónica con preeclampsia sobreañadida.

Se define como tal al desarrollo de una PE en una gestante con hipertensión previa a la gestación. En estas pacientes, se llega al diagnóstico tras la aparición *de novo* de proteinuria o ante el desarrollo de condiciones adversas o complicaciones severas de la PE tras la semana 20 de gestación⁷.

En aquellos casos en los que previamente existiese una proteinuria, se diagnostica de *PE sobreañadida* cuando se objetiva un empeoramiento de la TA o cuando esta es refractaria al tratamiento, así como tras el desarrollo de complicaciones analíticas y clínicas propias de la PE severa, por encima de la semana 20 de embarazo.

La HTA crónica aumenta el riesgo de desarrollar una PE. La tasa de mujeres con HTA crónica que desarrolla una PE sobreañadida es del 13-40%, muy superior a

la de la población general. Esta varía en función de la etiología, la comorbilidad asociada, el tiempo de evolución y la severidad de la misma³⁰.

La HTA crónica se asocia con una mayor morbimortalidad materna y perinatal, aún sin la coexistencia de una PE. No obstante, la PE sobreañadida implica peores resultados⁸. Así, el riesgo relativo (RR) de muerte perinatal es de 2,3 para las gestantes con HTA crónica, incrementándose este hasta 3,6 cuando se asocia una PE sobreañadida^{30,31}. La morbilidad materna está en gran parte condicionada por la severidad de la HTA crónica preexistente, los factores de comorbilidad asociados (nefropatía, diabetes mellitus, obesidad), así como por el desarrollo de una PE sobreañadida.

1.1.4 Etiopatogenia de la Preeclampsia

A pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la PE, son muchos los aspectos que continúan siendo desconocidos.

El embarazo, o más bien, **la placenta**, es un requisito fundamental para que se establezca esta patología, siendo el órgano central de su patogénesis; así, la finalización de la gestación con **el alumbramiento**, es necesario para que la PE desaparezca. La existencia del *feto* no es indispensable para el desarrollo de esta patología.

La mujer gestante reconoce a la placenta como un *tejido extraño*, y como tal, origina una respuesta inmunológica e inflamatoria a nivel sistémico. Habitualmente, esta reacción es de baja intensidad y al inicio del embarazo se produce una tolerancia inmunológica a la placenta y al feto alogénico por parte de la madre. Si

esto no tiene lugar, se origina una respuesta inmunológica e inflamatoria exagerada, con lo que el binomio placenta-madre se ve descompensado.

El aumento del riesgo de padecer una PE va ligada a los siguientes aspectos:

- Exposición a las vellosidades coriales *por primera vez* (primigestas).
- Exposición a vellosidades coriales *en exceso* (gestación múltiple, gestación molar).
- Existencia de factores de riesgo que promueven la activación endotelial o inflamatoria (diabetes, enfermedad renal, patología cardiovascular).
- Predisposición genética para desarrollar un estado hipertensivo durante la gestación.

Son varias las teorías existentes que pretenden resolver el paradigma de la etiología de la PE, entre las que cabe destacar³²:

1. Defecto en la implantación de la placenta con una invasión anómala de las arterias espirales por parte del trofoblasto.
2. Intolerancia inmunitaria entre los tejidos maternos, paternos (placenta) y fetales.
3. Deficiente adaptación materna a los cambios cardiovasculares e inflamatorios propios de un embarazo normal.
4. Factores epigenéticos.

Además, existe la teoría de que la PE, o al menos la presentación *temprana* o *precoz* de la misma, se desarrolla en dos etapas. La primera etapa tendría lugar hasta alrededor de la semana 20 de gestación, y hace referencia al defecto en la placentación. La segunda se relacionaría con las consecuencias del déficit placentario. Por un lado, aparece la afectación fetal debido a la hipoperfusión y a la subsiguiente hipoxia (CIR). Por otro lado, se desencadenaría una respuesta materna endotelial sistémica, íntimamente ligada al desequilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos, al estrés oxidativo y a la disfunción endotelial e inmunológica^{8,33}. Esto podría estar sujeto a variaciones en función de la existencia

de factores maternos predisponentes como podrían ser la diabetes, la obesidad, la patología renal y cardiovascular, alteraciones inmunológicas y factores genéticos.

En la actualidad son muchos los grupos de investigación que estipulan que el desequilibrio en los factores reguladores de la angiogénesis juega un papel fundamental en la patogenia de la preeclampsia^{32,34}. Así mismo, cuando se realiza un análisis anatomopatológico de la placenta de pacientes con PE severa, se objetivan importantes anomalías como infartos, aterosclerosis, trombosis e inflamación crónica. Algunas de estas alteraciones pueden ser consecuencias de la enfermedad hipertensiva sobre la placenta; sin embargo, otras preceden a la clínica materna³⁴.

Mecanismo normal de placentación.

La placentación tiene lugar durante la primera mitad del embarazo. La perfusión materna de la placenta se efectúa a través de las arterias espirales. Durante la placentación, éstas son invadidas por células trofoblásticas extravelosas intersticiales y endovasculares en dos oleadas. La invasión de la porción decidual de las arterias espirales ("primera oleada"), se completa hacia las semanas 12-14 de gestación. La invasión de la porción del tercio interno miometrial ("segunda oleada") tiene lugar alrededor de las 20-22 semanas.

Las arterias espirales de la decidua basal son las que van a sufrir este remodelado, que hace que los segmentos invadidos pierdan su músculo liso y las terminaciones adrenérgicas. Pasan de ser vasos de alta resistencia con un estrecho calibre, a ser vasos de baja resistencia y elevada capacitancia. Con ello, se dilatan generosamente, produciéndose una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo placentario; fenómeno fundamental para el abastecimiento nutricional fetal^{34,35}.

En la Figura 2 se observa el proceso de invasión de las arterias espirales por las células trofoblásticas endoteliales e intersticiales³⁵.

Al inicio del embarazo, existe en la decidua un número elevado de linfocitos granulares llamados natural killer (NK). Las NK de la decidua (dNK) juegan un papel fundamental en la invasión trofoblástica y en la angiogénesis. A través de la producción de factores proangiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor, VEGF) y el factor de crecimiento placentario (placental growth factor, PIGF), median la angiogénesis; y a través de la producción de interleuquinas (como la interleuquina 8, IL-8) y mediadores de necrosis tumoral (como el *interferon inducible protein-10*, IP-10), promueven la atracción química del trofoblasto hacia las arterias espirales. Se postula que los macrófagos de la decidua también tienen un papel importante en este proceso, inhibiendo la acción citotóxica de las dNK durante el embarazo.

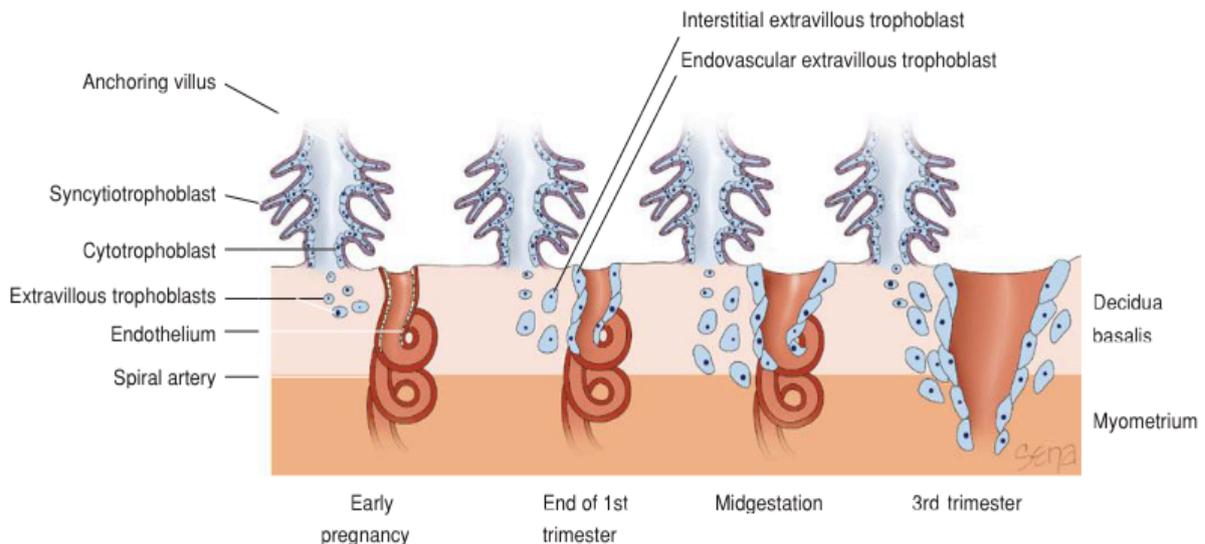


Figura 2. Invasión de las arterias espirales por las células trofoblásticas endoteliales e intersticiales. Adaptado de Williams, 24th Ed, 2014³⁵.

Mecanismos de placentación anómala.

Existen factores genéticos, ambientales e inmunológicos que podrían predisponer a que tenga lugar el defecto en los mecanismos de implantación de la placenta, con la consecuente disfunción de la misma¹⁶.

En la PE, el remodelado realizado por el trofoblasto endovascular e intersticial se produce de forma incompleta, quedando restringida a los segmentos deciduales periféricos, de manera que las arterias espirales continúan conservando su músculo liso y su lámina elástica, haciendo que persista su forma tortuosa, con paredes musculares gruesas y de estrecho calibre.

El músculo liso persistente continúa siendo vasoactivo y provoca una hipoperfusión intermitente de la placenta, lo cual origina un estrés oxidativo que provoca la liberación de factores antiangiogénicos (entre los que caben destacar el *soluble fms-like tyrosine kinase 1*, sFlt-1 y la *soluble endoglin*, sEng) a la circulación materna. A su vez, se produce una disminución de factores proangiogénicos (PIGF, VEGF)³⁴.

El desequilibrio angiogénico aumenta la inflamación vascular materna y desencadena una disfunción endotelial generalizada o multisistémica que podemos observar en los órganos diana afectados por la PE (cerebro, hígado, riñón), ocasionando la aparición de los signos típicos como son la hipertensión y la proteinuria. Diversos estudios epidemiológicos han observado niveles incrementados de factores antiangiogénicos (sFlt-1 y sEng) en sangre materna antes y durante el desarrollo de la clínica de la PE³⁴. Así mismo, la activación de las células endoteliales, los leucocitos inflamatorios y las plaquetas, inducen cambios en las proteínas de la coagulación, el complemento y las citoquinas proinflamatorias.

En la Figura 3 se pueden observar las diferencias estructurales entre la transformación de las arterias espirales en el embarazo normal y el embarazo con desarrollo de Preeclampsia³⁵.

La **hipoxia placentaria** es un requisito necesario para que aparezca la PE, aunque no siempre suficiente. Se ha observado que no todas las placentas de mujeres con PE presentan las alteraciones asociadas a la defectuosa transformación de las paredes de las arterias espirales. Existen al menos otros dos fenómenos que pueden comprometer la perfusión placentaria, estos son la aterosclerosis aguda y la trombosis.

La instauración en la placenta de una aterosclerosis aguda o de una trombosis, podría desarrollarse en una madre que previamente ya estuviese predispuesta a ello por su morbilidad asociada (HTA, diabetes Mellitus, síndrome antifosfolípido).

En la PE, la inflamación vascular sistémica y el perfil lipídico proaterogénico típico en la gestación, se acentúa de forma exagerada. Así, en el subendotelio de las arterias espirales se depositan células espumosas llenas de lípidos y de macrófagos y en los extremos distales, se forma una necrosis fibrinoide e infiltración linfocitaria perivascular. La aterosclerosis aguda favorece tanto los fenómenos de trombosis como la disminución del flujo en el espacio intervilloso, con su consecuente hipoperfusión e hipoxia; actuando como otra fuente de estrés oxidativo.

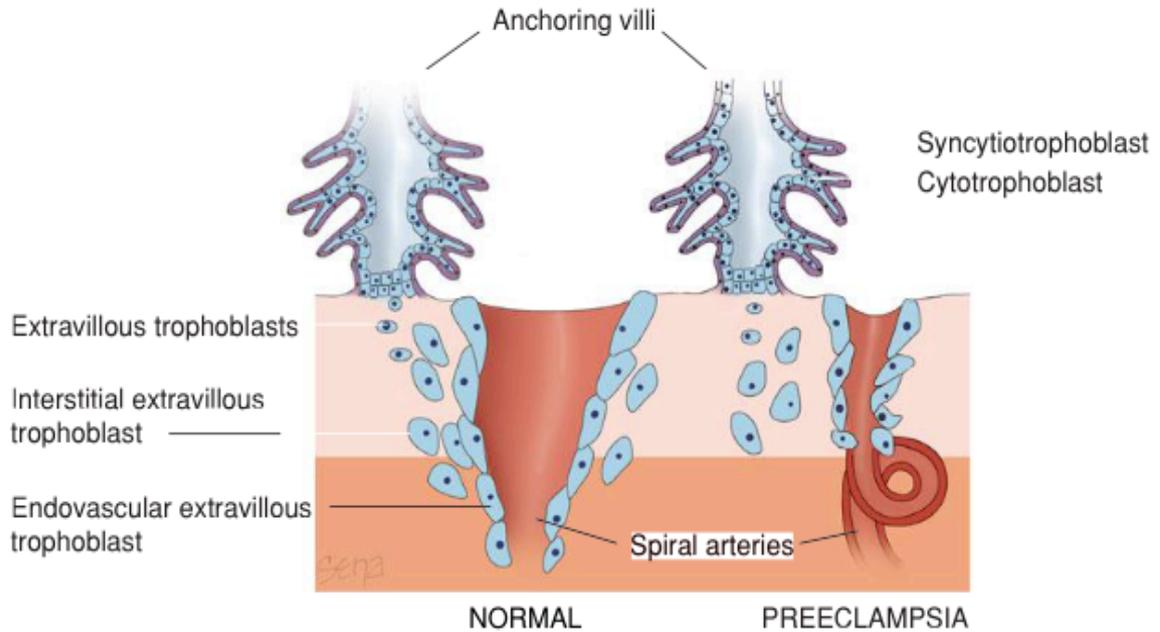


Figura 3. Diferencias estructurales entre la transformación de las arterias espirales en el embarazo normal y el embarazo con desarrollo de Preeclampsia. Adaptado de Williams Obstetrics, 24th Edition, 2014³⁵.

Patogenia de la Preeclampsia.

La PE es muy heterogénea en cuanto a su forma de presentación. Las distintas variedades de esta patología van a distinguirse por su origen, por su prevalencia, por el momento de su presentación, por la severidad de la misma y por los daños colaterales que pueden desarrollarse, tanto en los órganos diana maternos, como en el feto³⁶.

De forma muy simplista, podrían diferenciarse dos grupos, en función del origen de la PE. En el primero, se postula que la PE se puede generar como consecuencia de una alteración en la placentación en una madre con vasos arteriales originariamente normales, a la que haríamos referencia como una **preeclampsia de origen placentario**. Esta es menos frecuente, se inicia precozmente, suele asociarse a mayor severidad de la PE, así como a alteración

fetal grave. Por el contrario, en el segundo grupo, la PE puede desarrollarse como consecuencia de una madre con un árbol vascular comprometido previamente, sin que exista un defecto en la placentación, por lo que se podría denominar a la misma como ***preeclampsia de origen materno***. Tal es el caso de las gestantes con patología hipertensiva crónica, diabetes y vasculopatía presente en diversas enfermedades crónicas (anticuerpo antifosfolípido). La PE de origen materno es más prevalente, suele desarrollarse de forma más tardía y no compromete tanto el bienestar fetal.

Sin embargo, probablemente lo más frecuente sería encontrar una ***preeclampsia de origen mixto***, en la que coexiste una placentación más o menos comprometida, con alteraciones vasculares maternas en grado variable. Quizá, esta forma de presentación sea la que se asocie a mayor severidad de la PE. En estos casos, la propia disfunción endotelial crónica puede ser el origen de una mala placentación^{36,37}.

Atendiendo al momento de su presentación a lo largo del embarazo, también se hace referencia a la PE como precoz y tardía³⁶.

La ***preeclampsia de inicio precoz*** suele asociarse a la de origen fetal, aunque su patogenia y la evolución de la enfermedad, guardaría más similitud con la PE de origen mixto. Así, cuanto mayor sea la alteración placentaria y la predisposición materna al daño endotelial, más severa y precoz será la PE.

La fisiopatología de la ***preeclampsia tardía*** no está tan clara. Probablemente, el componente placentario tenga un papel más débil y los factores maternos de comorbilidad vascular sean los que predisponen a su aparición. Sin embargo, el riesgo cardiovascular aumentado a largo plazo en las pacientes con PE, es mayor en las que desarrollan la PE precozmente. Por ello, la distinción entre PE precoz y tardía en cuanto a etiopatogenia se refiere, ha sido cuestionada recientemente por

distintos autores¹⁶, quienes insisten en la escasa evidencia que respalda esta hipótesis.

En la Tabla 5 se presentan las diferencias entre la preeclampsia temprana y la preeclampsia tardía³⁶.

A favor de la teoría de la dicotomización entre enfermedad temprana y tardía, una madre previamente sana podría tolerar un insulto tóxico placentario moderado sin llegar a desarrollar una PE o haciéndolo de forma tardía y leve. En estos casos, el feto que en un inicio no se ve afectado, crece sin incidencias hasta que llega el final de la gestación, momento en el cual demanda más a su placenta. Esta resulta insuficiente, provocando la aparición de la PE. Esto podría justificar que en las PE tardías exista mayor proporción de fetos grandes³⁸. El hecho de que se relacione con menor o ningún compromiso fetal, no quiere decir que este grupo quede exento de complicaciones. Así, el 20% de los síndromes de HELLP y el 55% de las eclampsias tienen lugar en gestaciones a término³⁹.

La Preeclampsia y el Crecimiento Intrauterino Restringido son dos alteraciones que pueden desarrollarse en la gestación y que tienen en común un defecto en la placentación. Sin embargo, la PE lleva a la aparición de manifestaciones maternas que no se van a desarrollar en el caso del CIR aislado (sin PE coexistente)⁴⁰. Ambas entidades pueden desarrollarse de forma independiente, aunque también podrían coincidir en una misma gestación.

Recientemente se ha publicado que las pacientes que desarrollan únicamente un CIR, van a tener un riesgo incrementado de patología cardiovascular en un futuro, independientemente de haber padecido una PE, aunque en menor grado. Así mismo, las pacientes con CIR aislado, también tienen mayor predisposición a tener una enfermedad hipertensiva antes y después de la gestación. Con ello, se ha propuesto que el riesgo de padecer PE y/o CIR está íntimamente ligado a la

susceptibilidad materna a la disfunción endotelial, que justificaría el mayor riesgo cardiovascular y la mala placentación.

Por otra parte, teniendo en cuenta el estado preconcepcional de los endotelios maternos, se ha propuesto un modelo que explica la PE temprana con CIR, la PE tardía sin CIR, e incluso el CIR sin PE. Así podría existir un defecto en la placentación sin asociar necesariamente una PE. De esta forma, se describen las siguientes posibilidades^{36,41}:

- **PE materna o tardía (sin CIR).** En el caso de que la función endotelial esté alterada antes del embarazo y de que la placentación sea normal, sólo al final del embarazo se produciría la descompensación inflamatoria sistémica y la PE. Los factores antiangiogénicos no se encontrarían aumentados.
- **PE placentaria o temprana (con CIR).** Si añadimos a la disfunción endotelial, una mala placentación, el estrés oxidativo agravaría la patología materna sistémica con lo que provocaría la PE, que asocia frecuentemente un CIR. Los factores antiangiogénicos se encontrarían aumentados.
- **CIR sin PE.** Si existe una mala placentación con una buena función endotelial materna previa, se produciría un estrés oxidativo que ocasionará una pobre nutrición fetal pero no se produciría una descompensación inflamatoria generalizada ni por consiguiente una PE. Los factores proangiogénicos se encuentran disminuidos y puede que los factores antiangiogénicos se encuentren elevados.

	PE temprana < 34+0 semanas	PE tardía > 34+0 semanas
Frecuencia	- 1/200 - 1/300 embarazos. - 10-20% de los casos de PE.	- 1/20 - 1/50 embarazos. - 80-90% de los casos de PE.
Patogenia	- Mala placentación. - Fenómenos de aterosclerosis aguda.	- Disfunción vásculo-endotelial previa por enfermedad materna. - Fenómenos de aterosclerosis aguda.
Características maternas	- Baja tasa de nuliparidad. - IMC normal o aumentado. - Situación hemodinámica descompensada: bajo gasto cardíaco y altas resistencias vasculares sistémicas.	- Alta tasa de nuliparidad. - IMC aumentado. - Situación hemodinámica compensatoria: alto gasto cardíaco y bajas resistencias vasculares sistémicas.
Características placentarias	- Masa placentaria reducida. - Fallo placentario.	- Masa placentaria aumentada.
Características fetales	- Alta tasa de CIR.	- Baja tasa de CIR. - Fetos grandes.
Predicción	Alta probabilidad de predicción.	Baja probabilidad de predicción.
Arterias uterinas	- Alta resistencia. - Persistencia de notch.	- Resistencias normales o ligeramente aumentadas. - Ausencia de notch.
Marcadores angiogénicos	- 90-95% aumento de la relación sFlt-1/PIGF.	- 40-50% aumento de la relación sFlt-1/PIGF.
Pronóstico	Alta morbimortalidad materna y fetal.	Baja morbimortalidad materna y fetal.
Recurrencia	Elevada.	Baja.
Morbilidad a largo plazo	Aumenta el riesgo por 5-8 de: - Hipertensión crónica. - Síndrome metabólico. - Enfermedad renal. - Morbimortalidad cardiovascular.	Débil asociación a morbilidad a largo plazo (x 1,5-2).

Tabla 5. Diferencias entre la preeclampsia temprana y la preeclampsia tardía. Adaptado de *Actualización en predicción y diagnóstico de la Preeclampsia, 2015*³⁶ (PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; CIR: crecimiento intrauterino restringido; sFlt-1: forma soluble de la tirosina quinasa-1 similar al fms; PIGF: factor de crecimiento placentario).

1.1.5 Métodos de Cribado de Preeclampsia

La adecuada predicción de las gestantes en riesgo de padecer PE es hoy día un reto. Existen múltiples teorías que pretenden explicar el porqué de la PE para así poder establecer los factores de riesgo que puedan predisponer a su aparición, con el fin de hallar métodos de cribado y diagnóstico para instaurar un tratamiento ligado directamente a la etiopatogenia de esta patología, lo más eficaz y precozmente posible.

Se considera que un adecuado test para predecir qué pacientes tendrán más riesgo de padecer una PE debería ser sencillo, rápido, económico, de fácil realización, no invasivo, inocuo y cómodo para la paciente. El test deberá tener una adecuada sensibilidad y especificidad, con alto índice de probabilidad para un test positivo y un bajo índice de probabilidad para un resultado negativo. Además, la técnica que se emplee debe ser fácilmente reproducible, con tecnología disponible para la gran mayoría. Idealmente, la prueba brindará la oportunidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad, o al menos lograr mejorar los resultados materno-fetales.

Hasta la actualidad se han ido desarrollando diversos métodos de cribado de PE. Si bien recientemente se ha objetivado que el futuro del diagnóstico precoz se va a basar en el **estudio bioquímico de diversos marcadores**, existen otros métodos como la **historia clínica (HC)**, la **valoración de la TA** y el **estudio Doppler de las arterias uterinas**, que hasta ahora en algunas guías de actuación se han empleado en la actividad asistencial rutinaria, tanto de forma aislada como combinada.

Por otra parte, otras múltiples pruebas han sido empleadas con el fin de predecir y diagnosticar precozmente la PE. Para algunas se ha desestimado su uso en la práctica clínica. Otras están aún en estudio. La infusión de angiotensina II para

determinar la reactividad vascular (mediante su infusión se objetiva elevación de la TA) ha obtenido un valor predictivo positivo (VPP) para PE de un 40%; sin embargo el diseño de la prueba impide su práctica en la clínica⁴². Mediante la determinación de la kalicreína (implicada en la regulación de la TA) en orina materna se ha objetivado un VPP de 91% para PE, lo que no se ha podido constatar en otros estudios⁴³. El análisis proteómico y genómico parece prometedor, habiéndose observado un alto VPP y valor predictivo negativo (VPN) en estudios preliminares para predecir la PE precoz; sin embargo se requiere mayor investigación en este campo.

1.1.5.1 Historia clínica

Existen distintos aspectos de la HC de una gestante que nos pueden orientar hacia el riesgo que, a priori, puede tener la misma de desarrollar una PE. La historia personal o familiar, la edad materna igual o superior a los 40 años, la raza negra, la nuliparidad, el Índice de masa corporal (IMC) por encima de 30, la TA basal elevada y la presencia de enfermedad vascular preexistente, son algunos de éstos.

En la Tabla 6 se enumeran factores asociados a un riesgo incrementado para desarrollar una PE, con riesgos relativos para padecerla entre 1,5 y 9,7 según diversos metanálisis y revisiones sistemáticas⁴⁴.

El Reino Unido ha incorporado a la primera visita de rutina de la embarazada, un test predictor de riesgo para padecer una PE. Mediante una serie de características maternas como los antecedentes personales y familiares, la edad y el IMC, se consigue identificar precozmente a estas gestantes con predisposición para desarrollar una PE. Así, mediante un seguimiento más exhaustivo de su gestación, se pretende diagnosticar precozmente la enfermedad, con el objetivo de disminuir las complicaciones maternas y fetales⁴⁵.

En Inglaterra se realizó un estudio donde se evaluaron algoritmos de predicción de EHE basados en el análisis multivariante de factores maternos, diferenciando los mismos en función del poder predictivo para una PE precoz, tardía y para hipertensión gestacional. Para identificar qué factores de riesgo maternos se asociaban a estos distintos tipos de EHE, se empleó un análisis de regresión logística. Para una tasa de falsos positivos del 5%, hubo una tasa de detección para PE precoz del 37,0%, para PE tardía del 28,9% y para hipertensión gestacional del 20,7%. Los factores de riesgos que más se asociaron a la PE precoz fueron la raza negra, la HTA crónica, el antecedente personal de PE en una gestación previa y el uso de medicamentos inductores de la ovulación. Para la PE tardía y para la HTA gestacional, se objetivó mayor poder predictivo a mayor edad materna e IMC, con la raza negra, así como con historia previa o familiar de PE. La raza india y pakistaní se asocio a mayor riesgo de desarrollar PE tardía⁴⁶.

La medida de la TA a lo largo de la gestación, y en particular durante el segundo trimestre, se ha empleado como método de diagnóstico de la PE, aunque no de forma aislada. Algunos estudios sugieren que se puede observar un aumento de la TA media desde el primer trimestre de la gestación, en mujeres con mayor predisposición para la PE. Tal es así que, en pacientes con PE, se ha objetivado que la TA media en el primer trimestre está inversamente relacionada con la EG en el parto⁴⁷.

La importancia de evaluar el riesgo en el primer trimestre radica en el hecho de que se podría aplicar un tratamiento profiláctico a estas pacientes para que no desarrollen la PE. Existen diversos estudios aleatorizados que muestran evidencia de que la aspirina puede reducir la incidencia de esta patología alrededor de un 50%, siempre que el tratamiento se inicie antes de la semana 16 de embarazo. Recientemente en un meta-análisis de 42 estudios con un amplio número de

gestantes, se objetivó que la aspirina a baja dosis iniciada en la semana 16 ó antes, se asocia a una reducción de muerte perinatal, PE, PE severa, CIR y parto pretérmino⁴⁸.

La HC por sí sola, es capaz de identificar entre un 35 y un 50% de las PE que requieren la finalización de la gestación antes de la semana 34, con una tasa de falsos positivos de un 5 a un 10%⁴⁹.

En una población de nulíparas, inicialmente sanas, la probabilidad de predecir una PE mediante factores de la HC como podrían ser la edad, la TA media y el IMC, entre otros, es bastante modesta, por lo que habría que realizar cribados combinados para aumentar la sensibilidad para su predicción⁵⁰.

Nuliparidad.
Preeclampsia en gestación previa.
Edad > 40 años ó < 18 años.
Historia familiar de preeclampsia.
HTA crónica.
Enfermedad renal crónica.
Trombofilia o síndrome de anticuerpo antifosfolípido.
Patología vascular o conectivopatía.
Diabetes Mellitus (pregestacional y gestacional).
Gestación múltiple.
Índice de masa corporal elevado.
Raza negra.
Pareja masculina con pareja previa o con una madre que haya cursado con preeclampsia.
Hydrops fetal.
Crecimiento intrauterino restringido de causa desconocida.
Paciente con antecedente personal de pequeño para la edad gestacional.
Intervalo largo entre embarazos.
Mola hidatiforme.
Genéticamente susceptible.
Factores relacionados con la pareja: nueva pareja, exposición al semen limitada por uso previo de método anticonceptivo de barrera.
Gestación previa con feto con restricción del crecimiento, desprendimiento prematuro de placenta o muerte fetal anteparto.

Tabla 6. Factores asociados al riesgo incrementado de desarrollar una preeclampsia⁴⁴ (HTA: hipertensión arterial).

1.1.5.2 Marcadores bioquímicos

El reciente descubrimiento de la importancia del equilibrio angiogénico para el desarrollo de esta patología apoya la teoría de las dos etapas de la PE. Existen factores epigenéticos e inmunológicos que podrían predisponer a la lesión inicial que se produce en la PE con el fallo en la implantación placentaria y su subsiguiente disfunción^{51,52}. Con ello, se produce una alteración en la expresión placentaria de factores angiogénicos y antiangiogénicos. Los factores angiogénicos como el **PIGF** se ven disminuidos y los factores antiangiogénicos como la **sFlt-1**, se ven aumentados. El desequilibrio entre ambos puede afectar a las células endoteliales y desembocar en la lesión de diferentes órganos diana¹⁶. Esto se relaciona sobretodo con la PE de inicio precoz, ya que se cree que el componente placentario de la patogénesis de la PE de inicio tardío, tiene un papel menos predominante⁵³.

En el estudio de la placenta afecta, se objetivan niveles anormales de PIGF y sFlt-1, con las resultantes alteraciones en sus concentraciones circulantes en suero materno, habiéndose desarrollado *test* de alta sensibilidad para su detección. El empleo de dichos marcadores ayudaría en la predicción y el diagnóstico de la PE, siendo especialmente útil cuando se calcula su relación en forma de cociente (sFlt-1/PIGF). Con éstos, se ha publicado una sensibilidad del 89% y una especificidad del 97% para la detección de la PE temprana^{54,55}.

Así mismo, se ha observado cómo el ratio entre factores antiangiogénicos y angiogénicos es capaz de predecir con gran exactitud, resultados adversos relacionados con la PE⁵⁶. Esta aportación es de elevado interés, ya que la alteración de parámetros clínicos clásicos como la HTA y la proteinuria, no son adecuados predictores de resultados adversos.

El desequilibrio de estos marcadores bioquímicos no sólo se emplea como predictor de PE y de la severidad de la misma. El objetivo de la predicción y del diagnóstico precoz es conseguir modificar la evolución de esta patología para mejorar los resultados materno-fetales. En base a esto, se está aplicando de forma experimental un tratamiento que consiste en la eliminación parcial de sFlt-1 de la sangre materna, para así mejorar los parámetros clínicos de la enfermedad y conseguir prolongar la gestación⁵⁷.

El PIGF se encuentra disminuido no sólo en la fase clínica de la enfermedad; también semanas antes de que se desarrolle la misma, por lo que se ha empleado en el cribado de PE en el primer trimestre. Se ha observado que el nivel de PIGF está inversamente relacionado con la EG en el parto; por lo tanto, a mayor precocidad y severidad de la PE que implica finalizar antes la gestación, menor cantidad de este factor angiogénico en sangre materna⁵⁸.

La PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo), metaloproteínasa derivada del sincitiotrofoblasto que estimula la función de mitogénesis de los factores de crecimiento similares a la insulina implicados en el desarrollo placentario, también ha sido ampliamente relacionado con la PE, sobretodo su bajo nivel en el primer trimestre de gestación; de tal forma que su valor forma parte de programas de cribados combinados al inicio de la gestación⁵⁹. Al igual que con el PIGF, el nivel de PAPP-A está inversamente relacionado con la EG en el parto⁵⁸.

Existen más marcadores bioquímicos como el sEng y el VEGF. Su valoración se podría emplear como predictivo de PE, sin embargo con bajo poder de predicción y con estudios de baja calidad metodológica que, por el momento, desaconsejan el empleo en la práctica clínica. En una revisión sistemática se analizaron 22 estudios de caso-control y 12 de cohortes en los que se evaluaron PIGF, VEGF, sFLT-1 y

sENG en suero materno. Su capacidad de detección de PE fue menor en el primer trimestre, con respecto a la segunda mitad de la gestación. Las concentraciones de PIGF y VEGF fueron menores en las que desarrollaron una PE y las de sFLT-1 y sENG fueron mayores. Para la PIGF se obtuvo un OR de 9 (95% Intervalo de Confianza, IC 5,6-14,5) con una sensibilidad del 32%; para la sFLT-1 el OR fue del 6,6 (95% IC 3,1-13,7) y una sensibilidad del 26%; para la sENG se obtuvo un OR de 4,2 (95% IC 2,4-7,2), con una sensibilidad del 18%⁵⁹.

El uso del cribado mediante marcadores bioquímicos no se ha añadido a la práctica diaria en las guías clínicas. Recientemente se ha publicado un documento en el que se induce a los obstetras a introducirlo en la práctica diaria, argumentando que el ratio sFlt-1/PIGF podría ayudar a optimizar el manejo de la paciente con PE. Así mismo, se hace referencia al hecho de que aún quedaría por demostrar si la detección seriada de este ratio a lo largo de la gestación podría mejorar la tasa de predicción de esta patología⁶⁰.

Por otro lado, hasta la fecha son varias las guías que refieren que la optimización de la actitud médica ante el diagnóstico de la PE resulta ser hasta el momento el único factor pronóstico modificable de la PE, y basándose en las guías de actuación (que no incluyen el empleo de biomarcadores) se disminuyen sustancialmente las complicaciones maternas respecto a un manejo no estandarizado (de un 5,1% a un 0,7%, $p < 0,001$; OR 0,14, IC 95% 0,04-0,49)⁶¹.

En la actualidad, son muy pocas las guías clínicas que incluyen los biomarcadores como predictores y diagnósticos de PE; si bien las líneas de investigación vigentes y previstas para el futuro, se centran en ellos, tanto por sí solos como en combinación con otros marcadores como son las características demográficas maternas y el estudio mediante Doppler de las arterias uterinas.

1.2 Cribado de Preeclampsia mediante estudio Doppler de las Arterias Uterinas

1.2.1 Aplicación del Doppler en el estudio del flujo de las Arterias Uterinas

Las **arterias uterinas** (AUt) se originan en la arteria ilíaca interna. Alcanzan el cuello uterino a nivel del orificio cervical interno, donde describen un cayado ascendente (Figura 4). Justo antes de alcanzar el cérvix, se desprenden las ramas vésico-vaginales y la arteria cérvico-vaginal que va a irrigar la porción inferior del cuello y la pared anterolateral de la vagina. Tras describir el cayado, ascienden por el borde lateral del útero, a lo largo del cual se originan las arterias arcuatas, la rama que irriga el ligamento redondo y la rama que se dirige al fondo uterino donde se anastomosa con la contralateral.

Las arterias arcuatas se dividen en dos ramas, una para la cara anterior y otra para la cara posterior del útero, produciéndose anastomosis con las ramas contralaterales, con lo que se forma un anillo vascular. Este anillo transcurre a nivel de la unión de los dos tercios internos con el tercio externo del miometrio. Desde este anillo vascular se desprenden pequeñas ramas, unas centrífugas que se dirigen hacia la serosa uterina y las arterias radiales que avanzan hacia el endometrio. En el endometrio, se originan las arterias basales y las espirales.

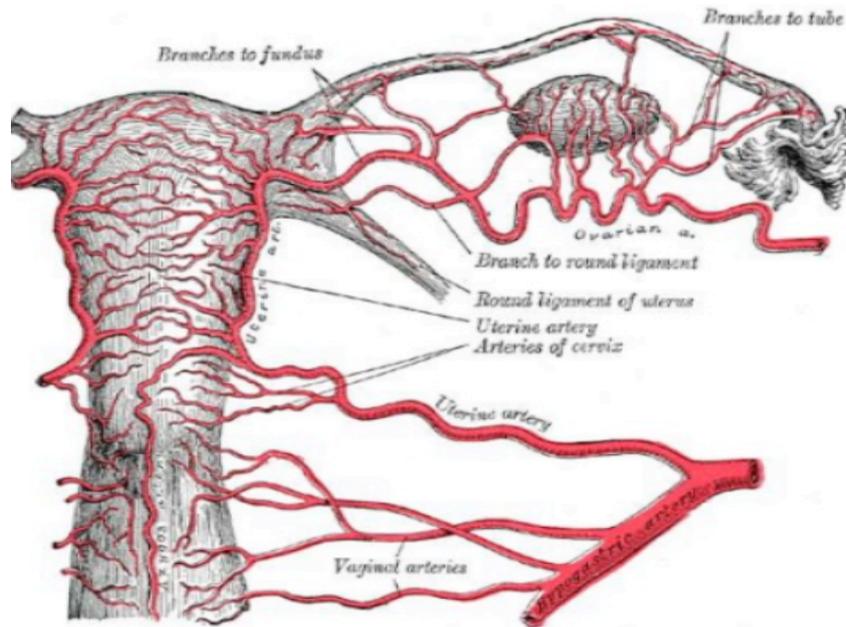


Figura 4. Ramificación de la arteria uterina desde su origen en la arteria ilíaca interna.

En Obstetricia, la ecografía Doppler es una exploración extremadamente útil, siempre y cuando se aplique de forma orientada, teniendo en cuenta el contexto clínico en el que se emplee.

A nivel fetal, consigue identificar el movimiento de la sangre dentro de un vaso y evaluar su dirección, velocidad y cantidad. Esto nos permite entender de manera más precisa los cambios hemodinámicos fetales, optimizando el control fetal y reduciendo la morbilidad perinatal en las gestaciones de alto riesgo.

A nivel materno, el análisis mediante **Doppler de las Arterias Uterinas** (DAUt), es una técnica no invasiva que permite el **estudio indirecto del proceso de placentación** (la invasión trofoblástica de las arterias espirales); siendo su defecto, la base de la etiopatogenia de la PE y de algunas de las complicaciones asociadas. Así, el fallo en el establecimiento de una circulación uteroplacentaria de baja resistencia es el hecho fisiopatológico sobre el que se basa el cribado de la PE mediante el estudio DAut.

En el estudio de los vasos arteriales, el Doppler se traduce en una onda de flujo en la que destacan un pico sistólico máximo y un pico diastólico (Figura 5). Por el contrario, el flujo de un vaso venoso se vería representado por una onda continua, sin distinguir entre sístole y diástole.

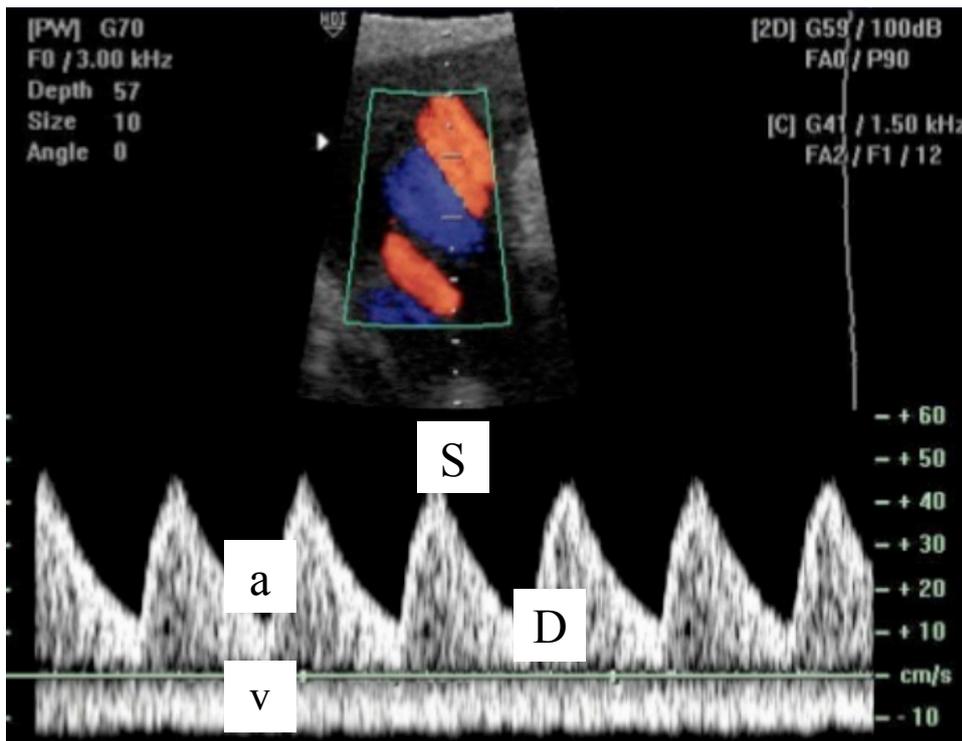


Figura 5. Onda de flujo arterial (a) y venoso (v). (S: frecuencia sistólica máxima; D: frecuencia telediastólica).

En la gestación normal, la forma de la onda va a ir cambiando progresivamente, a medida que se producen las modificaciones en el territorio vascular uteroplacentario (Figura 6). Las arterias espirales sufren cambios anatómicos para transformarse en arterias uteroplacentarias.

Al inicio del embarazo (durante las primeras 10-12 semanas), las arterias se comportan como vasos de alta resistencia, con una elevada pulsatilidad, presentando un pico sistólico con gran aceleración, y una muesca protodiastólica

(*notch protodiastólico*) que representa el rebote elástico de la pared muscular después de la sístole. Así, se define el *notch protodiastólico* como el flujo disminuido o ausente al inicio de la diástole, justificado por la dureza de la pared del vaso. Como la diástole es un fenómeno pasivo, las velocidades son bajas, y la onda tiene una pendiente descendente. Existe escaso flujo telediastólico, representando al flujo del espacio intervelloso.

Aproximadamente a partir de las 12 semanas de gestación, las arterias espirales pierden su capa muscular, consiguiendo un incremento del flujo en el espacio intervelloso. Esto se traduce en la pérdida de la escotadura protodiastólica, en la aparición progresiva de un mayor flujo diastólico en las AUt con un incremento en las velocidades sistólicas y diastólicas, reflejando un lecho vascular de baja resistencia. El volumen placentario se incrementa y disminuye la pulsatilidad de las AUt.

De forma progresiva, entre las semanas 12 y 24 de embarazo:

- Desaparece el *notch* protodiastólico.
- Disminuyen las resistencias vasculares en el lecho uteroplacentario.
- Aumentan las velocidades (sistólicas y sobre todo diastólicas).

Sin embargo, cuando la placentación es anómala y las arterias espirales no pierden la capa muscular, persiste un árbol vascular uterino de alta resistencia, lo que se traduce en unas arterias uterinas con una alta resistencia al flujo sanguíneo. Esto a su vez se reflejará en el DAUt con una onda en la que persiste la escotadura protodiastólica, las bajas velocidades sistólicas y diastólicas y los consecuentes elevados índices de resistencia y pulsatilidad de las AUt.

Este estado de alta resistencia en el lecho uteroplacentario, se relaciona con la PE, el CIR, el DPPNI y la muerte perinatal. En la actualidad, la realización del DAUt se realiza para el cribado de la PE en el primer y segundo trimestre; así como

herramienta para la clasificación pronóstica del CIR, ayudando a identificar casos que se podrían beneficiar de un manejo obstétrico más activo.

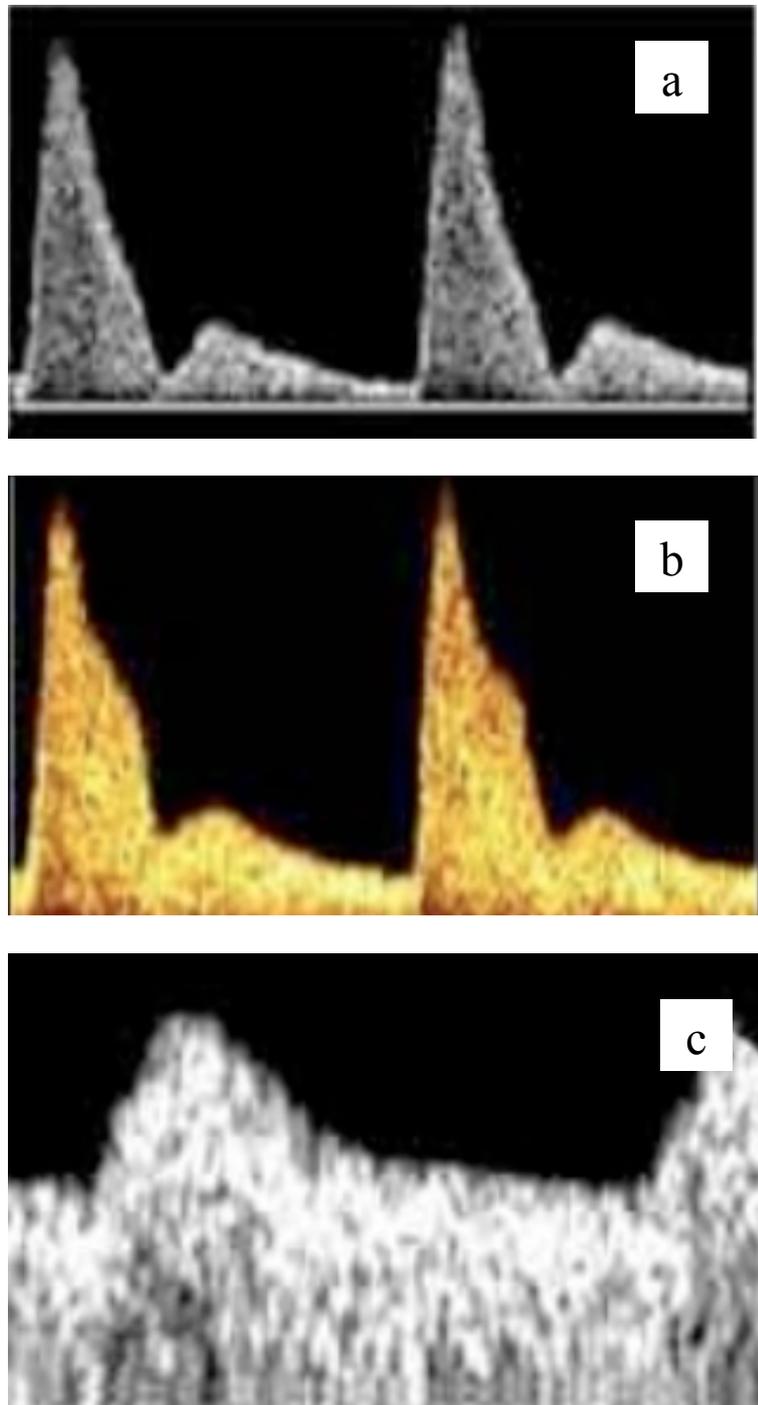


Figura 6. Evolución en la onda de velocidad de flujo de la Arteria Uterina a lo largo de la gestación (a: primer trimestre de gestación; b: segundo trimestre de gestación; c: tercer trimestre de gestación).

1.2.2 Metodología de medición en las Arterias Uterinas

Es importante adaptar los parámetros técnicos de la adquisición del Doppler, a las características de flujo de cada vaso para así poder obtener una señal que sea adecuada e interpretable en la clínica.

1.2.2.1 Vía de abordaje

Vía transvaginal. Se suele emplear cuando el estudio se realiza en el **primer trimestre**, o en pacientes obesas en el segundo y tercer trimestre. Se introduce la sonda en la vagina, paramedial al cérvix. La arteria uterina se localiza a la altura del orificio cervical interno. Por debajo de la AUt, se encuentran las arterias cervicales; por encima, las arterias arcuatas. La arteria uterina tiene una velocidad alta (más de 60 cm/segundo, generalmente más de 100 cm/segundo). El volumen de muestra (*gate*) debe colocarse en el centro del vaso y con una apertura de 2-3 mm. Se debe elegir el tramo más vertical de la arteria.

Vía transabdominal. Suele emplearse en el **segundo y tercer trimestre** de embarazo. El flujo sanguíneo se mide a nivel del cruce de la AUt con la arteria ilíaca, antes de ramificarse (1-2 cm distal al cruce) (Figura 7).

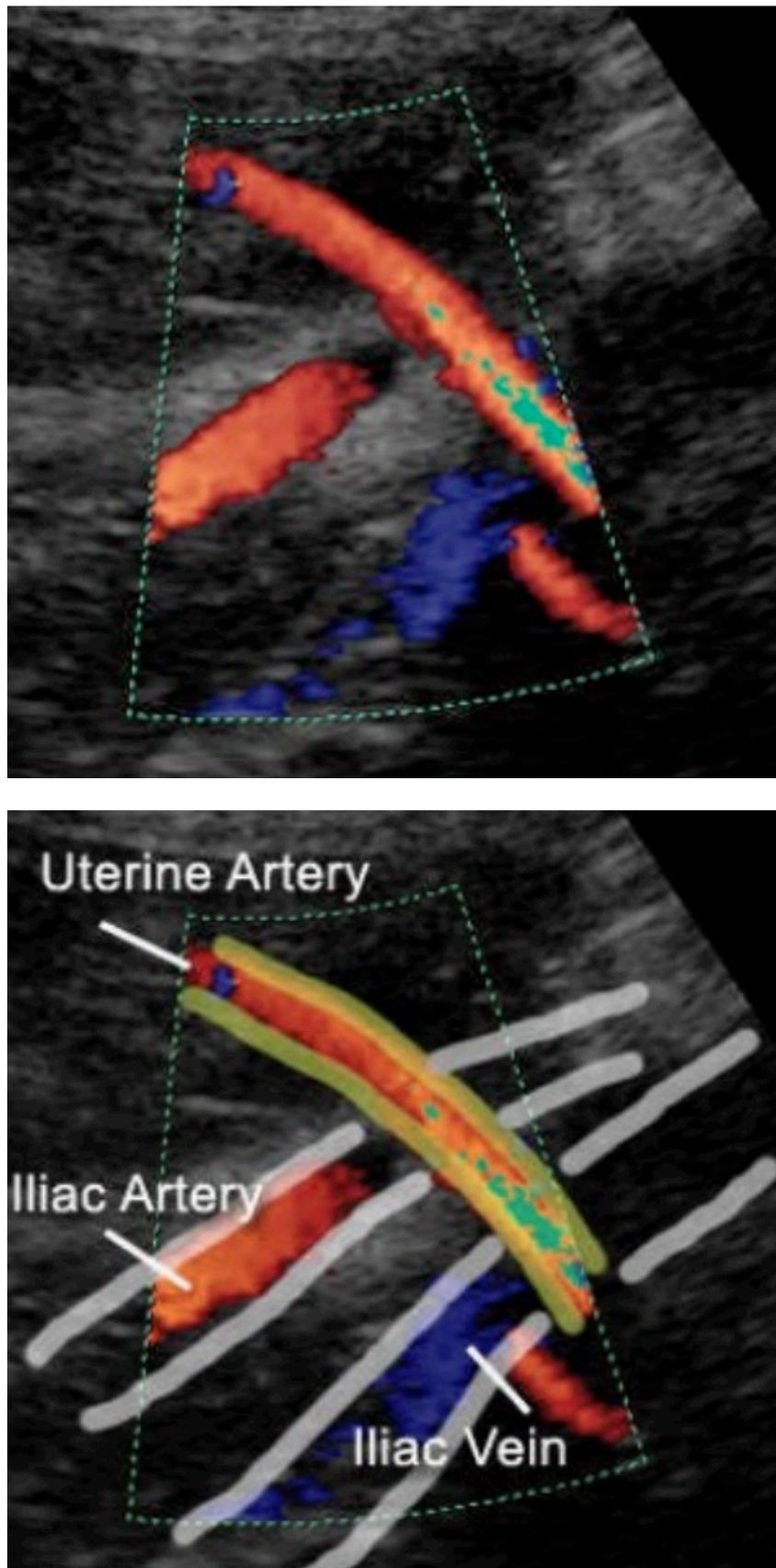


Figura 7. Visualización de la Arteria Uterina mediante ultrasonidos Doppler color.

1.2.2.2 Técnica para optimizar el estudio Doppler de Arterias uterinas

Para una realización óptima del estudio Doppler, se debe tener en cuenta una serie de parámetros que el operador puede modificar con el ecógrafo.

Tamaño de la ventana. En la valoración transabdominal, una vez colocada la sonda de ultrasonidos sobre la fosa ilíaca de la gestante, en la pantalla, se debe obtener una ventana color proporcionada a la AUt que queremos analizar (Figura 8), con el vaso en el centro de la misma. Se debe agrandar la imagen con el *zoom* del aparato.

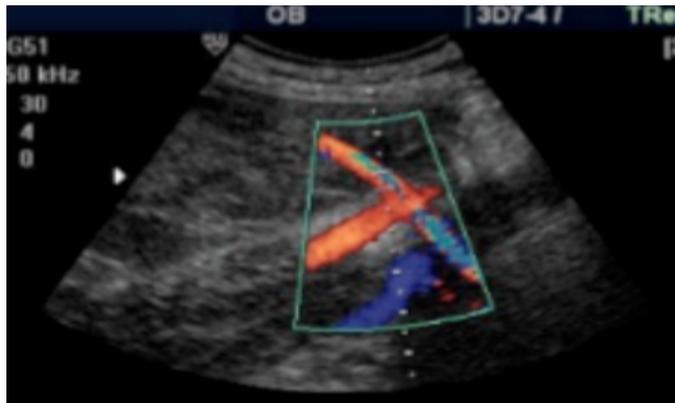


Figura 8. Ventana color que permite un excelente estudio de la arteria uterina.

Ángulo de insonación. Como la velocidad es ángulo dependiente, hay que conocer el ángulo con el que la sonda del haz del ultrasonido incide sobre el eje longitudinal del vaso a estudiar. Este debe ser menor de 30° , lo más próximo a 0° posible (Figura 9).

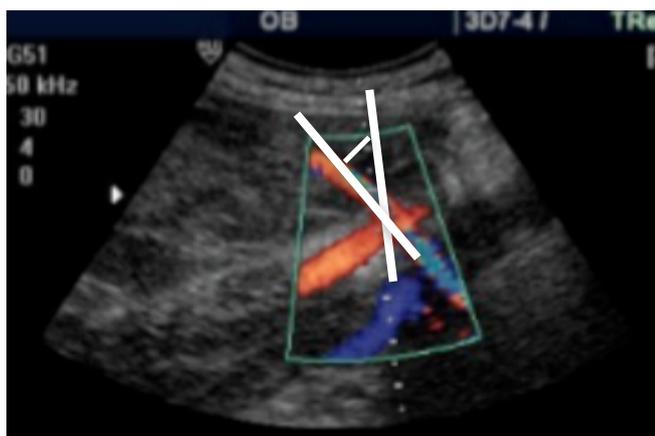


Figura 9. Ángulo de insonación menor a 30° (*).

Para optimizar la técnica, el volumen de la muestra debe adaptarse al **calibre del vaso** con el fin de evitar flujos provenientes de vasos colindantes y ruidos externos (Figura 10), se colocará el cursor o *caliper* en el centro del vaso.

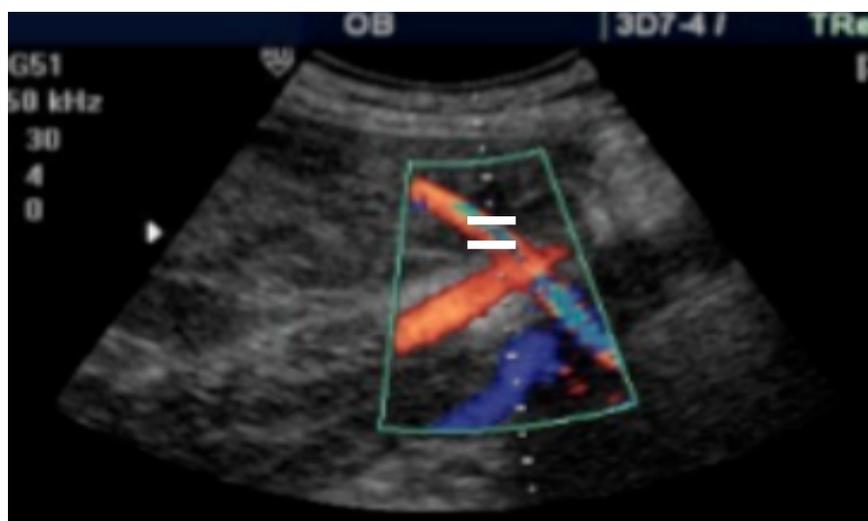


Figura 10. El volumen de la muestra se limita al calibre del vaso.

El Doppler color debe emplearse con una **escala de velocidad alta** (30-50 cm/seg). En el primer trimestre, si nos encontramos con una baja velocidad, debemos pensar que estamos evaluando la arteria cervical erróneamente. Si en el

segundo o tercer trimestre obtenemos baja velocidad del flujo, habrá que pensar que estamos midiendo la arteria arcuata.

Para su estudio, se debe obtener de tres a cinco ondas consecutivas y de similar morfología, ocupando estas tres cuartas partes de la pantalla (Figura 11).

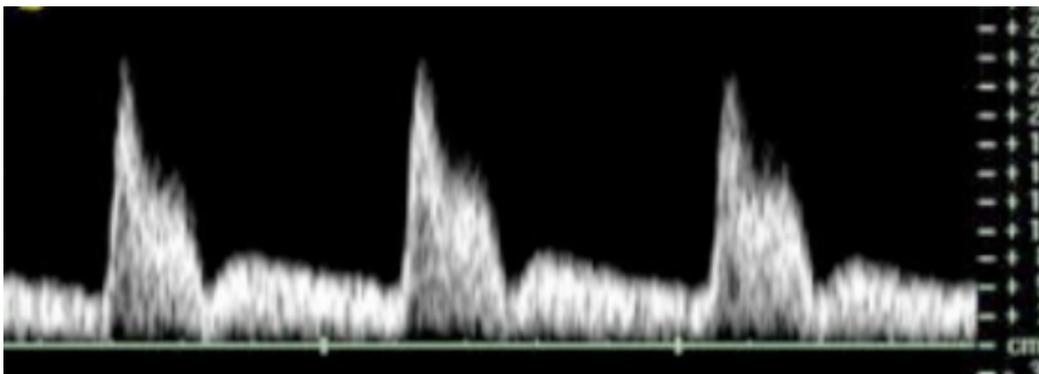


Figura 11. En la pantalla del ecógrafo se visualizan 3 ondas de morfología similar.

1.2.2.3 Variables medibles (valoración cualitativa y cuantitativa)

El objetivo de la realización del Doppler del flujo sanguíneo va a ser poder analizar la onda de flujo que nos va a mostrar el ecógrafo, para así determinar si existe una alta o una baja resistencia del vaso al paso del flujo sanguíneo. Una vez obtenida la onda, se podrá realizar una valoración tanto cuantitativa como cualitativa de la misma.

Valoración cuantitativa de la onda de flujo.

La valoración cuantitativa de la onda es la más empleada en la práctica clínica. En la onda de flujo se analiza la velocidad de la sangre que, a su vez, va a

depender de la resistencia distal de la red de distribución, de la fuerza que imprime el corazón y de la viscosidad de la sangre. En los vasos arteriales, esta va a depender del ciclo cardíaco, de forma que se observa un pico de máxima velocidad que coincide con la sístole ventricular. A continuación, la velocidad desciende, alcanzando el mínimo al final de la diástole. Los componentes más destacados de la onda Doppler son el *pico o velocidad sistólica* y el *pico o velocidad diastólica telediastólica*. La diferencia entre ambos picos constituye la *pulsatilidad* (Figuras 12 y 13).

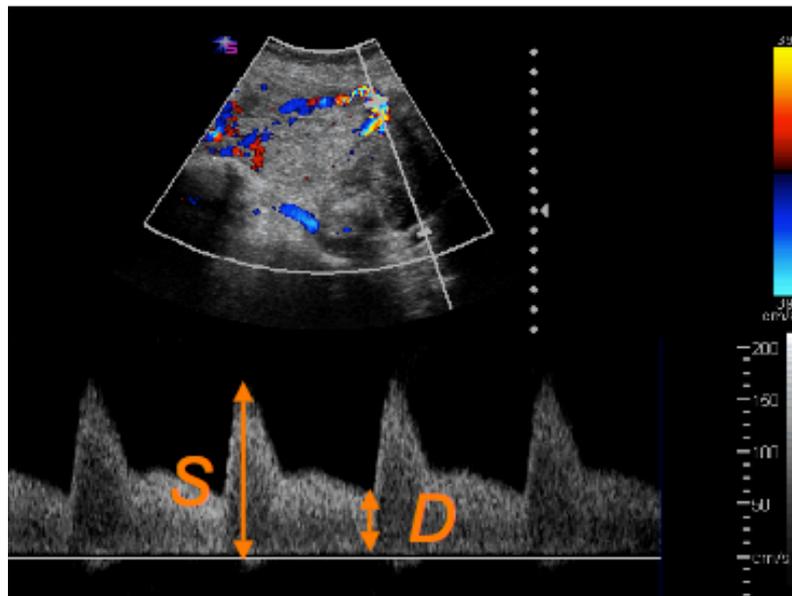


Figura 12. Se muestra la sístole (S) y la diástole (D) en una onda de velocidad de flujo de la Arteria Uterina.

Cuando aumenta la resistencia en el lecho distal al vaso explorado, disminuye el flujo del final de la diástole, incluso llegando a ser ausente o reverso; así, a mayor diferencia entre la velocidad sistólica y la velocidad diastólica, mayor es la resistencia en el lecho distal.

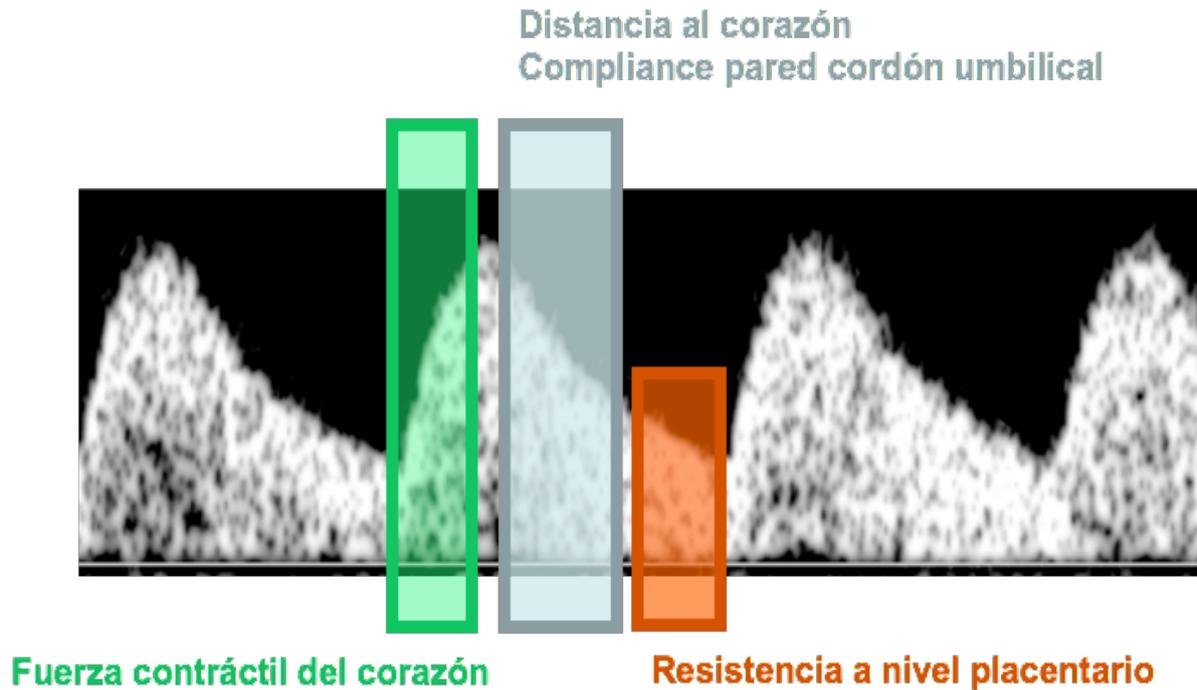


Figura 13. Desglose de una onda de velocidad de flujo de un vaso arterial (arteria umbilical).

Existen tres índices de impedancia que suministran información respecto a la resistencia vascular distal a la cual se considera determinante principal del flujo sanguíneo. Estos no miden valores absolutos del flujo vascular y, por tanto, no precisan conocer ni el ángulo de insonación, ni el diámetro del vaso explorado. Son el índice de pulsatilidad (IP), el índice de resistencia (IR) y el ratio o índice sístole/diástole.

El **Índice de Pulsatilidad** es el más empleado en medicina materno-fetal ya que es el más reproducible, objetivo y efectivo para el cribado de la PE, CIR y otros resultados adversos del embarazo. Es el índice que mejor se correlaciona con la severidad clínica de las complicaciones asociadas. Existen valores de normalidad para los IP de las AUt, según la edad gestacional, a los que hay que remitirse para su evaluación⁶² (Tabla 7). Como hay que realizar el estudio en ambas arterias uterinas (derecha e izquierda), se hallará el IP medio de las mismas (IPm),

considerándose alterado cuando supere el percentil 95 en las curvas de normalidad⁶². El IP, de forma normal, disminuye a lo largo del embarazo, consecuencia de la disminución progresiva en la resistencia de la circulación útero-placentaria a medida que avanza el mismo.

$$IP = (S - D) / M$$

S: velocidad sistólica; D: velocidad diastólica; M: velocidad media de S y D.

EG	IPm AUt (p95)
20	1,61
21	1,54
22	1,47
23	1,41
24	1,35
25	1,30
26	1,25
27	1,21
28	1,17
29	1,13
30	1,10
31	1,06
32	1,04
33	1,01
34	0,99
35	0,97
36	0,95
37	0,94
38	0,92
39	0,91
40	0,90

Tabla 7. Valores de índices de pulsatilidad del Doppler de las Arterias Uterinas (O. Gómez. *Ultrasound Obstet Gynecol 2008*⁶²)(EG: edad gestacional; IPm: índice de pulsatilidad medio; AUt: arteria uterina; p95: percentil 95).

Valoración cualitativa de la onda de flujo.

Así como la valoración cuantitativa aporta un valor objetivo, la cualitativa va a estar sujeta a la subjetividad del operador ya que requiere la **interpretación de la morfología** de la onda. La característica más significativa es la escotadura o **notch**

protodiastólico, reflejo de la disminución del flujo sanguíneo al inicio de la diástole. Su identificación más allá de la semana 24 de embarazo, se considera anormal. Puede ser unilateral (sólo se aprecia en una de las arterias uterinas) o bilateral (Figura 14). Cuando únicamente se visualiza al analizar una de las arterias, no se considera un predictor de mal resultado perinatal puesto que se relaciona con la lateralización de la placenta. Por el contrario, si aparece en ambas arterias uterinas en el tercer trimestre, se asocia a mayor resistencia al paso del flujo sanguíneo por estos vasos, pudiendo ser reflejo de una mala placentación.

La presencia del notch protodiastólico se asocia a altos índices de resistencia y pulsatilidad⁶³. Se relaciona con mayor probabilidad de desarrollar hipertensión gestacional, PE y CIR⁶⁴.

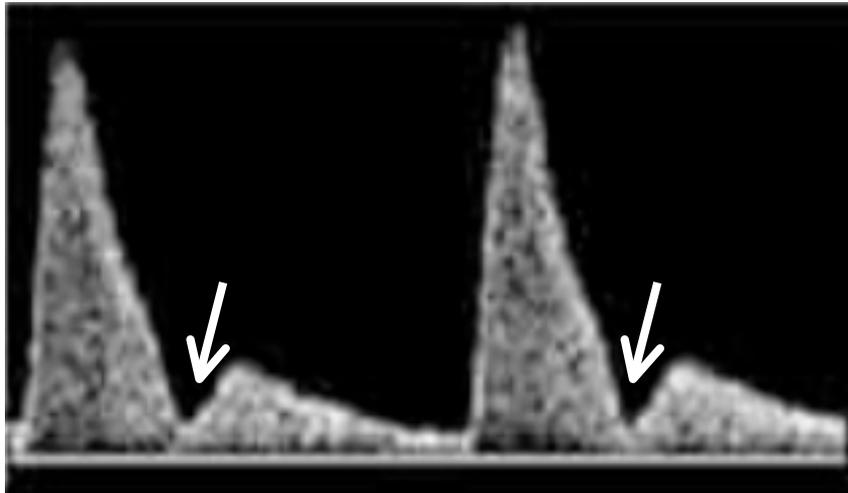


Figura 14. Doppler de Arteria Uterina. Se observa un *notch* protodiastólico en la onda de velocidad de flujo.

1.2.3 Situación actual del cribado de Preeclampsia y el estudio mediante Doppler de las arterias uterinas

En la actualidad las medidas profilácticas para la prevención de la PE están en estudio, por lo que la actuación debe centrarse en la identificación de las gestantes de riesgo para realizar un diagnóstico temprano y un adecuado control gestacional. Con ello, se describen dos tipos de prevención:

- *Prevención secundaria*: identificación de gestantes de riesgo para un adecuado control prenatal.
- *Prevención terciaria*: identificación de casos de PE y CIR para dirigir un adecuado control gestacional y finalización de la gestación.

El desconocimiento que existe de la evolución natural de la enfermedad y la ausencia de tratamiento etiológico para la misma hace que en la mayor parte de los hospitales, la PE no se contemple dentro de un programa de cribado poblacional.

El estudio mediante ecografía DAUt mediante el cálculo de los índices de resistencia y mediante la identificación del notch protodiastólico, en el primer y en el segundo trimestre, puede ayudar a identificar a las mujeres con riesgo aumentado de desarrollar una PE, con el objetivo de reducir la morbimortalidad materna y fetal⁶⁵.

La sensibilidad y la tasa de detección informadas del DAUt en el segundo trimestre para predecir la PE en una población no seleccionada (con y sin factores de riesgo para desarrollar patología hipertensiva), varía entre el 50 y el 60%. Esto significa que sólo la mitad de las mujeres que posteriormente presentan la enfermedad, se consigue identificar correctamente por el Doppler alterado de la AUt. Por otro lado, la especificidad está alrededor del 95%, lo que significa que la mayoría de las mujeres con el DAUt normal, no presentará una PE⁶⁶⁻⁶⁸.

Cuando dividimos la PE en precoz (o severa) y tardía (o leve), según se haya finalizado la gestación por motivo de la misma antes o después de la semana 34 de embarazo, el rendimiento de esta prueba como técnica de detección es mayor. En la PE precoz, la sensibilidad de la prueba aumenta al 80-85%^{68,66}; más aún, si la PE obliga a finalizar la gestación antes de la semana 32, aumentando la sensibilidad al 90%⁶⁸.

En un metanálisis, se incluyeron estudios en los que se realizó el DAUt en el segundo trimestre en una muestra de la población específica sin factores de riesgo para trastornos hipertensivos, la prueba no logró mejorar los resultados maternos ni perinatales⁶⁹. En un análisis posterior, también se objetivó que en una población bien seleccionada sin factores de riesgo para estados hipertensivos, el DAUt tiene escasa sensibilidad en la predicción de la PE⁷⁰.

En una revisión sistemática y meta-análisis se concluyó que el DAUt proporcionó un test de predicción de PE más eficaz cuando se realizaba en el segundo trimestre que en el primer trimestre, objetivándose un VPP para PE en la población general de 7,5 y de 21,0 para la población de alto riesgo⁷¹.

Clásicamente, el DAUt se ha añadido al estudio ecográfico para el cribado de malformaciones congénitas que se realiza a toda la población en la semana 20 de gestación. Dado que la placentación finaliza alrededor de la semana 24, diversos estudios concluyen que la valoración del DAUt no debe realizarse hasta entonces, disminuyendo así la tasa de falsos positivos y aumentando la sensibilidad de la prueba. Esto se puede llevar a cabo en uno ó en dos pasos. El estudio en dos pasos se basa en realizar el DAUt a toda la población en la semana 20 (sin generar visitas extras) y si éste sale alterado, se recitaría únicamente a estas pacientes en la semana 24 para una re-evaluación del DAUt. Por otro lado, para el estudio en un

paso se requiere citar a todas las pacientes en la semana 24, para la realización del DAUt, obviando realizar el mismo en la semana 20.

Cuando se limita el análisis del DAUt a una población con factores de riesgo para desarrollar una PE, con el método en un paso (alrededor de la semana 24), para una prevalencia de la enfermedad entre 18 y 37%, se obtiene una sensibilidad del 44 al 64%, una especificidad del 73 al 94%, un VPP entre el 33 y el 70% y un VPN entre el 80 y el 89%^{72,73,74}. En población no seleccionada, con el estudio DAUt en un paso en semana 23-24, en un estudio en el que se incluyeron 1757 gestantes, se analizaron los resultados en base al IPm alterado y a la presencia de un notch bilateral en el estudio de las arterias uterinas. Se obtuvo un DAUt anormal en el 5,1%, el notch bilateral se objetivó en el 4,4% y ambos hallazgos se objetivaron en el 2,2% de la población estudiada. En cuanto a la PE, con el análisis del IP, la sensibilidad de la prueba fue del 35,3% y del 80% en los casos en los que se tuvo que finalizar la gestación antes de las 34 semanas. En cuanto al CIR, con el análisis del IP, se obtuvo una sensibilidad del 21%, aumentando la misma hasta un 70% cuando hubo que finalizar la gestación antes de la semana 34. Con el estudio del notch bilateral, los resultados fueron similares. Los autores concluyen que realizando el DAUt en la semana 23-24, se consigue disminuir la tasa de falsos positivos⁷⁵.

La prueba en dos pasos (primera valoración en semana 20 y en los casos patológicos, repetirla en la semana 24) se ha analizado en diversos estudios con un amplio número de gestantes en poblaciones no seleccionadas. Así, tras estudiar a 2437 embarazadas se objetivó que el DAUt era patológico en la semana 20 en el 16%, persistiendo alterado en la semana 24 en el 5,6% de las mismas. Con una prevalencia de PE del 1,8% en las gestantes en las que persistió alterado, se obtuvo una sensibilidad del 78%, una especificidad del 95%, un VPP del 22% y un VPN del 99%⁷⁶. En otra serie se objetivó que el 8,6% del DAUt patológico en la semana 20, permanecía alterado en la semana 24; además, concluyen que la prevalencia de los resultados adversos no fue distinta entre las gestaciones con DAUt patológico en la

semana 20 con posterior normalización y aquellas en las que fue normal en la semana 20⁷⁷.

Más recientemente surge el interés en adelantar este cribado de PE mediante DAUt, al primer trimestre, bajo la premisa de que la identificación de una población con riesgo aumentado para desarrollar esta patología, podría recibir tratamiento profiláctico con dosis bajas de aspirina diariamente⁴⁸. Así, interviniendo antes de la finalización del proceso de placentación, se intenta evitar el defecto de la misma y con ello, la PE.

En un meta-análisis publicado en 2014 se incluyeron diversos estudios con un total de 55.974 pacientes, en los que se analizaba la precisión del DAUt en el primer trimestre para predecir resultados adversos en la gestación, entre los que se incluía la PE. La sensibilidad y la especificidad para predecir una PE precoz fue del 47,8% (95% IC: 39,0-56,8) y 92,1% (95% IC: 88,6-94,6), respectivamente. La sensibilidad para predecir la PE en general, sin tener en cuenta si ésta fue precoz o tardía, fue del 26,4% (95% IC: 22,5-30,8) y la especificidad fue de 93,4% (95% IC: 90,4-95,5). Así mismo, también se evaluó el tratamiento profiláctico con bajas dosis de aspirina en gestantes con bajo riesgo pero con DAUt alterado en el primer trimestre, y basándose en el número necesario a tratar (NNT), se concluyó que existe evidencia suficiente que justifica la administración de este tratamiento⁷⁸.

Se ha objetivado que el DAUt en el primer trimestre es menos predictivo comparado con el examen en el segundo trimestre. La tasa de detección informada para el DAUt varió entre el 40 y el 67% para la PE precoz y del 15 al 20% para la tardía^{79,80}. Así mismo, en distintas revisiones se concluye que con frecuencia, se objetivan deficiencias metodológicas en los estudios que evalúan modelos predictivos para PE en el primer trimestre⁸¹. Para lograr un mejor rendimiento de la prueba se han desarrollado diversos cribados combinados.

Cribado combinado de Preeclampsia

Sabiendo que existen características maternas que clásicamente se han relacionado con los EHE, se han realizado distintos estudios que demuestran que, asociando la HC materna a otros marcadores de PE, se consigue un mejor método de cribado para la misma, de forma que se estima un *riesgo individual* para cada paciente⁴⁹. Estos incluyen la combinación de características demográficas maternas (*riesgo a priori*) con la TA media basal y el estudio Doppler de las arterias uterinas (ambos *marcadores biofísicos*) y con la medición en suero materno de la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el PIGF^{58,59} (*marcadores bioquímicos*).

En 2013 se publica un meta-análisis en el que se incluyeron 6.708 mujeres nulíparas con DAUt realizado en el segundo trimestre. De estas, 4,5% desarrollaron una PE. Se objetivó que añadiendo el estudio DAUt (con medición del IPm, IR medio y la presencia de *notch* bilateral), a la TA basal y al IMC de las pacientes, se mejoró significativamente la capacidad de predicción de la PE en nulíparas⁸².

El cribado combinado de PE en el primer trimestre (HC materna, marcadores biofísicos y marcadores bioquímicos) consigue tasas de detección de la enfermedad que varían en función de la severidad de la PE; a mayor severidad, mayor tasa de detección. Así, para una PE que requiere la finalización de la gestación antes de la semana 34 (PE precoz), se consigue una tasa de detección de hasta el 93% con una tasa de falsos positivos del 5%^{49,59} (Tabla 8).

Test de cribado	TFP (%)	PE < 34 sem		PE < 37 sem		PE < 42 sem	
		Punto de corte	Detección (%)	Punto de corte	Detección (%)	Punto de corte	Detección (%)
Características maternas	5	1:93	35,5	1:35	32,7	1:9	29,4
	10	1:143	50,5	1:51	43,3	1:12	40,3
IP arterias uterinas	5	1:88	59,3	1:31	40,0	1:9	31,2
	10	1:164	75,2	1:52	55,1	1:12	42,2
PAM	5	1:88	58,4	1:31	44,0	1:8	37,3
	10	1:159	72,9	1:52	59,3	1:12	53,5
PAPP-A	5	1:88	43,6	1:33	37,3	1:9	31,5
	10	1:151	54,7	1:52	48,2	1:12	42,1
PIGF	5	1:95	59,3	1:33	40,8	1:9	29,1
	10	1:170	72,4	1:55	54,4	1:12	40,1
IP arterias uterinas y PAM	5	1:96	79,9	1:31	54,6	1:7	34,9
	10	1:197	89,7	1:57	71,5	1:12	56,6
PAPP-A y PIGF	5	1:101	60,3	1:34	42,8	1:9	30,4
	10	1:181	74,3	1:56	55,8	1:12	40,8
IP arterias uterinas, PAM y PAPP-A.	5	1:105	81,8	1:26	52,5	1:7	36,0
	10	1:216	92,5	1:65	74,6	1:12	59,9
IP arterias uterinas, PAM, PIGF	5	1:126	87,4	1:36	60,6	1:8	37,6
	10	1:261	95,8	1:67	77,3	1:12	52,9
IP arterias uterinas, PAM, PAPP-A y PIGF	5	1:128	93,4	1:36	61,1	1:8	37,8
	10	1:269	96,3	1:67	76,6	1:12	53,6

Tabla 8. Tasas de detección de preeclampsia que requiere finalizar la gestación antes de la semana 34, 37 y 42, para una tasa de falsos positivos del 5 y del 10%, haciendo referencia a los puntos de corte que deben emplearse para obtener los resultados descritos. Adaptado de *Actualización en predicción y diagnóstico de la Preeclampsia*⁴⁹ (TFP: tasa de falsos positivos; PE: preeclampsia; sem: semanas de embarazo; IP: índice de pulsatilidad; PAM: tensión arterial media, PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: factor de crecimiento placentario).

El DAUt en el primer y segundo trimestre, en combinación con las características maternas, los antecedentes y los marcadores bioquímicos, se ha probado ampliamente como una prueba predictiva para la PE y para el CIR, con resultados alentadores^{83,84,85}. En una población seleccionada de gestantes con factores de riesgos a priori para PE, la combinación de marcadores bioquímicos y el DAUt en el primer trimestre presentó una sensibilidad y especificidad del 90% para desarrollar una PE severa⁸⁶. Sin embargo, no existen en la actualidad estudios aleatorizados en este campo⁶⁹.

El valor predictivo positivo del estudio DAUt en el segundo trimestre es bajo, mientras que su valor predictivo negativo es alto. La adición de los factores angiogénicos y antiangiogénicos al estudio Doppler, puede mejorar el valor predictivo positivo de la prueba diagnóstica, y de este modo hacer una selección más precisa de las mujeres de riesgo^{87,88,89}. Además, el cociente sFlt-1/PIGF, puede ayudar a descartar la preeclampsia en mujeres con riesgo elevado de desarrollarla objetivado mediante el DAUt en el segundo trimestre, aumentando el valor predictivo negativo^{90,91}.

Las últimas revisiones publicadas en el campo del cribado de la PE, señalan que en la actualidad no se dispone de pruebas en la clínica que distingan adecuadamente a las pacientes con mayor riesgo de padecer esta patología^{8,90,91}. Se necesitan ensayos controlados aleatorizados del DAUt en el primer y segundo trimestre, combinados con la HC y marcadores bioquímicos para evaluar el beneficio de los modelos combinados, en población de alto y bajo riesgo para estados hipertensivos⁶⁹. Así mismo, más que predecir el riesgo de desarrollar una PE, idealmente el cribado debería distinguir entre la PE severa y la leve, o entre la precoz y la tardía.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. Valorar la utilidad del Doppler de las arterias uterinas en la predicción de la Preeclampsia y el Crecimiento Intrauterino Restringido.
2. Comparar los resultados maternos y perinatales entre las pacientes con Doppler de las arterias uterinas normal y las pacientes con el Doppler patológico.
3. Evaluar el impacto de la incorporación de un programa de seguimiento exhaustivo en las gestantes con Doppler de las arterias uterinas patológico en la semana 20 en la morbilidad materna y perinatal.
4. Comparar las características basales y los resultados maternos y perinatales entre las pacientes que desarrollaron una Preeclampsia precoz y las que desarrollaron una Preeclampsia tardía.

MATERIAL Y MÉTODO

III. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Tipo de estudio

Este trabajo forma parte de un estudio multicéntrico prospectivo coordinado por el Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) bajo el nombre de *“Efectividad de la incorporación del Doppler de las arterias uterinas a la ecografía de rutina de las 20 semanas en el control de la gestación y en la prevención de complicaciones materno-fetales en la población española”* (Anexo I), aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y Comisión de Investigación del Hospital Universitari Vall D'Hebron de Barcelona (Anexo II), en el que nuestro centro participó como centro colaborador.

Además de otros hospitales españoles, participó en el mismo el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Universitario Hospitalario Insular-Materno Infantil, en el período comprendido entre el 12 de marzo de 2007 y el 7 de octubre de 2008.

Dada la importante aportación realizada por el CHUIMI, los participantes fueron incorporados oficialmente como investigadores colaboradores en este proyecto FIS 06/1213 por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III (FIS) (Anexo III).

2.2 Sujetos a estudio

3.2.1 Criterios de inclusión

- Todas las embarazadas que acudieron a la realización de la ecografía de cribado morfológico que se realiza entre las semanas 18 y 22 de gestación, en la Unidad de Diagnóstico Prenatal y Terapia Fetal (UDP) del CHUIMI.
- Tras haber sido informadas verbalmente y por escrito a través de un Consentimiento Informado (CI) (Anexo IV), aceptando participar en el estudio firmando el mismo.
- Las pacientes no debían cumplir ninguno de los criterios de exclusión.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Denegación del CI o la no comprensión del mismo.
- Interrupción Legal del Embarazo.
- Gestaciones Múltiples.

3.3 Metodología de trabajo

Todas las gestantes de esta isla son remitidas a la UDP del Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUIMI, desde los Centros de Atención Especializada de Gran Canaria y desde la Consulta de Obstetricia Hospitalaria del CHUIMI, entre la semana 18 y 22 de embarazo. En dicha unidad, de forma rutinaria y universal, se realiza el estudio ecográfico para el cribado de malformaciones congénitas del segundo trimestre.

En caso de cumplir los criterios de inclusión, antes de realizar la ecografía, se informó a la paciente de la posibilidad de participar en el estudio, explicando y entregando el CI, el cual tenían que comprender y firmar. Las pacientes que aceptaron participar, fueron asignadas de forma consecutiva, mediante aleatorización simple, a uno de los grupos (Tabla 9). El investigador que las distribuyó desconocía la opción de la aleatorización hasta el momento de la inclusión en el estudio.

El estudio DAUt fue realizado por médicos especializados en Obstetricia y Ginecología, miembros de la UDP, con amplia experiencia en ecografía. Las exploraciones ecográficas fueron realizadas con un ecógrafo de alto nivel tipo *Voluson Expert®* de *GE Healthcare*.

3.3.1 Grupos de estudio

Las pacientes fueron aleatorizadas a dos grupos, que se definen a continuación (Tabla 9).

1. ***Grupo no Doppler:*** A las pacientes de este grupo ***no se les realizó el Doppler de las Arterias Uterinas.***
2. ***Grupo Doppler:*** A las pacientes de este grupo ***sí se les realizó el Doppler de las Arterias Uterinas.*** Según el resultado de dicha prueba, fueron divididas en dos subgrupos:
 - a. ***Grupo Doppler normal:*** Pacientes a las que ***se les realizó el Doppler de las Arterias Uterinas, siendo normal.***
 - b. ***Grupo Doppler patológico:*** Pacientes a las que ***se les realizó el Doppler de las Arterias Uterinas, siendo patológico.***

Grupos de estudio		
Grupo No Doppler	No se realiza DAUt.	
Grupo Doppler	Doppler normal	Sí se realiza DAUt, siendo normal.
	Doppler patológico	Sí se realiza DAUt, siendo patológico.

Tabla 9. Grupos de estudio (DAUt: Doppler de Arterias Uterinas).

Durante el período de estudio acudieron un total de 10.056 gestantes a la UDP para la realización de la ecografía morfológica del segundo trimestre. De estas, 353 no aceptaron participar en el estudio. De las pacientes que cumplían inicialmente los criterios de inclusión, se excluyeron aquellas de las que se desconocía la evolución de la gestación y/o que finalizaron la gestación en otro centro, por lo que al final la muestra estaba formada por 8146 mujeres. De estas, 3987 pertenecieron al grupo al que no se le realizó el DAUt (grupo no Doppler) y 4159 pertenecieron al grupo al que sí se le realizó el DAUt (grupo Doppler) (Figura 15).

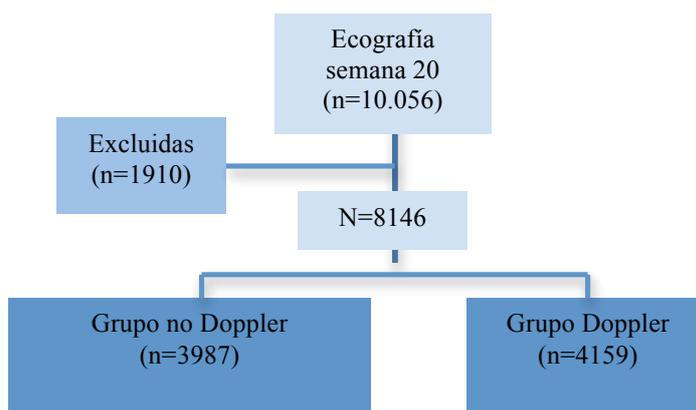


Figura 15. Distribución de la muestra en los diferentes grupos de estudio.

3.3.2 Seguimiento de las pacientes

1. **Grupo no Doppler:** Continuaron con el control habitual del embarazo en las distintas áreas de salud (Tablas 10).

2. **Grupo Doppler:**

a. **Grupo Doppler normal:** Continuaron con el control habitual del embarazo en las distintas áreas de salud (Tabla 10).

b. **Grupo Doppler patológico:** Además del control habitual del embarazo por parte del obstetra de la paciente (Tabla 10), se llevó a cabo el siguiente seguimiento (Tabla 11):

- Las pacientes a las que se les realizó el DAUt con resultado patológico, fueron remitidas en la semana 24 a una consulta específica establecida para llevar a cabo este estudio, ubicada en la misma Unidad de Diagnóstico Prenatal y Terapia Fetal.
- Visitas a la consulta específica del estudio:
 - 1ª visita en la semana 24 de embarazo: se informó a la paciente del plan de seguimiento que se llevaría a cabo en esta consulta. En esta visita se realizó la siguiente asistencia:
 - Historia clínica dirigida para recoger las variables a analizar (Tabla 12).
 - Estudio ecográfico para valorar: biometría fetal, cantidad del líquido amniótico, estudio hemodinámico fetal con Doppler de la arteria umbilical, arteria cerebral media y el ductus venoso.
 - Se indicó la toma de TA ambulatoria dos veces a la semana hasta finalizar la gestación, debiendo aportar la misma en cada visita.

- Entre la semana 24 y la semana 36 de gestación, se citó a la paciente con carácter mensual (en las semanas 28, 32 y 36). A partir de la semana 37, la paciente acudió a esta consulta todas las semanas hasta finalizar la gestación. En cada una de estas visitas se realizó lo siguiente:
 - Valoración del control de TA aportado por la paciente.
 - Estudio ecográfico para valorar: biometría fetal, cantidad de líquido amniótico, estudio hemodinámico fetal con Doppler de arteria umbilical, arteria cerebral media y ductus venoso.

Control habitual del embarazo		
Nivel de asistencia	EG	Control / Pruebas
Matrona	6 - 10	- HC, peso, talla, TA.
Obstetra	11 - 14	- HC, EF, peso, TA. - Valoración de analítica del primer trimestre. - Ecografía primer trimestre y cribado riesgo aneuploidías del primer trimestre.
Matrona	16	- HC, peso, TA. - AU, FCF.
UDP	18-22	- Cribado morfológico del segundo trimestre.
Matrona	24	- HC, peso, TA. - AU, FCF.
Obstetra	28	- HC, EF, peso, TA. - AU, FC. - Valoración de analítica del segundo trimestre. - Estudio ecográfico para biometría fetal y valoración de líquido amniótico.
Matrona	32	- HC, EF, peso, TA. - AU, FCF.
Obstetra	36-37	- HC, EF, peso, TA. - AU, FCF. - Valoración de analítica del tercer trimestre. - Estudio ecográfico para valoración de presentación fetal, biometría fetal y líquido amniótico.
Matrona	39	- HC, EF, peso, TA. - AU, FCF.
Obstetra	41	- HC, EF, peso, TA. - FCF. - Estudio ecográfico para valoración de líquido amniótico.

Tabla 10. Control habitual del embarazo (EG: edad gestacional; HC: historia clínica; TA: tensión arterial; EF: exploración física; AU: altura uterina; FCF: frecuencia cardíaca fetal; UDP: Unidad de Diagnóstico Prenatal y Terapia Fetal del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil de Canarias).

Control realizado al grupo Doppler patológico en la consulta específica	
EG	Control realizado
24	HC Biometría, ILA Doppler Fetal
28	Control de TA Biometría, ILA Doppler Fetal
32	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

Tabla 11. Control realizado al grupo Doppler patológico en la consulta específica del estudio(EG: edad gestacional; HC: historia clínica; ILA: índice de líquido amniótico; DAU: Doppler de arterias uterinas; TA: tensión arterial).

En la consulta específica elaborada para el estudio, todas las ecografías fueron realizadas por dos facultativos entrenados para ello. En caso de diagnosticar algún caso de EHE, PE y CIR con/sin alteración del Doppler fetal, se llevaron a cabo las pautas indicadas en los distintos protocolos médicos de actuación vigentes en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUIMI en el período del estudio. Estos eran los mismos que empleaban los obstetras en las distintas áreas de salud en caso de diagnosticar cualquiera de estas patologías.

Los resultados de la gestación y del parto de todas las pacientes incluidas en el estudio fueron recogidos de forma prospectiva, a través de la base de datos informatizada del Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUIMI.

3.4 Variables recogidas en el estudio

Las variables que fueron recogidas en el estudio se enumeran a continuación (Tabla 12).

Variables recogidas en el estudio	
Datos de filiación	Nombre y apellidos. Número de historia clínica.
Variables sociodemográficas	Edad. Etnia.
Variables antropométricas	Peso. Talla. Índice de Masa Corporal.
Antecedentes personales	Fumadora. Patología crónica.
Antecedentes obstétricos	Paridad. EHE previa. CIR previo. PE previa.
Gestación actual	EG en ecografía semana 20. IPm AUt ecografía semana 20. Patología gestacional (PE, CIR, DPPNI, muerte fetal anteparto, eclampsia, hemorragia intracraneal, EAP, TEP, muerte materna).
Parto	EG al parto. Tipo de parto.
Recién nacido	Peso al nacimiento. Percentil del peso al nacimiento según la edad gestacional. Apgar al minuto y a los cinco minutos. pH arterial de cordón umbilical. Mortalidad neonatal. Lugar de traslado del RN.

Tabla 12. Variables recogidas en el estudio (EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo; CIR: crecimiento intrauterino restringido; PE: preeclampsia; EG: edad gestacional; IPm AUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas; DPPNI: desprendimiento prematuro de placenta normoinsera; EAP: edema agudo de pulmón; TEP: tromboembolismo pulmonar; RN: recién nacido).

1. Datos de filiación

- Nombre y apellidos.
- Número de historia clínica.

2. Variables sociodemográficas

- **Edad** de la paciente.
- **Etnia** de la paciente.

3. Variables antropométricas

- **Peso, Talla e Índice de Masa Corporal** de la paciente.

4. Antecedentes personales

- **Fumadora.** Se consideró fumadora a la paciente que refería consumir cinco o más cigarros de tabaco al día.
- **Patología crónica** de la paciente. Se recogió la patología crónica de la paciente especificada como Hipertensión arterial crónica, Diabetes Mellitus, enfermedades autoinmunes, historia de esterilidad y otras (englobando al resto de las patologías referidas por la gestante).

5. Antecedentes obstétricos

- **Paridad.** Número de gestaciones, partos y abortos previos de las pacientes.
- **Antecedente de CIR** en gestaciones previas.
- **Antecedente de EHE** (incluyendo la preeclampsia) en gestaciones previas.
- **Antecedente de Preeclampsia** en gestaciones previas.

6. Gestación actual

- **Edad gestacional (EG) en la ecografía morfológica del segundo trimestre.** La EG de la paciente en el momento en el que se le realiza la ecografía morfológica del segundo trimestre, coincide con la EG en el momento del inicio de la

participación en el estudio. Como está establecido que esta se realice entre la semana 18 y la 22, se hará referencia a la misma como “ecografía de la semana 20”. La EG queda especificada en semanas cumplidas más días completos.

- **Índice de pulsatilidad medio de las Arterias Uterinas en la ecografía de la semana 20.** En el caso en el que procediese realizar el estudio Doppler de las Arterias Uterinas en la ecografía morfológica del segundo trimestre.
- **Patología gestacional.** Se recogieron aquellos casos en los que se diagnosticó en el transcurso de la gestación la siguiente patología: **preeclampsia en general, preeclampsia precoz, CIR, DPPNI y muerte fetal anteparto.** También quedaron registrados los siguientes eventos adversos maternos: **eclampsia, hemorragia intracraneal, EAP, tromboembolismo pulmonar y muerte materna.**

7. Parto

- **Edad gestacional en el parto.** Se registró la EG en el momento del parto, especificada en semanas cumplidas más días completos.
- **Tipo de parto.** Se hizo referencia al tipo de parto (eutócico, instrumentado mediante fórceps o cesárea).

8. Recién nacido

- **Peso** del recién nacido al nacimiento.
- **Percentil del peso** al nacimiento según la edad gestacional al parto.
- Puntuación en el **Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos** de vida^{92,93} (Tabla 13). Este *test* es llevado a cabo por la matrona, el enfermero o el neonatólogo que atiende al recién nacido. Mediante el mismo se evalúa el estado clínico de todos los niños al minuto y a los cinco minutos de vida. Además se emplea para valorar la eficacia de las maniobras de resucitación en caso de que fuesen necesarias, pudiendo en estos casos volver a realizarse cada 5 minutos. Se evalúan cinco parámetros (tono muscular, frecuencia cardíaca, respiración, respuesta a estímulos y coloración), dándole a cada uno de ellos una puntuación (de 0 a 2 puntos) para posteriormente obtener la suma de todos (de 0 a 10 puntos).

Se considera que un neonato tiene una buena adaptación cardiorrespiratoria cuando el Apgar al minuto y a los cinco minutos es superior a 7, siendo la puntuación a los cinco minutos la que mejor se correlaciona con la supervivencia neonatal.

- **pH arterial** del cordón umbilical. Se realiza una determinación del pH de una de las arterias de una muestra del cordón umbilical de todos los recién nacidos, inmediatamente tras el parto. Un pH arterial inferior a 7 es indicativo de acidosis fetal y se relaciona con peores resultados neonatales.
- **Mortalidad neonatal.** Se considera como tal la muerte de los niños desde el nacimiento hasta antes de los 28 días de vida.
- **Lugar de traslado del recién nacido** tras el parto. Se especificó si el recién nacido permaneció con su madre tras el parto, en cuyo caso constaría como “no ingreso”; o si por el contrario requirió ingresar en la sala de hospitalización de Neonatología o en la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología (UCIN).

Puntuación	0	1	2
Tono muscular	Flaccidez.	Extremidades algo flexionadas.	Movimientos activos, flexión enérgica de piernas con llanto.
Frecuencia cardíaca	Ausente.	< 100 lpm.	> 100 lpm.
Respiración	Ausente.	Lenta, irregular.	Buena, llanto enérgico.
Respuesta a estímulos	Sin respuesta tras introducir sonda de aspiración por coanas. Sin respuesta tras golpear la planta del pie.	Mueca. Flexión débil de miembros.	Tos o estornudo. Llanto y flexión fuerte.
Coloración	Azul pálido.	Cuerpo rosado y extremidades azuladas.	Completamente rosado.

Tabla 13. Test de Apgar (lpm: latido por minuto)^{92,93}.

3.5 Descripción de métodos y definiciones

Para los siguientes conceptos, se aplicaron las definiciones presentes en los Protocolos Médicos vigentes en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUIMI durante el período de estudio (Cuadros Hipertensivos y Gestación, Crecimiento Intrauterino Restringido, Control del estado fetal anteparto e intraparto y Doppler en Medicina Materno Fetal).

3.5.1 Metodología para la medición del Doppler de las Arterias Uterinas en la semana 18-22.

Mediante la vía transabdominal, se posiciona el transductor en cada fosa ilíaca hasta visualizar la arteria y venas ilíacas. Mediante el uso del Doppler color se localiza el entrecruzamiento aparente entre la arteria uterina y la arteria iliaca externa. A nivel del cruce se activa el Doppler pulsado con un ángulo de insonación menor o igual a 30°.

Se observan las ondas de flujo y tras obtener un mínimo de tres iguales, se realiza la medición del Índice de Pulsatilidad. La medición se realizará manualmente, sin utilizar las herramientas de medición automática del software del ecógrafo. Se realiza la media aritmética de las mediciones de ambas arterias uterinas (derecha e izquierda), para minimizar el efecto de la lateralidad placentaria.

3.5.2 Doppler anormal de las Arterias Uterinas

Se define Doppler de las Arterias Uterinas anormal cuando la media del Índice de Pulsatilidad de ambas arterias uterinas es superior al percentil 90 para la edad gestacional en la semana 20 ($IPm > 1.40$)^{94,95}.

3.5.3 Hipertensión gestacional

Se define Hipertensión gestacional cuando la paciente presenta una TAS mayor o igual a 140 mmHg y/o PAD mayor o igual a 90 mmHg, por encima de la semana 20 de gestación, sin proteinuria ni otros signos de preeclampsia.

3.5.4 Preeclampsia

Se define preeclampsia cuando la paciente presenta una TAS mayor o igual a 140 mmHg y/o PAD mayor o igual a 90 mmHg en dos determinaciones separadas por 4 horas, además de proteinuria superior a 300 mg en orina recogida durante 24 horas. Se clasificó la preeclampsia en precoz y tardía en función de la edad gestacional en el momento del parto; por debajo o por encima de la semana 34 de gestación, respectivamente.

3.5.5 Crecimiento Intrauterino Restringido

Se define el CIR como la limitación, en fase intrauterina, del potencial de crecimiento intrínseco del feto. Este puede ser consecuencia de distintos factores etiológicos que deben ser distinguidos. Así, el feto con CIR es un feto pequeño por insuficiencia uteroplacentaria o por otro factor productor de hipoxia. Por otro lado, el feto pequeño para la edad gestacional puede ser anormal por otra condición patológica (cromosomopatía, infección, etc.) o puede ser normal por ser constitucionalmente pequeño.

Se considera anormal un peso fetal ecográfico estimado (PFE) menor al percentil 10 para la edad gestacional, según el cálculo del mismo de forma individualizada con el programa PROMESA (con el que se obtiene un percentil personalizado del peso del recién nacido al nacimiento para la población española)⁹⁶, además de al menos uno de los siguientes hallazgos:

- Oligohidramnios. Se define como el hallazgo ecográfico de un volumen de líquido amniótico menor de lo esperado para la edad gestacional, establecido ante la identificación de una columna máxima de líquido amniótico de menos de 2cm.
- Alteración del estudio hemodinámico fetal mediante Doppler de la Arteria Umbilical, Arteria Cerebral Media y/o el Ductus Venoso. En la Tabla 14 se muestran los valores de los Índices de Pulsatilidad empleados como puntos de corte en Obstetricia, para estos vasos fetales^{97,98}.
- PFE menor al percentil 3, con o sin los otros hallazgos patológicos descritos (oligohidramnios y/o alteración del Doppler fetal).

Se define como feto **Pequeño para la Edad Gestacional** aquél que tenga un PFE menor al percentil 10 pero mayor al percentil 3, sin que existan los otros hallazgos patológicos descritos.

En este estudio se estableció el diagnóstico de CIR cuando el peso al nacimiento fue inferior al percentil 10 según edad gestacional⁹⁶.

EG	IP AU (p 95)	IP ACM (p5)	IP DV (p 95)
20	2.01	1.37	0.89
21	1.96	1.40	0.88
22	1.90	1.45	0.87
23	1.85	1.47	0.86
24	1.79	1.50	0.85
25	1.73	1.51	0.83
26	1.69	1.52	0.82
27	1.64	1.53	0.81
28	1.60	1.53	0.80
29	1.58	1.53	0.79
30	1.54	1.52	0.78
31	1.50	1.51	0.76
32	1.48	1.50	0.75
33	1.46	1.47	0.74
34	1.43	1.43	0.73
35	1.42	1.40	0.72
36	1.41	1.37	0.71
37	1.40	1.32	0.70
38	1.40	1.28	0.68
39	1.40	1.21	0.89
40	1.40	1.18	0.88

Tabla 14. Valores del Índice de Pulsatilidad para vasos fetales (EG: edad gestacional; IP: índice de pulsatilidad; AU: arteria umbilical; p: percentil; ACM: arteria cerebral media; DV: ductus venoso)^{97,98}.

3.6 Procesamiento de datos

Para el análisis estadístico de las variables estudiadas se aplica el programa estadístico **SPSS-PC** en su versión **20.0**.

Las variables categóricas son expresadas mediante porcentajes. Las diferencias entre las variables se evalúan mediante la **prueba de Chi-cuadrado**.

Las variables continuas se expresan mediante media (desviación típica). Las diferencias de medias entre las variables dicotómicas se valoran mediante la **prueba t de Student** para variables cuantitativas con distribución normal. Al comparar más de dos medias entre las categorías de una variable policotómica se utiliza el **análisis de la varianza (ANOVA)**.

Para realizar todas las posibles comparaciones de medias por parejas (comparaciones múltiples o procedimientos post-hoc) se emplea el **procedimiento de Bonferroni**.

Se establece el nivel de significación estadística en un valor de **$p < 0,05$** .

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1 Tamaño de la muestra

Para el análisis de los resultados se incluyeron 8.146 mujeres. De estas, 3.987 pertenecieron al grupo al que no se le realizó el DAUt (grupo no Doppler), lo que supone un 48,9% y 4.154 pertenecieron al grupo al que sí se le realizó el DAUt (grupo Doppler), suponiendo el 51,1% de la muestra. De las pacientes del grupo Doppler, 3.722 obtuvieron un DAUt normal y 437 un DAUt patológico (Figura 16).

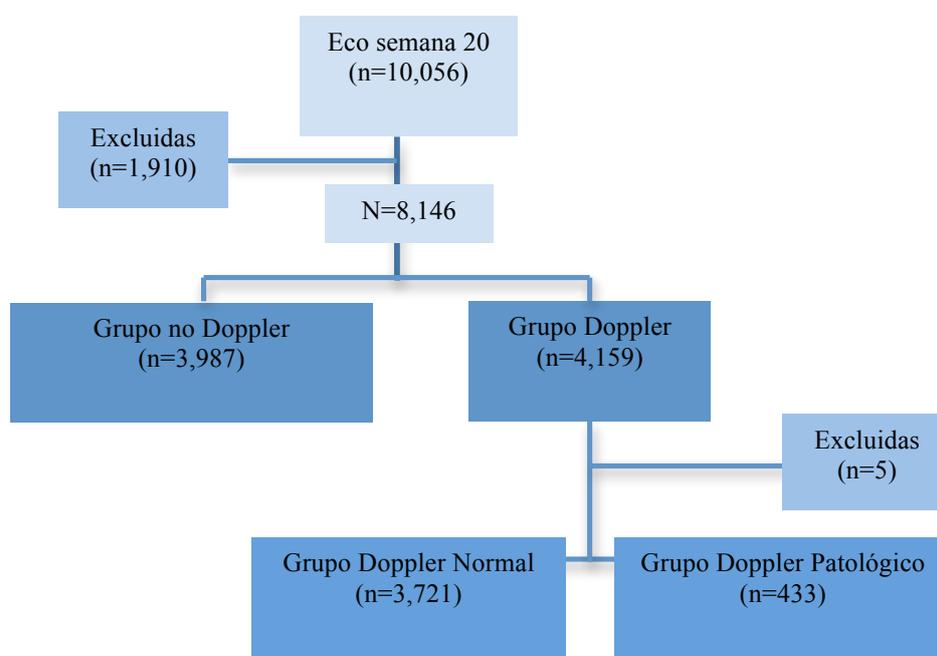


Figura 16. Distribución de la muestra de estudio.

Teniendo en cuenta la población a la que se le realizó el DAUt, la prevalencia de DAUt patológico en la semana 20 de gestación fue del 10,5% (IC 95%, 9,6-11,5).

4.2 Análisis comparativo entre el grupo Doppler y el grupo no Doppler

Lo primero que se analizaron fueron las características basales de las pacientes incluidas en el estudio, englobadas bajo las variables sociodemográficas y antropométricas, los antecedentes personales y los antecedentes obstétricos. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo de los resultados en la gestación actual en ambos grupos.

4.2.1 Variables sociodemográficas y antropométricas

4.2.1.1 Edad

La edad media de la muestra fue de 30 años, con una edad mínima de 13,3 y una edad máxima de 49,9 (IC 95%, 29,9-30,2). La edad media del grupo no Doppler fue de 29,8 años y la del grupo Doppler fue de 30,3 años, objetivándose una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 15).

	Media +/- desviación estándar	<i>p</i> valor
No Doppler	29,8 +/- 5,9	0,001
Doppler	30,3 +/- 5,9	

Tabla 15. Edad media de las gestantes en los grupos de estudio.

4.2.1.2 Etnia

La etnia más frecuentemente encontrada en ambos grupos fue la caucásica, suponiendo el 94,1% de la muestra, seguida de la etnia sudamericana con el 2,6% (Tabla 16). En el grupo Doppler hay un 4,7% de etnias diferentes a la caucásica,

mientras que en el grupo no Doppler hay un 7,1%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

	Prevalencia (%)					Total (%)	<i>p</i> valor
	Caucásica	Negra	Sudamericana	Asiática	Otras		
No Doppler	3702 (92,9)	62 (1,6)	113 (2,8)	41 (1,0)	69 (1,7)	3987 (100,0)	0,001
Doppler	3965 (95,3)	32 (0,8)	101 (2,4)	20 (0,5)	41 (1,0)	4159 (100,0)	
Total	7667 (94,1)	94 (1,2)	214 (2,6)	61 (0,7)	110 (1,4)	8146 (100,0)	

Tabla 16. Diferencia en las etnias de las gestantes en los grupos de estudio.

4.2.1.3 Índice de Masa Corporal

El IMC medio del total de la muestra fue de 25,3 (IC 95%, 25,2-25,5). No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.2.2 Antecedentes personales

4.2.2.1 Hábito tabáquico

La prevalencia de fumadoras en la población fue el 14,3%. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

4.2.2.2 Patología crónica

El 90,5% del total de la población no tenía antecedentes personales de interés (HTA crónica, Diabetes Mellitus, historia de esterilidad y enfermedades autoinmunes) (Tabla 17).

	Prevalencia de AP (%)						Total (%)
	No AP	HTA crónica	DM	Autoinmune	Esterilidad	Otras	
No Doppler	3656 (91,7)	61 (1,5)	15 (0,4)	38 (1,0)	53 (1,3)	164 (4,1)	3987 (100,0)
Doppler	3720 (89,4)	101 (2,4)	42 (1,0)	32 (0,8)	67 (1,6)	197 (4,7)	4159 (100,0)
Total	7376 (90,5)	162 (2,0)	57 (0,75)	70 (0,9)	120 (1,5)	361 (4,4)	146 (100,0)

Tabla 17. Antecedentes personales en los distintos grupos (AP: antecedentes personales; HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes Mellitus).

En la Tabla 18 se observa cómo en el grupo Doppler se objetivó mayor proporción de mujeres con antecedentes personales (10,6%), respecto al grupo no Doppler (8,3%); siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

	Prevalencia (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No AP	Sí AP		
No Doppler	3656 (91,7)	331 (8,3)	3987 (100,0)	0,001
Doppler	3720 (89,4)	439 (10,6)	4159 (100,0)	
Total	7376 (90,5)	770 (9,5)	8146 (100,0)	

Tabla 18. Antecedentes personales en los grupos de estudio (AP: antecedentes personales).

4.2.3 Antecedentes obstétricos

4.2.3.1 Paridad

La media de embarazos de las pacientes en el grupo no Doppler fue de 1,99 y la del grupo Doppler fue de 1,97. Aproximadamente la mitad de las gestantes en ambos grupos eran nulíparas. No hubo diferencias significativas en el número medio de gestaciones, partos ni abortos entre los dos grupos.

4.2.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas

El 1,3% del total de la población tenía el antecedente de haber tenido un feto con CIR previo. En la Tabla 19 se muestra que el grupo Doppler tuvo una tasa de CIR previo del 1,6%, frente a un 1,0% en el grupo no Doppler, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

	Prevalencia CIR previo (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
No Doppler	3948 (99,0)	39 (1,0)	3987 (100,0)	<0,05
Doppler	4093 (98,4)	66 (1,6)	4159 (100,0)	
Total	8041 (98,7)	105 (1,3)	8146 (100,0)	

Tabla 19. Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) en gestaciones previas en los distintos grupos.

4.2.3.3 Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en gestaciones previas

En el total de la población, la tasa de pacientes con EHE en gestaciones previas fue del 2,7% (Tablas 20). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo no Doppler (2,3%) y el grupo Doppler (3,1%).

	Prevalencia EHE previa (%)		Total (%)	p valor
	No	Sí		
No Doppler	3894 (97,7)	93 (2,3)	3987 (100,0)	<0,05
Doppler	4031 (96,9)	128 (3,1)	4159 (100,0)	
Total	7925 (97,3)	221 (2,7)	8146 (100,0)	

Tabla 20. Enfermedad Hipertensiva del embarazo en gestaciones previas en los distintos grupos de estudio (EHE: Enfermedad Hipertensiva en el embarazo).

En la Tabla 21 se puede objetivar que existen diferencias estadísticamente significativas en relación al antecedente de PE previa, con una mayor prevalencia en las gestantes del grupo Doppler (0,5%) que en el grupo no Doppler (0,2%).

	Prevalencia PE previa (%)		Total (%)	p valor
	No	Sí		
No Doppler	3981 (99,8)	6 (0,2)	3987 (100,0)	<0,05
Doppler	4140 (99,5)	19 (0,5)	4159 (100,0)	
Total	8121 (99,7)	25 (0,3)	8146 (100,0)	

Tabla 21. Preeclampsia en gestaciones previas en los dos grupos de estudio (PE: Preeclampsia).

4.2.4 Análisis descriptivo de los resultados en la gestación actual

La tasa de **PE** en el total de la población fue de 2,7%. En el grupo Doppler esta fue del 2,9% y en el grupo no Doppler de 2,6%. La prevalencia de **PE precoz** en el grupo Doppler fue de 0,4% y en el grupo no Doppler fue de 0,3%.

En relación al **CIR**, en el total de la población hubo una prevalencia de 12,4%. Tanto en el grupo Doppler como en el no Doppler, la tasa de CIR fue del 12,4%.

La prevalencia de **muerte fetal anteparto** en la gestación actual en toda la población fue del 0,4%. En el grupo Doppler se halló una tasa del 0,5% y en el no Doppler del 0,4%.

En cuanto al diagnóstico de **DPPNI** en la gestación actual, hubo una prevalencia de 0,2% en toda la muestra. En las gestantes del grupo Doppler fue de 0,3% y en las del grupo no Doppler la tasa de DPPNI fue de 0,1%.

Con respecto a otros **acontecimientos adversos maternos** en la actual gestación, entre las mujeres del grupo Doppler no se objetivó ningún caso de eclampsia, hemorragia intracraneal, EAP, tromboembolismo pulmonar ni muerte materna. En el grupo mujeres a las que no se les realizó la prueba (grupo no Doppler), se registraron tres casos de EAP y uno de hemorragia intracraneal, todos ellos dentro del contexto de una preeclampsia severa. Una de las mujeres que cursó con EAP, fue una muerte materna. A continuación se describen estos cuatro casos:

- **PE severa, EAP y muerte materna.** Mujer de 42 años, caucásica, con un IMC de 43, no fumadora, hipertensión arterial crónica de ocho años de evolución en tratamiento con enalapril y asmática sin tratamiento en la actualidad aunque con varios ingresos hospitalarios por crisis asmáticas y neumonía. Tercigesta con un

parto y una cesárea anterior. Su primera gestación con 20 años, de curso normal. Su segunda gestación a los 39 años, cursó con preeclampsia en la semana 29, finalizando en la semana 35 mediante cesárea por riesgo de pérdida del bienestar fetal tras inducción del parto por preeclampsia grave. En la actual gestación, realizó un regular control de la misma con escaso control de la TA. No requirió tratamiento antihipertensivo ni para su asma. En la semana 28 fue diagnosticada de feto con CIR, sin haber acudido a los controles posteriores pautados para control del mismo. En la semana 33 acude a urgencias refiriendo disnea de siete días de evolución asociada a tos seca sin otra sintomatología acompañante, permaneciendo afebril. Al ingreso presentaba elevación de la TA, auscultación cardiopulmonar dentro de la normalidad, gasometría arterial normal y radiografía de tórax que informaba de imagen compatible con síndrome de distrés respiratorio del adulto. A las tres horas del ingreso cursó con empeoramiento de la disnea y con una parada cardiorrespiratoria en el contexto de un EAP, realizándose una cesárea urgente. Nació un recién nacido femenino de 1560 gramos, test de Apgar al minuto de vida de 2 y a los cinco minutos de vida de 3, pH arterial del cordón umbilical de 6,74. Ingresó en la UCIN por prematuridad y distrés respiratorio. La gestante fallece en el acto quirúrgico.

- **PE severa y EAP:** Mujer de 23 años, caucásica, no fumadora, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Primigesta, gestación de curso normal. Con 27+6 semanas es remitida a Urgencias ante elevación de TA, cefalea frontal, episodio aislado de fotopsias y edemas generalizados. Al ingreso se objetiva feto con CIR y oligoamnios. Se diagnosticó preeclampsia grave, iniciándose actitud expectante con sulfato de magnesio y labetalol. En la semana 28+3 comienza con cuadro de disnea y con el diagnóstico de un EAP se finaliza la gestación mediante inducción del parto. Tuvo lugar un parto eutócico, con recién nacido de 870 gramos, Apgar al minuto y a los 5 minutos de 9, pH arterial del cordón umbilical de 7,24, ingresó en la UCIN por prematuridad. Gestante con buena evolución.

-
- **PE severa y EAP:** Mujer de 40 años, caucásica, no fumadora, sin antecedentes familiares de interés, con historia de esterilidad y asmática sin tratamiento. Primigesta con gestación conseguida mediante técnicas de reproducción asistida, de curso normal. En la semana 25 es remitida al servicio de urgencias ante elevación de la TA y edemas generalizados, asintomática. Durante el ingreso se objetiva adecuado crecimiento fetal y DAUt patológico. A las 48 horas del ingreso se decidió finalizar la gestación con el diagnóstico de PE grave, mediante cesárea electiva por feto en presentación podálica, extrayéndose un recién nacido de 630 gramos, Apgar al minuto de 3 y a los 5 minutos de 8, con un pH arterial de cordón umbilical de 7,35. Ingresó en la UCIN por prematuridad extrema. La gestante tras el parto evoluciona favorablemente.
 - **PE severa y hemorragia intracraneal:** Mujer de 22 años, caucásica, no fumadora, sin antecedentes familiares ni personales de interés con un IMC de 27. Primigesta con gestación de curso normal. En la semana 26 es remitida al servicio de Urgencias ante elevación de la TA (210/120) asociada a cefalea frontal de 12 horas de evolución y fotopsias, así como edema generalizado. A su llegada se instauró tratamiento con sulfato de magnesio y labetalol en perfusión endovenosa continua. A los 30 minutos de su llegada a urgencias, cursó con deterioro progresivo del nivel de conciencia. Tras estabilización de la paciente se realizó una cesárea. Nació una mujer de 750 gramos, test de Apgar al minuto de 3 y a los 5 minutos de 6, con un pH arterial del cordón umbilical de 7,10, que ingresó en la UCIN ante prematuridad extrema. Tras la cesárea que cursó sin incidencias, se realiza una tomografía axial computerizada craneal objetivándose un hematoma en ganglios basales izquierdos, abierto a sistema ventricular con dilatación de ambas astas temporales. La paciente fue trasladada a Cuidados Intensivos, requiriendo de drenaje ventricular y evolucionó favorablemente.

4.3 Análisis comparativo entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico

Se incluyeron un total de 4.154 pacientes para el análisis de las características basales y los resultados maternos y perinatales del grupo al que se le realizó el DAUt en la ecografía de la semana 20. Se realizó un estudio comparativo entre las mujeres que tuvieron el DAUt normal (grupo Doppler normal) y las que tuvieron el DAUt alterado (grupo Doppler patológico).

4.3.1 Variables sociodemográficas y antropométricas

4.3.1.1 Edad

La edad media de la muestra fue de 30 años, con una edad mínima de 14,1 y una edad máxima de 42,5 (IC 95%, 29,9-31,1). La edad media del grupo Doppler normal fue de 30,2 años y la del grupo Doppler patológico fue de 30,5 años (Tabla 22). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

	Media +/- desviación estándar	<i>p valor</i>
Doppler normal	30,2 +/- 5,96	0,38
Doppler patológico	30,5 +/- 6,02	

Tabla 22. Distribución de la muestra según la edad.

Al analizar la muestra en general según grupos de edades se objetivó que el 75,1% de las mujeres tenían entre 18 y 35 años. El siguiente grupo más frecuente fue el de las gestantes mayores de 35 años. No hubo diferencias significativas atendiendo al resultado del DAUt, entre los distintos grupos de edad (Tabla 23).

	Prevalencia (%)			Total (%)
	≤ 18 años	18 – 35 años	≥ 35 años	
Doppler normal	25 (0,7)	2794 (75,1)	899 (24,2)	3818 (100,0)
Doppler patológico	5 (1,2)	326 (75,3)	102 (23,6)	433 (100,0)
Total	30 (0,7)	3120 (75,2)	1001 (24,1)	4151 (100,0)

Tabla 23. Estudio descriptivo según grupos de edad en los dos grupos.

4.3.1.2 Etnia

En la Tabla 24 se muestra que no hubo diferencias significativas en relación a las etnias entre las mujeres con Doppler normal y las que tuvieron el Doppler patológico. La etnia más frecuente en ambos grupos fue la caucásica, seguida de la sudamericana.

	Prevalencia (%)					Total (%)	<i>p valor</i>
	Caucásica	Negra	Sudamericana	Asiática	Otras		
Doppler normal	3551 (95,4)	30 (0,8)	85 (2,3)	17 (0,5)	38 (1,0)	3721 (100,0)	0.32
Doppler patológico	409 (94,5)	2 (0,5)	16 (3,7)	3 (0,7)	3 (0,7)	433 (100,0)	
Total	3960 (95,3)	32 (0,8)	101 (2,4)	20 (0,5)	41 (1,0)	4154 (100,0)	

Tabla 24. Distribución de la etnia en los grupos de estudio.

4.3.1.3 Índice de Masa Corporal

La media del IMC en la población fue de 25,4. El IMC medio en el grupo Doppler normal fue de 25,3 y en el grupo Doppler patológico fue de 26,3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Se dividió a la población según su IMC en función de si el resultado era inferior o superior a 25, límite a partir del cual se define el sobrepeso. La prevalencia de sobrepeso en el total de esta población es de 44%. Aunque la prevalencia sea mayor en el grupo Doppler patológico que en el grupo Doppler normal, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 25).

	Prevalencia (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	IMC ≤ 25	IMC > 25		
Doppler normal	2102 (56,5)	1616 (43,5)	3718 (100,0)	0,06
Doppler patológico	224 (51,7)	209 (48,3)	433 (100,0)	
Total	2326 (56,0)	1825 (44,0)	4151 (100,0)	

Tabla 25. Prevalencia de sobrepeso según el Índice de Masa Corporal (IMC) en los dos grupos.

4.3.2 Antecedentes personales

4.3.2.1 Hábito tabáquico

El grupo de Doppler patológico presentaba mayor prevalencia de fumadoras respecto al grupo de Doppler normal, siendo de 21,5% y 14,1% respectivamente, diferencia estadísticamente significativa (Tabla 26).

	Prevalencia (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No fumadoras	Sí fumadoras		
Doppler normal	3198 (85,9)	523 (14,1)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	340 (78,5)	93 (21,5)	433 (100,0)	
Total	3538 (85,2)	616 (14,8)	4151 (100,0)	

Tabla 26. Distribución de las fumadoras en los grupos de estudio.

4.3.2.2 Patología crónica

En la Tabla 27 se objetiva que existen diferencias en la presencia de antecedentes patológicos (HTA, Diabetes, historia de esterilidad, enfermedad autoinmune y/o otros), siendo más frecuente en las mujeres con Doppler patológico respecto a las que lo tuvieron normal ($p < 0,001$).

	Prevalencia AP (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3372 (90,6)	349 (9,4)	3721 (100)	0,001
Doppler patológico	344 (79,4)	89 (20,6)	433 (100)	

Tabla 27. Distribución de los antecedentes personales entre los grupos de estudio (AP: antecedentes personales).

En el grupo Doppler patológico todas las patologías recogidas, excepto la Diabetes, fueron más frecuentes que en el Doppler normal. La prevalencia de Diabetes fue similar en ambos grupos. La patología que mayor prevalencia tiene en el total de la población, así como en ambos grupos por separado, es la HTA crónica, seguida de la historia de esterilidad y en tercer lugar la diabetes Mellitus. En el grupo Doppler patológico la HTA crónica tuvo una prevalencia del 6,5%, frente al 2,0% en el grupo de Doppler normal (Tabla 28).

RESULTADOS

	Prevalencia Antecedentes personales (%)						Total (%)
	No AP	HTA crónica	DM	Esterilidad	Enfermedad Autoinmune	Otras	
Doppler normal	3372 (90,6)	73 (2,0)	38 (1,0)	55 (1,5)	25 (0,7)	158 (4,2)	3721 (100,0)
Doppler patológico	344 (79,4)	28 (6,5)	4 (0,9)	12 (2,8)	7 (1,6)	39 (8,8)	433 (100,0)
Total	3716 (89,5)	101 (2,4)	42 (1,0)	67 (1,6)	32 (0,8)	196 (4,7)	4154 (100,0)

Tabla 28. Antecedentes personales en los distintos grupos de estudio.

4.3.3 Antecedentes obstétricos

4.3.3.1 Paridad

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al número de gestaciones entre las pacientes que tuvieron el DAUt patológico y las que lo tuvieron dentro de la normalidad (Tabla 29). En relación al número de partos previos, se observó que había más nulíparas en la población con DAUt alterado que en la de DAUt normal, siendo esto estadísticamente significativo (Tabla 30). No hubo diferencias en cuanto al número de abortos previos entre los dos grupos (Tabla 31).

	Prevalencia gestaciones (%)			Total	<i>p valor</i>
	Primigesta	2-3 gestaciones	Más de 3 gestaciones		
Doppler normal	1550 (41,7)	1824 (49,0)	347 (9,3)	3721 (100,0)	0,12
Doppler patológico	202 (46,7)	191 (44,1)	40 (9,2)	433 (100,0)	
Total	1752 (42,2)	2015 (48,5)	387 (9,3)	4154 (100,0)	

Tabla 29. Prevalencia según el número de gestaciones de las pacientes en los dos grupos de estudio.

	Prevalencia partos previos (%)			Total	p valor
	Nulíparas	1-2 partos	Más de 2partos		
Doppler normal	2113 (56,8)	1518 (40,8)	90 (2,4)	3721 (100,0)	<0,05
Doppler patológico	268 (61,9)	151 (34,9)	14 (3,2)	433 (100,0)	
Total	2381 (57,3)	1669 (40,2)	104 (2,5)	4154 (100,0)	

Tabla 30. Distribución de los grupos según el número de partos previos de las pacientes.

	Prevalencia abortos previos (%)			Total	p valor
	No abortos	1-2 abortos	Más de 2abortos		
Doppler normal	2773 (74,5)	879 (23,6)	69 (1,9)	3721 (100,0)	0,31
Doppler patológico	334 (77,1)	89 (20,6)	10 (2,3)	433 (100,0)	
Total	3107 (74,8)	968 (23,3)	79 (1,9)	4154 (100,0)	

Tabla 31. Distribución de los grupos atendiendo al número de abortos previos.

4.3.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas

Las pacientes con Doppler patológico tuvieron mayor prevalencia de antecedente de CIR en gestaciones previas (5,1%) que las pacientes con Doppler normal (1,2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 32).

RESULTADOS

	Prevalencia CIR previo (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3677 (98,8)	44 (1,2)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	411 (94,9)	22 (5,1)	433 (100,0)	

Tabla 32. Antecedente de crecimiento intrauterino restringido (CIR) en gestaciones previas en los distintos grupos del estudio.

4.3.3.3 Enfermedades Hipertensivas del Embarazo en gestaciones previas

En la Tabla 33 se objetiva cómo, con respecto al antecedente de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo, el grupo Doppler patológico tuvo mayor frecuencia respecto al grupo Doppler normal ($p < 0,001$).

	Prevalencia EHE previa (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3627 (97,5)	94 (2,5)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	399 (92,1)	34 (7,9)	433 (100,0)	

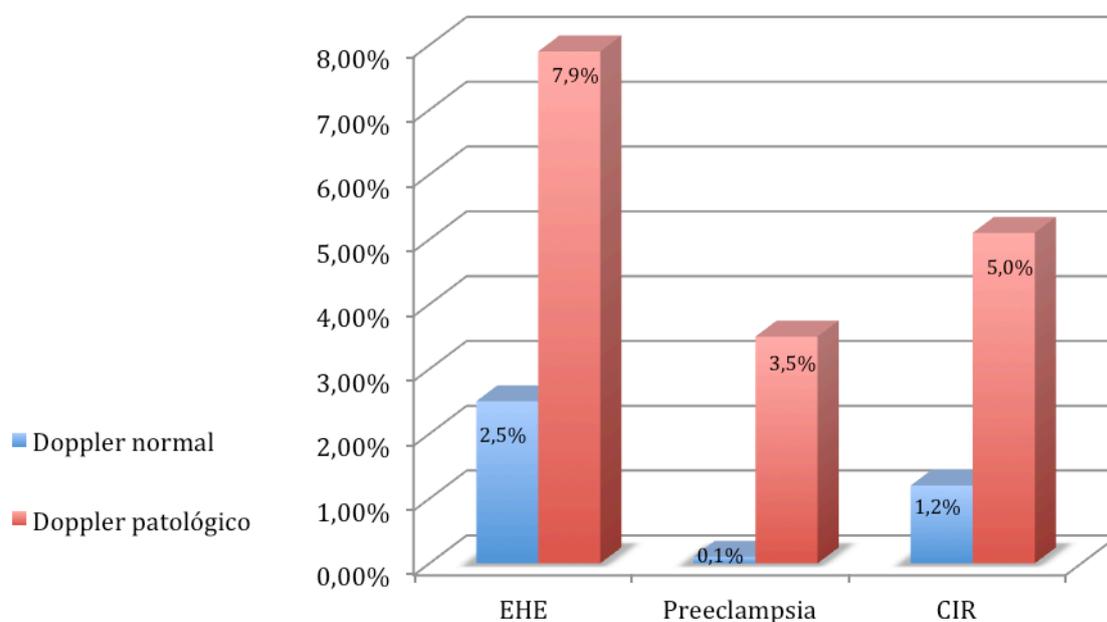
Tabla 33. Antecedente de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHE) en gestaciones previa, en los distintos grupos del estudio.

Así mismo, el grupo de Doppler patológico presentó mayor frecuencia de preeclampsia en gestaciones previas, respecto al grupo Doppler normal ($p < 0,001$) (Tabla 34).

	Prevalencia PE previa (%)		Total (%)	p valor
	No	Sí		
Doppler normal	3717 (99,9)	4 (0,1)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	418 (96,5)	15 (3,5)	433 (100,0)	

Tabla 34. Antecedente de preeclampsia (PE) en gestaciones previas según los grupos de estudio.

En la Gráfica 1 se muestran las tasas de EHE, PE y CIR en gestaciones previas en las mujeres con DAUt normal y en las que lo tuvieron alterado.



Gráfica 1. Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHE), preeclampsia (PE) y Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) en gestaciones previas en los dos grupos.

4.3.4 Gestación actual

4.3.4.1 Vía del parto

Del total de la población a la que se le realizó el DAUt, el 86,8% finalizó la gestación mediante parto vaginal y el 13,2% mediante cesárea. En la Tabla 35 se muestra cómo al analizar la vía del parto en función del resultado del DAUt, se objetivó que la tasa de cesáreas aumentaba de forma significativa en el grupo en el que el Doppler fue patológico (18,7%), con respecto al grupo en el que fue normal (12,5%). Por otro lado, se observó que la prevalencia de fórceps era la misma en ambos grupos (10,4%).

	Prevalencia vía del parto (%)			Total	<i>p valor</i>
	Vaginal Eutócico	Vaginal Fórceps	Cesárea		
Doppler normal	2868 (77,1)	387 (10,4)	466 (12,5)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	307 (70,9)	45 (10,4)	81 (18,7)	433 (100,0)	
Total	3175 (76,4)	432 (10,4)	547 (13,2)	4154 (100,0)	

Tabla 35. Vía del parto en las mujeres en los dos grupos de estudio.

4.3.4.2 Preeclampsia en la gestación actual

La prevalencia de PE en la población a la que se le realizó el DAUt fue del 2,9%. En el grupo de Doppler normal la prevalencia de PE fue del 2,1% y en el grupo Doppler patológico fue del 9,2% (Tabla 36). Las mujeres con Doppler patológico presentaron mayor frecuencia de preeclampsia en el presente embarazo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

	Prevalencia PE gestación actual (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3642 (97,9)	79 (2,1)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	393 (90,8)	40 (9,2)	433 (100,0)	

Tabla 36. Preeclampsia en la actual gestación en los distintos grupos de estudio (PE: preeclampsia).

4.3.4.3 Crecimiento Intrauterino Restringido en la gestación actual

El peso medio del total de la muestra fue de 3.247,25 gramos. Se objetivaron diferencias significativas en cuanto al peso del recién nacido. En la Tabla 37 se muestra que las mujeres con Doppler patológico tuvieron recién nacidos con menor peso, más de 300 gramos de diferencia con respecto al grupo Doppler normal ($p < 0,001$).

	Media +/- desviación estándar	<i>p valor</i>
Doppler normal	3286,32 +/- 529,062	0.001
Doppler patológico	2911,50 +/- 661,481	

Tabla 37. Distribución del peso medio en gramos, en los dos grupos de estudio.

La prevalencia de CIR (peso al nacimiento inferior al percentil 10) en el total de la población a la que se le realizó el DAUt fue de 12,4%.

Atendiendo a la distribución de CIR entre los grupos, se halló una prevalencia significativamente mayor en el grupo Doppler patológico (25,4%) que en el grupo Doppler normal (10,9%).

RESULTADOS

	Prevalencia CIR gestación actual (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3317 (89,1)	404 (10,9)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	323 (74,6)	110 (25,4)	433 (100,0)	

Tabla 38. Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) en la actual gestación en los grupos de estudio.

4.3.4.4 Muerte fetal anteparto en la gestación actual

La prevalencia de muerte fetal anteparto en el total de la población fue del 0,5%. Se objetivó mayor prevalencia en el grupo Doppler patológico (0,9%) que en el grupo Doppler normal (0,4%); no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 39).

	Prevalencia MFA gestación actual (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3707 (99,6)	14 (0,4)	3721 (100,0)	0,13
Doppler patológico	429 (99,1)	4 (0,9)	433 (100,0)	

Tabla 39. Distribución de los casos de muerte fetal anteparto en la gestación actual en los grupos de estudio (MFA: muerte fetal anteparto).

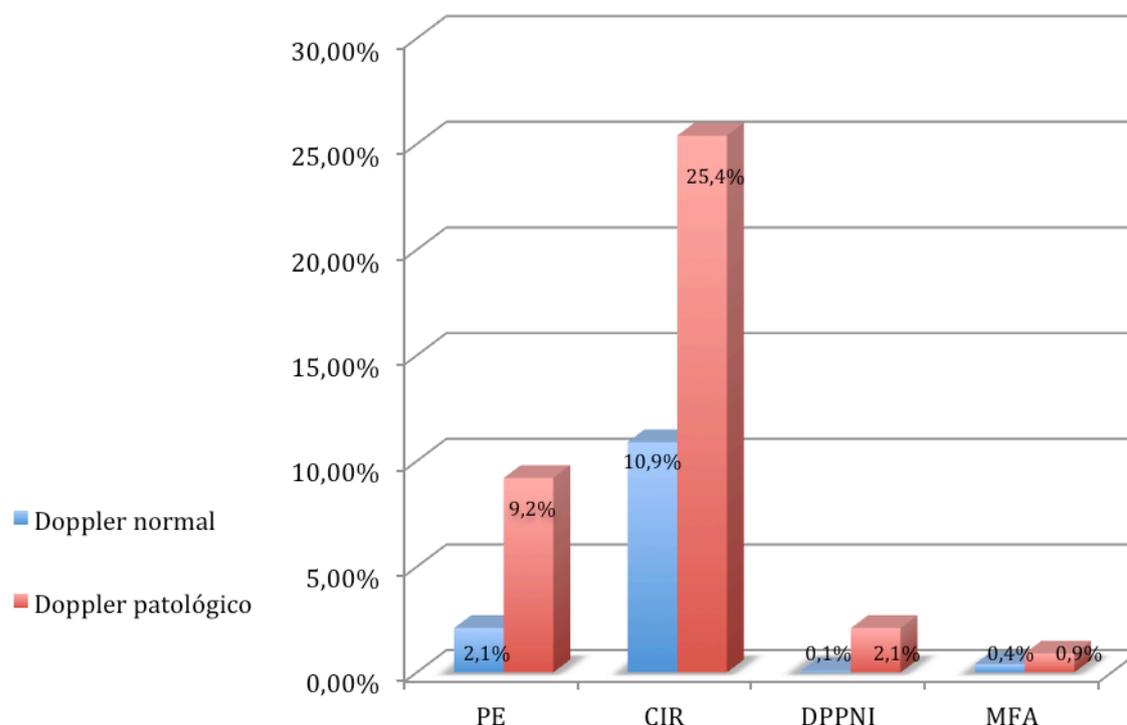
4.3.4.5 Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta en la gestación actual

La prevalencia de DPPNI en la población fue del 0,3%. La Tabla 40 muestra cómo en las gestantes con Doppler patológico, la prevalencia fue del 2,1%, significativamente mayor a la del grupo Doppler normal (0,1%).

	Prevalencia DPPNI gestación actual (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
Doppler normal	3716 (99,9)	5 (0,1)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	424 (97,9)	9 (2,1)	433 (100,0)	

Tabla 40. Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta (DPPNI) en la gestación actual en los grupos de estudio.

En la Gráfica 2 se observa la distribución de PE, CIR, DPPNI y muerte fetal anteparto en las mujeres a las que se les realizó el DAUt, en función del resultado de la prueba.



Gráfica 2. Preeclampsia (PE), Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR), Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta (DPPNI) y Muerte Fetal Anteparto (MFA) en la gestación actual atendiendo al resultado del Doppler de las arterias uterinas.

4.3.4.6 Otros eventos adversos maternos en la gestación actual

No hubo ningún caso de eclampsia, hemorragia intracraneal, EAP, tromboembolismo pulmonar ni muerte materna en el grupo de pacientes al que se le realizó el DAUt.

4.3.4.7 Edad gestacional en el momento del parto

La edad gestacional media a la que se finalizó la gestación en el total de la población fue de 39,56 semanas.

Se definieron tres rangos de edad gestacional en el momento del parto: inferior a 32 semanas, entre las 33 y las 37 semanas e igual o superior a 38 semanas de gestación. El 87,4% de la muestra finalizó el embarazo por encima de la semana 38. Atendiendo a la edad gestacional en función del resultado de la prueba, se objetivó que hubo una mayor prevalencia de partos por debajo de la semana 32, así como entre la semana 33 y 37, en el grupo Doppler patológico que en el grupo Doppler normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabla 41).

	Prevalencia EG en el parto (%)			Total	<i>p valor</i>
	≤ 32 sem	33-37 sem	≥ 38 sem		
Doppler normal	37 (1,0)	381 (10,2)	3303 (88,8)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	16 (3,7)	90 (20,8)	327 (75,5)	433 (100,0)	
Total	53 (1,3)	471 (11,3)	3630 (87,4)	4154 (100,0)	

Tabla 41. Distribución de la muestra en función de la edad gestacional (EG) en el momento del parto (sem: semanas).

4.3.4.8 Test de Apgar

El test de Apgar se realizó al 100% de los recién nacidos. Se analizó su resultado al minuto y a los 5 minutos de vida, dividiendo la puntuación final en tres rangos. Se estableció como “muy deprimidos” cuando el test de Apgar era inferior o igual a 3, “moderadamente deprimidos” cuando el resultado estuvo entre 4 y 6, “normal” si se obtuvo una puntuación igual o superior a 7 (Tabla 42).

En relación al Test de Apgar al minuto de vida, se objetivó una menor puntuación en el grupo Doppler patológico frente al grupo Doppler normal, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En la Tabla 43 se objetiva que no se halló una diferencia significativa en la puntuación del Test de Apgar a los cinco minutos de vida entre las pacientes que tuvieron el DAUt normal y las que lo tuvieron alterado.

	Prevalencia Test Apgar al minuto de vida (%)			Total	<i>p valor</i>
	≤ 2	3-6	≥ 7		
Doppler normal	30 (0,8)	192 (5,2)	3485 (94,0)	3721 (100,0)	0,03
Doppler patológico	8 (1,9)	30 (6,9)	394 (91,2)	433 (100,0)	
Total	38 (0,9)	222 (5,4)	3879 (93,7)	4154 (100,0)	

Tabla 42. Distribución de la puntuación en el Test de Apgar al minuto de vida en los dos grupos de estudio.

RESULTADOS

	Prevalencia Test Apgar a los 5 minutos de vida (%)			Total	<i>p valor</i>
	≤ 2	3-6	≥ 7		
Doppler normal	16 (0,4)	18 (0,5)	3677 (99,1)	3721 (100,0)	0,37
Doppler patológico	4 (0,9)	2 (0,5)	426 (98,6)	433 (100,0)	
Total	20 (0,5)	20 (0,5)	4103 (99,0)	4154 (100,0)	

Tabla 43. Distribución de la puntuación en el Test de Apgar a los cinco minutos de vida en los dos grupos de estudio.

4.3.4.9 pH arterial del cordón umbilical

Al 94,7% de los recién nacidos de esta población se le realizó una determinación del pH arterial de una muestra del cordón umbilical tras el nacimiento. Se consideró patológico un pH inferior a 7,00. En la Tabla 44 se puede observar que no se hallaron diferencias significativas en el resultado del pH entre los recién nacidos de las mujeres con DAUt alterado y los de las que lo tuvieron dentro de la normalidad.

	Prevalencia (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	pH patológico	pH normal		
Doppler normal	60 (1,7)	3459 (98,3)	3519 (100,0)	0,17
Doppler patológico	11 (2,7)	403 (97,3)	414 (100,0)	

Tabla 44. Resultado del pH arterial de cordón umbilical de los recién nacidos en ambos grupos.

4.3.4.10 Traslado del recién nacido

Se valoró el lugar del traslado del recién nacido al nacimiento, pudiendo este haberse ido con su madre (no ingreso) o haber sido ingresado, bien en hospitalización de Neonatología o en la UCIN. En la Tabla 45 se objetiva que la tasa de ingresos en hospitalización de Neonatología y en la UCIN fue significativamente superior en el grupo Doppler patológico que en el grupo Doppler normal.

	Prevalencia Traslado RN (%)				Total	<i>p valor</i>
	No ingreso	Ingreso Hospitalización	Ingreso UCIN	MFA		
Doppler normal	3340 (89,8)	355 (9,5)	12 (0,3)	14 (0,4)	3721 (100,0)	0,001
Doppler patológico	357 (82,4)	62 (14,3)	10 (2,3)	4 (0,9)	433 (100,0)	
Total	3697 (89,0)	417 (10,0)	22 (0,5)	18 (0,4)	4154 (100,0)	

Tabla 45. Lugar de traslado de los recién nacidos al nacimiento en los distintos grupos de estudio (UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; MFA: muerte fetal anteparto).

4.3.4.11 Mortalidad neonatal

Se registraron tres casos de recién nacidos fallecidos en el grupo Doppler normal. No hubo ningún caso de mortalidad neonatal en el grupo Doppler patológico. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=1,000$).

4.4 Análisis comparativo entre la Preeclampsia precoz y la Preeclampsia tardía

Se analizaron las características basales y los resultados maternos y perinatales en las pacientes que cursaron con PE, en función de si esta había sido precoz o tardía. Se entiende por PE precoz aquella en la que se haya requerido finalizar el embarazo antes de la semana 34 y por PE tardía cuando el parto tenía lugar por encima de esta edad gestacional.

Se objetivó una prevalencia de PE en general del 2,9% (119) en el total de la población a la que se le hizo el DAUt. La tasa de PE precoz fue de 0,4% y la de PE tardía, de 2,4%.

Del grupo de pacientes que desarrolló una PE, la prevalencia de PE precoz fue de 15,1% (18) y la de PE tardía fue de 84,9% (101).

4.4.1 Variables sociodemográficas y antropométricas

4.4.1.1 Edad

Se dividió a las gestantes con PE en tres rangos de edad. La prevalencia de mujeres mayores de 35 años fue superior en el grupo de PE precoz que en el de PE tardía y la prevalencia de mujeres con edades comprendidas entre los 18 y los 35 años fue mayor en el grupo de PE tardía. Sin embargo, no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Tabla 46).

	Prevalencia Edad materna (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	≤ 17 años	18-35 años	>35 años		
PE tardía	2 (2,0)	71 (70,3)	28 (27,7)	101 (100,0)	0,55
PE precoz	0 (0,0)	11 (61,1)	7 (38,9)	18 (100,0)	
Total	2 (1,7)	82 (68,9)	35 (29,4)	119 (100,0)	

Tabla 46. Distribución de la población en función de la edad materna en los dos grupos (PE: preeclampsia).

4.4.1.2 Etnia

En relación a la etnia de las gestantes que cursaron con PE, en la Tabla 47 se muestra que la más frecuentemente hallada fue la caucásica, seguida de la sudamericana y en tercer lugar, la raza negra. En las mujeres con PE precoz la prevalencia de mujeres de etnia sudamericana y de etnia negra fue la misma (5,6%), siendo ambas más frecuentes que en las que cursaron con PE tardía. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

	Prevalencia PE Etnias (%)				Total (%)	<i>p valor</i>
	Caucásica	Negra	Sudamericana	Otras		
PE tardía	97 (96,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	3519 (100,0)	0,40
PE precoz	16 (88,9)	1 (5,6)	1 (5,6)	0 (0,0)	414 (100,0)	
PE total	113 (95,0)	2 (1,7)	3 (2,5)	1 (0,8)	119 (100,0)	

Tabla 47. Distribución de la etnia en las mujeres que cursaron con preeclampsia (PE).

4.4.1.3 Índice de Masa Corporal

La tasa de gestantes con sobrepeso fue superior en la población que cursó con PE que en la población total, con prevalencias de 68% y 44%, respectivamente. Se objetivó una prevalencia de mujeres con sobrepeso (IMC superior a 25) significativamente mayor en el grupo con PE tardía que en el grupo de mujeres con PE precoz (Tabla 48).

	Prevalencia PE (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	IMC ≤ 25	IMC > 25		
PE tardía	26 (25,7)	75 (74,3)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	12 (66,7)	6 (33,3)	18 (100,0)	

Tabla 48. Distribución de las mujeres con preeclampsia (PE) según el Índice de Masa Corporal (IMC).

4.4.2 Antecedentes personales

4.4.2.1 Hábito tabáquico

La prevalencia de mujeres fumadoras en las pacientes que desarrollaron una PE en general fue del 10,1%. No hubo diferencias significativas en la tasa de fumadoras entre el grupo de PE precoz y el de PE tardía (Tabla 49).

	Prevalencia Fumadoras (%)		Total (%)	p valor
	No	Sí		
PE tardía	91 (90,1)	10 (9,9)	101 (100,0)	1,000
PE precoz	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (100,0)	
PE total	107 (89,9)	12 (10,1)	119 (100,0)	

Tabla 49. Distribución de la población en función del hábito tabáquico en los grupos de estudio.

4.4.2.2 Patología crónica

El 64% de las pacientes que cursaron con PE no referían patología crónica de interés. Hubo mayor prevalencia de patología crónica en el grupo de PE tardía que en el grupo de PE precoz, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa. La HTA crónica fue el antecedente que con más frecuencia se halló en ambos grupos de PE, seguido por la historia de esterilidad y la diabetes Mellitus (Tabla 50). La diabetes Mellitus fue más frecuente en la población con PE tardía y la HTA crónica en el grupo con PE precoz, no siendo esta diferencia significativa.

	Prevalencia Antecedentes personales (%)						Total (%)
	No AP	HTA crónica	DM	Esterilidad	Enfermedad Autoinmune	Otras	
PE tardía	68 (67,3)	19 (18,8)	6 (5,9)	4 (4,0)	0 (0,0)	4 (4,0)	101 (100,0)
PE precoz	9 (50,0)	4 (22,2)	0 (0,0)	2 (11,1)	1 (5,6)	2 (11,1)	18 (100,0)
PE total	77 (64,7)	23 (19,3)	6 (5,0)	6 (5,0)	1 (0,8)	6 (5,0)	119 (100,0)

Tabla 50. Distribución de los antecedentes personales crónicos de las pacientes en los dos grupos de Preeclampsia (PE) (AP: antecedentes personales; HTA: hipertensión arterial crónica; DM: diabetes mellitus).

4.4.3 Antecedentes obstétricos

4.4.3.1 Paridad

La prevalencia de primigestas en la población de PE en general fue del 56,3% y la de mujeres que no habían tenido ningún parto previo fue de 76,5%. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la paridad entre las mujeres que cursaron con PE precoz y las que cursaron con PE tardía (Tablas 51 y 52). Tampoco se hallaron diferencias en cuanto al número de abortos previos entre ambos grupos (Tabla 53).

	Prevalencia gestaciones (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	Primigesta	2-3 gestaciones	Más de 3 gestaciones		
PE tardía	57 (56,4)	37 (36,6)	7 (6,9)	101 (100,0)	0,82
PE precoz	10 (55,6)	6 (33,3)	2 (11,1)	18 (100,0)	
PE total	67 (56,3)	43 (36,1)	9 (7,6)	119 (100,0)	

Tabla 51. Número de gestaciones en las pacientes que cursaron con preeclampsia (PE) en ambos grupos.

	Prevalencia partos previas (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	0	1-2	> 2		
PE tardía	76 (75,2)	23 (22,8)	2 (2,0)	101 (100,0)	0,69
PE precoz	15 (83,3)	3 (16,7)	0 (0,0)	18 (100,0)	
PE total	91 (76,5)	26 (21,8)	2 (1,7)	119 (100,0)	

Tabla 52. Número de partos previos en gestantes que cursaron con preeclampsia (PE) en los dos grupos de estudio.

	Prevalencia abortos previos (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	0	1-2	> 2		
PE tardía	77 (76,2)	22 (21,8)	2 (2,0)	101 (100,0)	0,14
PE precoz	12 (66,7)	4 (22,2)	2 (11,1)	18 (100,0)	
PE total	89 (74,8)	26 (21,8)	4 (3,4)	119 (100,0)	

Tabla 53. Número de abortos previos en gestantes que cursaron con preeclampsia (PE) en ambos grupos.

4.4.3.2 Crecimiento Intrauterino Restringido en gestaciones previas

En el grupo de embarazadas que cursó con PE, la tasa de CIR en gestaciones previas fue de 3,4% (4). La prevalencia de CIR previo en mujeres con PE precoz fue del 11,1% (2) y la de PE tardía fue de un 2,0% (2), no siendo esta diferencia significativa (Tabla 54).

	Prevalencia CIR previo (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
PE tardía	99 (98,0)	2 (2,0)	101 (100,0)	0,11
PE precoz	16 (88,9)	2 (11,1)	18 (100,0)	
PE total	115 (96,6)	4 (3,4)	119 (100,0)	

Tabla 54. Prevalencia de crecimiento intrauterino restringido (CIR) previo en las mujeres con preeclampsia (PE) tardía y precoz.

4.4.3.3 Enfermedad Hipertensiva del Embarazo en gestaciones previas

De la población de mujeres que cursó con PE, un 12,6% había cursado con alguna EHE en gestaciones previas. En la Tabla 55 se objetiva que no se halló diferencia significativa en la tasa de EHE previa entre el grupo PE precoz y PE tardía, con prevalencias de 16,7% y 11,9%, respectivamente.

	Prevalencia EHE previa (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
PE tardía	89 (88,1)	12 (11,9)	101 (100,0)	0,70
PE precoz	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100,0)	
PE total	104 (87,4)	15 (12,6)	119 (100,0)	

Tabla 55. Prevalencia de Enfermedad Hipertensiva del Embarazo (EHE) en pacientes con preeclampsia (PE) precoz y tardía.

En relación al antecedente de haber cursado con una PE en alguna de las gestaciones previas de las pacientes, tampoco se hallaron diferencias. La tasa de PE previa en las que desarrollaron una PE precoz fue de 16,7% (3) y la de las que desarrollaron una PE tardía fue de 4,0% (4). Sin embargo, en la Tabla 56 se muestra que esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

	Prevalencia PE previa (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
PE tardía	97 (96,0)	4 (4,0)	101 (100,0)	0,07
PE precoz	15 (83,3)	3 (16,7)	18 (100,0)	
PE total	112 (94,1)	7 (5,9)	119 (100,0)	

Tabla 56. Distribución del antecedente de preeclampsia (PE) en gestaciones previas en las gestantes que cursaron con PE precoz y tardía.

4.4.4 Gestación actual

4.4.4.1 Doppler de las arterias uterinas

La prevalencia de DAUt alterado en la población de pacientes que desarrolló una PE fue del 33,6%. Cuando analizamos a estas pacientes en función de la severidad de la enfermedad, se objetivó que el porcentaje de DAUt patológico en el grupo que cursó con PE precoz fue de 72,2%, frente a un 26,7% en el grupo de PE tardía; siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Tabla 57).

	Prevalencia DAUt patológico (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	DAUt normal	DAUt patológico		
PE tardía	74 (73,3)	27 (26,7)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	5 (27,8)	13 (72,2)	18 (100,0)	
PE total	79 (66,4)	40 (33,6)	119 (100,0)	

Tabla 57. Resultado del Doppler de las arterias uterinas (DAUt) en las pacientes con preeclampsia (PE) precoz y tardía.

4.4.4.2 Vía del parto

Del total de mujeres que cursaron con PE, la gestación finalizó mediante parto vaginal en el 63,8%, lo que supone una tasa de cesáreas del 36,1%. Casi la totalidad de las pacientes que desarrollaron una PE precoz finalizó la gestación mediante una cesárea, con una tasa del 88,9% (16), frente al 26,7% en las que cursaron con PE tardía, siendo esto estadísticamente significativo (Tabla 58).

RESULTADOS

	Prevalencia vía del parto (%)			Total	<i>p valor</i>
	Vaginal Eutócico	Vaginal Fórceps	Cesárea		
PE tardía	62 (61,4)	12 (11,9)	27 (26,7)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	1 (5,6)	1 (5,6)	16 (88,9)	18 (100,0)	
PE total	63 (52,9)	13 (10,9)	43 (36,1)	119 (100,0)	

Tabla 58. Vía del parto en las mujeres que cursaron con preeclampsia (PE) en ambos grupos.

4.4.4.3 Crecimiento Intrauterino Restringido en la gestación actual

Entre las pacientes que cursaron con PE, se halló una prevalencia de CIR en la gestación actual de 21,8%. En la Tabla 59 se muestra cómo al valorar este resultado en función de la severidad de la PE se objetivó que la prevalencia ascendía a un 61,1% en las mujeres que habían cursado con PE precoz, frente al 14,9% del grupo con PE tardía; siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

	Prevalencia CIR (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	No	Sí		
PE tardía	86 (85,1)	15 (14,9)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	7 (38,9)	11 (61,1)	18 (100,0)	
PE total	93 (78,2)	26 (21,8)	119 (100,0)	

Tabla 59. Prevalencia de crecimiento intrauterino restringido (CIR) en las mujeres que cursaron con preeclampsia (PE) en ambos grupos.

4.4.4.4 Muerte fetal anteparto en la gestación actual

No hubo ningún caso de muerte fetal anteparto en la población de gestantes que cursó con PE.

4.4.4.5 Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta en la gestación actual

Se diagnosticaron tres casos de DPPNI entre las gestantes que desarrollaron una PE, perteneciendo los tres al grupo de PE precoz, siendo esta diferencia significativa ($p=0,003$).

4.4.4.6 Edad gestacional en el momento del parto

Todas las pacientes con PE precoz, por definición, finalizaron la gestación antes de la semana 34. Entre las pacientes con PE tardía, el 62,4% tuvo su parto por encima de las 38 semanas de gestación. La tasa de parto pretérmino (entre la semana 34 y la 37) en el grupo con PE tardía fue del 37,6%.

4.4.4.7 Test de Apgar

El Test de Apgar se realizó a todos los recién nacidos, al minuto y a los cinco minutos de vida. En relación al Test de Apgar al minuto de vida, en la población que desarrolló una PE, la prevalencia de niños que nacieron muy deprimidos (puntuación inferior a 3) fue del 1,7% y en el 89,1% fue normal (mayor a 7). La tasa de recién nacidos con un Apgar inferior a 3 e inferior a 7 fue significativamente mayor entre las

RESULTADOS

gestantes que desarrollaron una PE precoz comparado con el grupo de PE tardía (Tabla 60).

	Prevalencia Test de Apgar al minuto (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	≤ 2	3-6	≥ 7		
PE tardía	1 (1,0)	4 (4,0)	96 (95,0)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	1 (5,6)	7 (38,9)	10 (55,6)	18 (100,0)	
PE total	2 (1,7)	11 (9,2)	106 (89,1)	119 (100,0)	

Tabla 60. Distribución del resultado del Test de Apgar al minuto de vida en el grupo de preeclampsia (PE) precoz y tardía.

En relación al Test de Apgar a los cinco minutos de vida, no hubo ningún caso de recién nacido muy deprimido (puntuación inferior a 3). No se halló una diferencia significativa en el resultado del mismo entre el grupo con PE precoz y el grupo con PE tardía (Tabla 61).

	Prevalencia Test de Apgar a los 5 minutos (%)		Total (%)	<i>p valor</i>
	3-6	≥ 7		
PE tardía	1 (1,0)	100 (99,0)	101 (100,0)	1,000
PE precoz	0 (0,0)	18 (100,0)	18 (100,0)	
PE total	1 (0,8)	118 (99,2)	119 (100,0)	

Tabla 61. Test de Apgar a los cinco minutos de vida en el grupo de preeclampsia (PE) precoz y tardía.

4.4.4.8 pH arterial del cordón umbilical

La prevalencia de pH arterial de cordón inferior a 7 en los recién nacidos de las gestantes que cursaron con PE en general, fue de 1,7%. Sólo dos recién nacidos tuvieron un pH arterial de cordón patológico (inferior a 7,0), perteneciendo uno al

grupo de PE tardía y otro al grupo de PE precoz, con lo cual no hubo diferencias entre ambos grupos.

4.4.4.9 Traslado del recién nacido

En relación al destino del recién nacido tras el nacimiento, en las mujeres que desarrollaron una PE, se objetivó una tasa de ingreso en UCIN del 8,4% y una tasa de ingreso en hospitalización de Neonatología del 24,4%.

Cuando analizamos el traslado en función del tipo de PE, se halló una prevalencia de ingreso en hospitalización y en la UCIN estadísticamente superior en el grupo de PE precoz (Tabla 62). Todos los recién nacidos de madres con PE precoz requirieron ser ingresados dada su edad gestacional inferior a 34, el 55,6% en hospitalización y el 44,4% en la UCIN. De los recién nacidos de madres con PE tardía, el 79,2% permaneció con su madre.

	Prevalencia Traslado del recién nacido (%)			Total (%)	<i>p valor</i>
	No ingreso	Ingreso hospitalización	Ingreso UCIN		
PE tardía	80 (79,2)	19 (18,8)	2 (2,0)	101 (100,0)	0,001
PE precoz	0 (0)	10 (55,6)	8 (44,4)	18 (100,0)	
PE total	80 (67,2)	29 (24,4)	10 (8,4)	119 (100,0)	

Tabla 62. Destino de los recién nacidos al nacimiento en las mujeres que cursaron con preeclampsia (PE) precoz y tardía.

4.4.4.10 Mortalidad neonatal

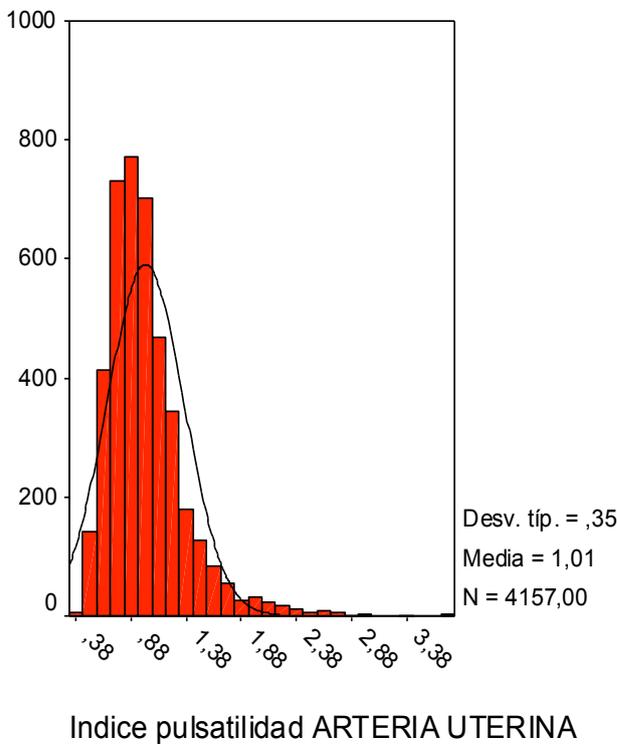
En el grupo de mujeres que desarrollaron una PE no se registró ningún caso de muerte neonatal.

4.5 Índice de Pulsatilidad de las Arterias Uterinas en la semana 20 de gestación

En la semana 20 se obtuvo el IPm de las Arterias Uterinas de 4.157 pacientes. Los valores de IPm para los distintos percentiles se muestran en la Tabla 63. La media del IPm de DAUt en la semana 20 se estableció en 1,01 con una desviación típica de 0,35 (Gráfica 7).

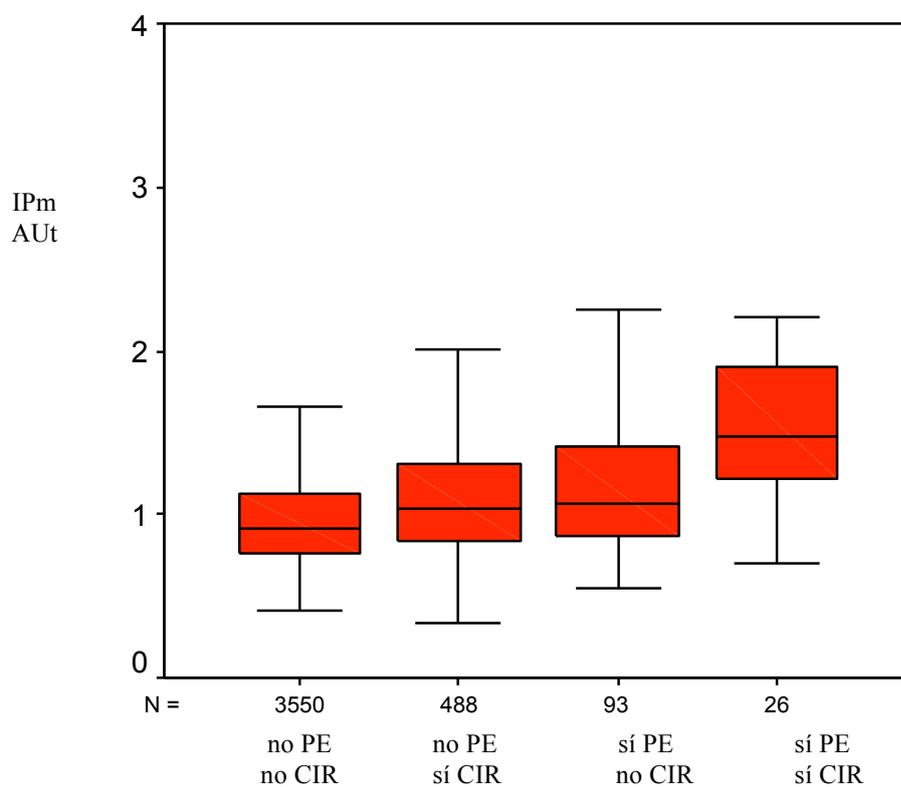
Percentiles	5	0,60
	90	1,42
	95	1,65

Tabla 63. Valores del Índice de Pulsatilidad medio de las Arterias Uterinas en la semana 20 para los percentiles 5, 90 y 95.



Gráfica 7. Índice de Pulsatilidad medio de las Arterias Uterinas en la semana 20 de gestación.

Los rangos del IPm de las arterias uterinas en la semana 20 de gestación, varían en función del desarrollo de PE y CIR. El IPm de las arterias uterinas es significativamente mayor en las pacientes que cursaron con PE y CIR con respecto al resto, tal y como se muestra en la gráfica 8.



Gráfica 8. Índice de Pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPmAUt) en la semana 20 y su relación con la presencia de Preeclampsia (PE) y de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR).

En la Tabla 64 se especifican los IPm de las arterias uterinas en la semana 20 en función de la presencia de PE y CIR.

RESULTADOS

	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de Confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
				Límite inferior	Límite superior		
no PE no CIR	0,98	0,32	0,00	0,96	0,99	0,41	3,80
no PE sí CIR	1,11	0,40	0,01	1,08	1,15	0,34	2,95
sí PE no CIR	1,19	0,46	0,04	1,10	1,29	0,54	2,70
sí PE sí CIR	1,56	0,62	0,12	1,31	1,82	0,34	3,36
Total	1,00	0,35	0,01	0,99	1,01	0,34	3,80

Tabla 64. Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas en la semana 20 en función de la presencia de Preeclampsia (PE) y de Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR).

No hubo diferencias significativas en el IPm entre las que cursaron con PE y las que cursaron con CIR exclusivamente (Tabla 65).

(I) PE y/o CIR	(J) PE y/o CIR	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	IC al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
No PE ni CIR	No PE sí CIR	-0,13	0,01	0,001	-0,18	-0,09
	Sí PE no CIR	-0,21	0,03	0,001	-0,18	-0,12
	Sí PE sí CIR	-0,58	0,06	0,001	-0,76	-0,41
No PE sí CIR	No PE ni CIR	0,13	0,01	0,001	0,09	0,18
	Sí PE no CIR	-0,08	0,03	0,246	-0,18	0,02
	Sí PE sí CIR	-0,37	0,07	0,001	-0,57	-0,17
Sí PE no CIR	No PE ni CIR	0,21	0,03	0,001	0,12	0,31
	No PE sí CIR	0,08	0,03	0,246	-0,02	0,18
	Sí PE sí CIR	-0,37	0,07	0,001	0,17	0,57
Sí PE sí CIR	No PE ni CIR	0,58	0,06	0,001	0,41	0,76
	No PE sí CIR	0,45	0,07	0,001	0,27	0,63
	Sí PE no CIR	0,37	0,07	0,001	0,17	0,57

Tabla 65. Comparación múltiple de Bonferroni para los Índice de Pulsatilidad medios de las Arterias Uterinas en la semana 20 de gestación en función de la presencia de Preeclampsia (PE) y Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR).

4.6 Capacidad predictiva del Doppler de las Arterias Uterinas

En la Tabla 66 se muestra la sensibilidad y la especificidad del DAUt en la semana 20 de gestación para detectar la PE en general, la PE precoz, el CIR y la PE asociada al CIR. Se consideró Doppler patológico un IPm mayor al percentil 90 (1.40), para una tasa de falsos positivos del 10%.

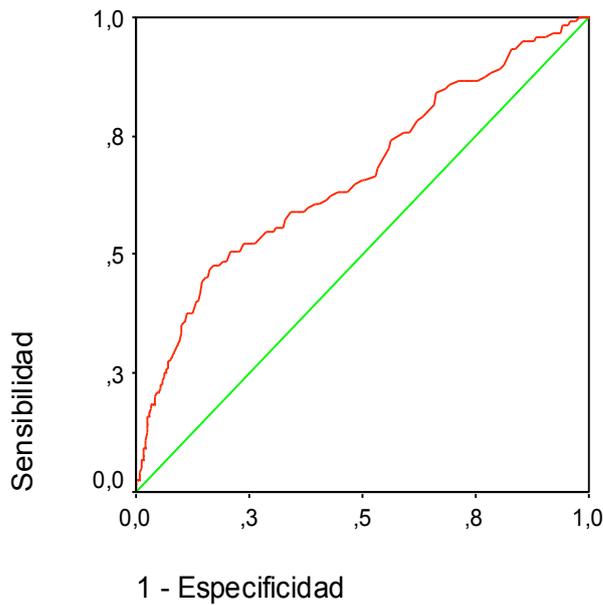
	Sensibilidad	Especificidad
PE total	33,6%	90,2%
PE precoz	66,7%	89,7%
CIR	21,6%	91,1%
PE + CIR	53,8%	89,8%

Tabla 66. Sensibilidad y Especificidad del Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 de gestación para la detección de Preeclampsia (PE) y Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR), considerando como patológico un valor superior al Índice de Pulsatilidad medio mayor a 1.40.

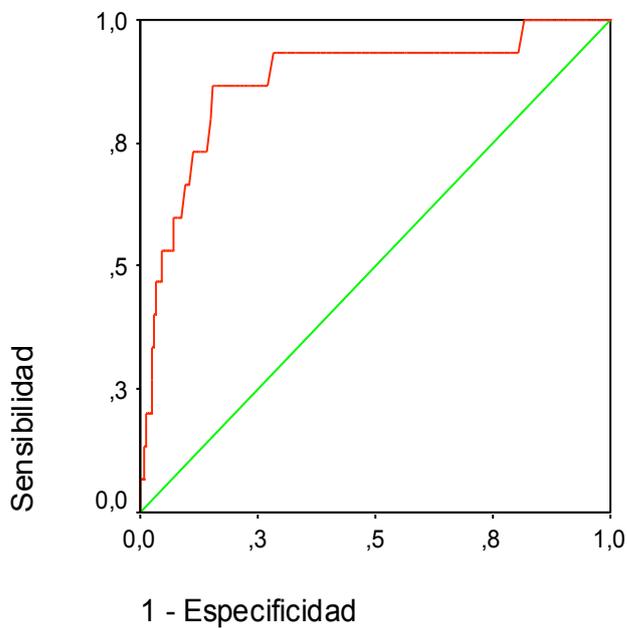
La sensibilidad del DAUt para la detección de la Preeclampsia fue de 33,6% y la especificidad de 90,2% con un valor predictivo positivo (VPP) de 9,2% y un valor predictivo negativo (VPN) de 97,9%.

Se evaluó la capacidad predictiva del DAUt en la semana 20 para la detección de la PE y el CIR, mediante la elaboración de curvas ROC (Gráficas 15-18) y el análisis del área bajo la curva de cada una de ellas.

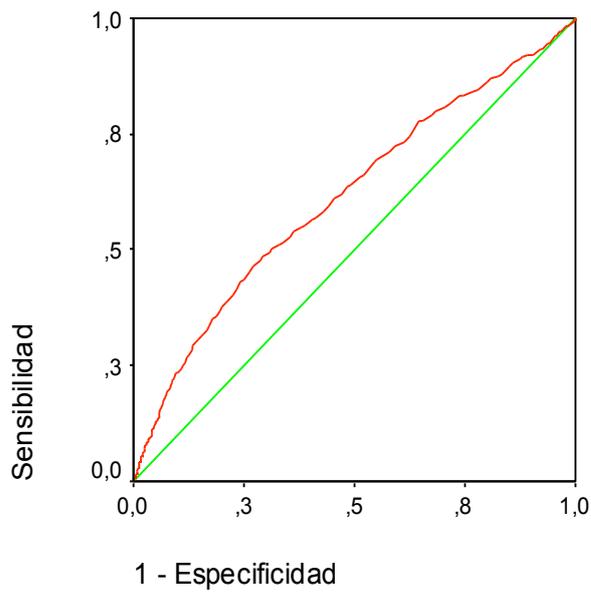
Se objetivó mayor capacidad de la prueba para predecir PE precoz y PE asociada al CIR (PE+CIR) que para la PE en general y para el CIR sin PE (Gráfica 19 y Tabla 67).



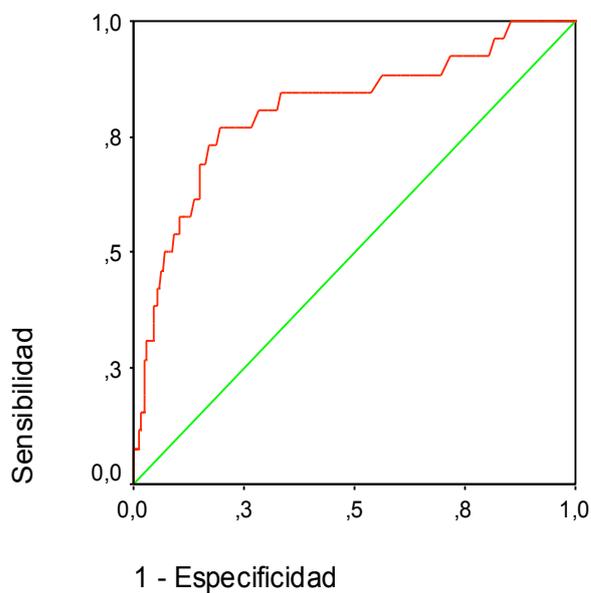
Gráfica 15. Curva ROC del valor predictivo del Doppler de las arterias uterinas para la Preeclampsia en general (IC 95% 0,61-0,72).



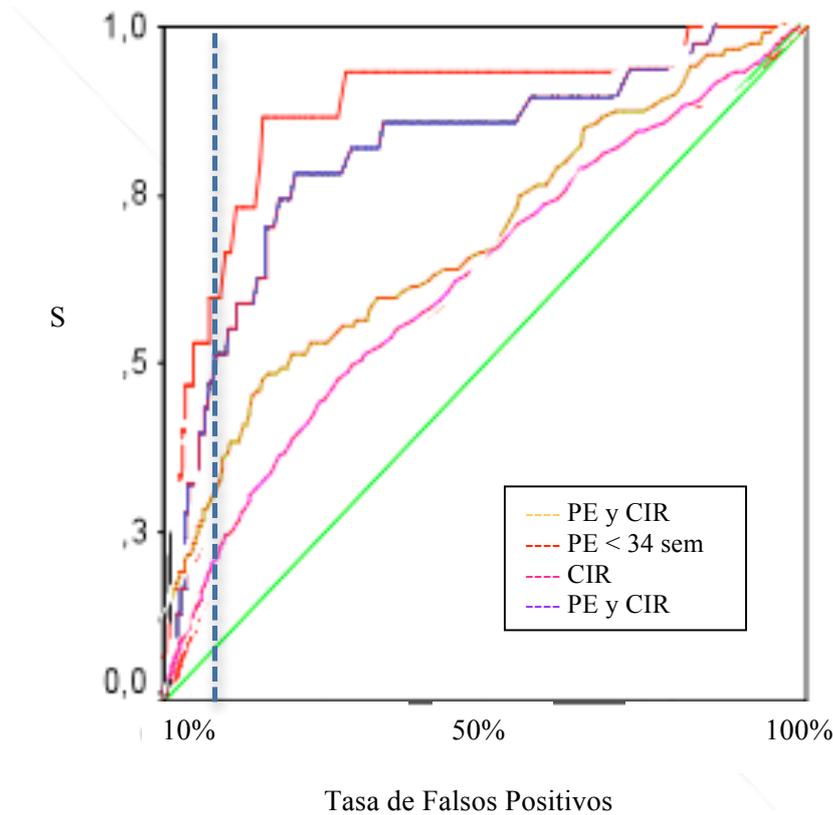
Gráfica 16. Curva ROC del valor predictivo del Doppler de las arterias uterinas para la Preeclampsia precoz (AUC: 0,87; IC 95% 0,77-0,97).



Gráfica 17. Curva ROC del valor predictivo del Doppler de las arterias uterinas para el Crecimiento Intrauterino Restringido (IC 95% 0,58-0,64).



Gráfica 18. Curva ROC del valor predictivo del Doppler de las arterias uterinas para la Preeclampsia asociada al Crecimiento Intrauterino Restringido (IC 95% 0,71-0,90).



Gráfica 19. Curvas ROC del valor predictivo del Doppler de las arterias uterinas para la Preeclampsia en general, la Preeclampsia precoz, el Crecimiento Intrauterino Restringido y la Preeclampsia asociada al Crecimiento Intrauterino Restringido (S: sensibilidad).

Tras el análisis de las curvas ROC se objetiva que el área bajo la curva es mayor para la predicción de la PE precoz, seguida de la PE con CIR, la PE en general y en último lugar por el CIR sin PE. En la Tabla 67 se expresan los Intervalos de Confianza así como las tasas de detección de cada patología.

	PE total	PE precoz	CIR	PE + CIR
Área bajo la curva	0,67	0,87	0,61	0,81
(IC asintótico 95%)	(0,61-0,72)	(0,77-0,97)	(0,58-0,61)	(0,71-0,90)
Tasa detección (%)	33,6	66,7	21,6	53,8
FP 10%				

Tabla 67. Área bajo la curva ROC y tasas de detección para la Preeclampsia (PE) en general, PE precoz, Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR) y PE asociada al CIR (IC: Intervalo de Confianza; FP: Falsos Positivos).

En la Tabla 68 se describen la sensibilidad y la especificidad del DAUt en la semana 20 de gestación para detectar la PE en general, la PE precoz, el CIR y la PE asociada al CIR, considerando como patológico un valor de IPm mayor al percentil 95 (1,65), para una tasa de falsos positivos del 5%. Se objetiva como al aumentar el punto de corte para considerar el IPm como patológico, disminuye la sensibilidad y aumenta la especificidad de la prueba.

	Sensibilidad	Especificidad
PE total	21,0%	95,3%
PE precoz	53,3%	95,1%
CIR	11,1%	95,7%
PE y CIR	38,5%	95,1%

Tabla 68. Sensibilidad y Especificidad del Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 de gestación para la detección de Preeclampsia (PE) y Crecimiento Intrauterino Restringido (CIR), considerando como patológico un valor superior al Índice de Pulsatilidad medio mayor a 1,65.

DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

En 1983, *Campbell*⁹⁹ estableció la aplicabilidad clínica del estudio mediante Doppler de las arterias uterinas. Relacionó la persistencia de una circulación uteroplacentaria de alta resistencia con una mayor prevalencia de resultados adversos en la gestación. El cribado de PE mediante DAUt se basa en este hecho fisiopatológico, permitiendo valorar de forma indirecta el proceso de placentación y con ello, identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar alguna de las entidades asociadas al defecto de la misma.

Se trata de una prueba sencilla, rápida e inocua y al haberse realizado en la semana 20, no generó ninguna visita extra por parte de la embarazada al obstetra, ya que se aprovechó la ecografía para descartar malformaciones congénitas que ya se realizaba de forma universal a nuestra población.

En el momento en el que se realizó este estudio, el uso del ácido acetilsalicílico como tratamiento profiláctico de PE a todas las pacientes con alto riesgo para desarrollar la misma, aún quedaba sin resolver. Así mismo, el acceso a la valoración de los marcadores angiogénicos tampoco era factible. Hoy día, el DAUt sigue realizándose en casi todos los centros de forma universal entre las semanas 18 y 22, añadido al cribado morfológico del segundo trimestre; bajo la premisa de que aún faltan datos para instaurar el estudio mediante DAUt en el primer trimestre a toda la población.

Mediante el DAUt, se pretende identificar a la población de riesgo para realizar un adecuado control antenatal (prevención secundaria); pero también, identificar de forma precoz los casos de PE y/o CIR que tengan mayor probabilidad de evolucionar hacia un mal resultado materno y perinatal, valorando cuándo sería el momento óptimo para finalizar la gestación (prevención terciaria) ya que hasta el momento, este es el único tratamiento efectivo.

En el presente estudio se analizaron los datos de 8.146 mujeres, realizándose el DAUt al 51,1% (4.159) de las mismas. Se llevó a cabo una valoración cuantitativa de la onda de velocidad de flujo; así, el DAUt se consideró patológico cuando la media de los IP de ambas arterias uterinas superaba el percentil 90 (1,40)⁹⁴. La prevalencia de DAUt patológico en la semana 20 fue de un 10,5% (IC 95%, 9,6-11,5). Hay que tener en cuenta que se analizó el IPm de las arterias uterinas, sin considerar la presencia de *notch* protodiastólico. Al comparar nuestra prevalencia de DAUt alterado en la semana 20 con lo publicado en la literatura, hay que valorar qué criterios fueron empleados en cada uno de los estudios.

Es importante valorar en qué semana del embarazo se ha realizado el cribado con DAUt ya que a mayor EG, habrá menor porcentaje de mujeres con elevación del IP, ante el hecho de que fisiológicamente este va disminuyendo a lo largo de la gestación^{62,94}.

*Lees*¹⁰⁰, en su revisión de la literatura sobre la metodología más idónea para realizar el DAUt, refiere que el análisis cualitativo de la onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas mediante la identificación del *notch* protodiastólico, aún teniendo buena correlación con los índices de impedancia, no mejora los resultados obtenidos con estos^{101,102}. La valoración cuantitativa de la onda de velocidad de flujo consigue mayor efectividad de la prueba. Se considera que el IP es el índice de impedancia más reproducible, objetivo y efectivo para realizar el cribado de PE. Además, es el que mejor se ha relacionado con la severidad de las complicaciones asociadas al defecto de la placentación. La valoración del *notch* unilateral debe abandonarse como factor predictor de PE ya que lo único que nos aporta es la existencia de la lateralización de la placenta. Añadir la valoración del *notch* bilateral al estudio del IP, consigue un discreto aumento de la sensibilidad a expensas de un aumento en la tasa de falsos positivos.

*Conde-Agudelo*¹⁰³ encontró un mayor poder predictivo del DAUt cuando se analizaban los índices de impedancia que con la valoración de la presencia o ausencia del *notch*, si bien cuando se objetivaba la presencia del *notch* de forma bilateral, los RR para desarrollar una PE fueron muy similares. Así, en su revisión sistemática, halló un RR para desarrollar una PE cuando el IP superaba el percentil 90-95, de 31,2 (IC 95%, 28,8-34,3). Cuando existía *notch* diastólico en una de las arterias, el RR fue de 28,8 (IC 95%, 24,2-34,3) y si era bilateral, este fue de 32,0 (IC 95%, 21,2-44,7).

*Albaiges*⁷⁷ realizó una única determinación del DAUt en la semana 23. Obtuvo los mismos resultados cuando la población de riesgo para PE quedó definida tanto por el incremento del IP como por la presencia de *notch* bilateral.

*Becker*¹⁰⁴ analizó los resultados perinatales en función del IPm de las arterias uterinas además de la presencia del *notch* protodiastólico. Cuando durante la ecografía no se identificaba el *notch*, consideraba patológico un IPm mayor al percentil 95. Cuando sólo se objetivaba un *notch* unilateral, consideraba el DAUt patológico si superaba el percentil 90. Si se identificaba el *notch* en ambas arterias uterinas, para que fuese patológico, el IPm tenía que superar el percentil 50. Bajo estos criterios, obtuvo que de 7.508 embarazadas, el DAUt en la semana 20 se consideró patológico en el 8,3% de la población, cifra algo inferior a la de este estudio (10,5%).

5.1 Características basales de las embarazadas

En un inicio, en el presente estudio se compararon las características basales de los dos grandes grupos, el grupo de pacientes al que no se le realizó el DAUt *versus* el grupo al que sí se le realizó el DAUt.

La asignación de una mujer para hacerle el DAUt (grupo Doppler) o no hacérselo (grupo no Doppler) fue aleatoria. Por ello, era de esperar que la distribución de las características “basales” de la paciente en estos dos grupos fuesen homogéneas.

Se consideraron como características “basales” las englobadas bajo las variables sociodemográficas y antropométricas (edad, etnia, IMC y edad gestacional en el momento de la prueba), así como los antecedentes personales (hábito tabáquico, patología crónica) y obstétricos de la paciente (paridad, EHE y CIR en gestaciones previas).

Se objetivaron diferencias significativas entre las mujeres a las que se asignó aleatoriamente al grupo Doppler o al grupo no Doppler en muchas de las variables analizadas de las características basales. Estas diferencias pueden haber sido causadas por el azar a pesar de la aleatorización ya que el gran tamaño muestral hace que cualquier mínima diferencia sea significativa, pero también puede haberse debido a un sesgo en la aleatorización.

Las mujeres a las que se les realizó el DAUt tienen una edad mayor que las que no se les realizó el estudio, pero esta diferencia es inferior a un año. La edad media de las pacientes del grupo no Doppler fue de 29,8 y la del grupo Doppler fue de 30,3. Clínicamente este hallazgo no es relevante.

Así mismo, se encontraron diferencias en la distribución de las etnias. En el grupo Doppler había menos mujeres de etnias distintas a la caucásica (7,1%), con respecto al grupo no Doppler (4,7%), siendo esto estadísticamente significativo. Es posible que las mujeres de otras etnias fueran excluidas del grupo al que se le iba a hacer el DAUt por motivos de idioma, y que se pasasen al grupo no Doppler, creando así un sesgo en la aleatorización; aunque también pudo haber sido fruto del azar. En cualquier caso, cabe esperar que si el idioma hubiese sido la limitación, quizá simplemente no hubieran querido participar en el estudio, con lo que ni siquiera

hubiesen sido aleatorizadas puesto que la aceptación del CI era uno de los requisitos para ello.

En el total de la población, la etnia más frecuentemente encontrada fue la caucásica, seguida en orden descendente por la sudamericana, aquellas catalogadas como “otras”, la raza negra y en último lugar por la asiática. Siendo la sudamericana la segunda en frecuencia en todos los grupos, hay que destacar que el idioma en ellas no supuso una barrera y además no se objetivó apenas diferencia en la prevalencia entre el grupo no Doppler y el grupo Doppler. La prevalencia de raza negra en el grupo no Doppler fue de 1,6% (62) frente al 0,8% (32) del grupo Doppler.

No se hallaron diferencias en cuanto al IMC entre el grupo no Doppler y el grupo Doppler.

En relación a la paridad, no se objetivaron diferencias entre las mujeres a las que se les realizó la prueba y las mujeres a las que no se les realizó. En la literatura ha quedado recogido que la nuliparidad se asocia a mayor riesgo de padecer una PE, habiendo estudios que se han limitado a comparar los resultados maternos y perinatales en función del DAUt en una población únicamente de nulíparas^{105,76}. En nuestro estudio los grupos en este sentido sí eran comparables.

Al valorar los antecedentes personales, observamos que entre las mujeres del grupo Doppler existía mayor proporción de mujeres con patología de base (10,6%) respecto al grupo no Doppler (8,3%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Esto hecho sería relevante si quisiésemos comparar los resultados maternos y perinatales entre hacer o no hacer el DAUt, ya que los antecedentes personales recogidos, como padecer una HTA crónica o una diabetes Mellitus, se han relacionado ampliamente en la literatura al mayor riesgo de desarrollar una PE^{106,67}. De hecho, existen estudios en los que se incluyen únicamente pacientes sin patología de base, considerada de bajo riesgo, para evaluar la eficacia del DAUt en la predicción de la PE⁶⁹.

No hubo diferencias significativas en relación a la prevalencia de fumadoras entre el grupo no Doppler y el grupo Doppler, lo cual informa de la homogenización de la muestra.

Se hallaron diferencias con respecto a los antecedentes obstétricos. En el grupo Doppler hubo más pacientes con antecedentes de EHE en gestaciones previas. Dentro de los EHE, también se objetivó una prevalencia significativamente mayor de PE previas en el grupo Doppler que en el no Doppler. Así mismo, la prevalencia de CIR en gestaciones previas también fue significativamente superior en el grupo Doppler que en el grupo no Doppler. Esto de nuevo, podría influir a la hora de comparar resultados, como queda reflejado en la literatura. Así, varios autores recogen el aumento en el riesgo de recurrencia de una PE en sucesivas gestaciones¹⁰⁷. Con respecto al antecedente obstétrico de CIR y su asociación con una probable alteración en el DAUt, el hecho de haber obtenido una mayor tasa en el grupo Doppler, hace que se pueda relacionar con peores resultados con respecto al grupo no Doppler, con lo que los grupos no serían comparables.

En resumen, en relación a las características basales, se hallaron más pacientes con factores de riesgo para desarrollar una PE en el grupo Doppler que en el grupo no Doppler.

Esto sería una limitación del estudio. Al realizarse en un contexto clínico real en el que el especialista puede conocer la historia clínica de la paciente quizá, conscientemente el médico haya decidido realizar el DAUt a una paciente que a su parecer tenía más factores de riesgo para desarrollar la enfermedad, tras haber sido en un inicio aleatorizada al grupo no Doppler. Esto podría ocurrir si el profesional detectara que la paciente es “de alto riesgo” y que se podría beneficiar de la prueba, pudiendo explicar por qué hay más pacientes con antecedentes obstétricos y personales en el grupo al que se le realizó el Doppler.

Ante la posibilidad de que esto pudiese dificultar las comparaciones posteriores y la extrapolación de los resultados, se decidió no comparar entre las pacientes a las que se les había realizado el DAUt y aquellas a las que no, ya que ambas poblaciones no eran homogéneas. Por tanto, el análisis de las variables recogidas se limitó al grupo de pacientes al que se realizó la prueba. Así, se estudiaron las características basales y los resultados maternos y perinatales en función del resultado del DAUt (grupo Doppler normal *versus* grupo Doppler patológico).

Con ello se comparaban los resultados entre el grupo al que se le realizó un *control habitual* de la gestación porque el DAUt había sido normal (grupo Doppler normal) y el grupo de mujeres que habían requerido un *control exhaustivo* del embarazo al haber tenido un DAUt alterado (grupo Doppler patológico).

El desarrollo de la PE y el CIR no va a depender del tipo de control que se le realice a una gestante. Sin embargo, lo que se pretende al instaurar este programa de cribado es identificar a las pacientes de alto riesgo para así diagnosticar estas entidades lo más precozmente posible con la intención de mejorar los resultados maternos y perinatales. El hecho de identificar a estas pacientes conlleva realizar un control más exhaustivo.

Pero, realmente ¿conocer que una paciente tiene el DAUt alterado y realizarle un control exhaustivo de la gestación, repercute en una disminución de los resultados adversos maternos y perinatales, con respecto a no conocer el DAUt y seguir con un control habitual?

Con el fin de averiguar si realizar un control exhaustivo del embarazo mejora los resultados con respecto a realizar un control habitual del mismo, se decidió comparar estos dos grupos.

Del total de la población a la que se le realizó el DAUt, se realizó un control habitual de la gestación a 3.721 pacientes (94.6%) y un control exhaustivo a 433 pacientes (10.4%).

Además, en la población de pacientes a las que se les realizó la prueba, se decidió realizar un análisis de las características basales y de los resultados maternos y perinatales en las que desarrollaron una PE, en función de la severidad de la misma; bajo la premisa de que la PE precoz y la PE tardía difieren en su etiopatogenia.

5.1.1 Características sociodemográficas y antropométricas

Al analizar la edad entre los dos grupos, no se objetivaron diferencias entre las mujeres con Doppler normal y aquellas con Doppler patológico. La edad media obtenida en estas mujeres fue de 30 años. Aunque en la literatura queda constatado que a mayor edad, mayor probabilidad de DAUt patológico, en nuestra población el tener un Doppler patológico no se asoció a mayor edad.

Con respecto a la edad, *Pirhonen*¹⁰⁸, incluso en gestaciones que cursan dentro de la normalidad, en mujeres mayores de 35 años objetiva como a medida que aumenta la edad, aumenta la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas, aumentando el IPm. Esto se mantiene incluso ajustando según la edad gestacional al parto y según la paridad.

Al comparar la etnia no se objetivaron diferencias significativas entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico. La más frecuentemente hallada fue la caucásica, en ambos grupos. En la literatura, la etnia negra se ha asociado a mayor prevalencia de PE⁴⁴, con lo que se podría haber encontrado más pacientes de esta raza en el grupo Doppler patológico, no habiendo sido así. De hecho, se registraron

más pacientes de raza negra en la población con DAUt normal, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se halló un IMC significativamente superior en el grupo Doppler patológico, que en el grupo Doppler normal. El IMC medio en la población fue de 25. Esto está en consonancia con lo publicado, ya que objetivamos un mayor IMC en el grupo con mayor probabilidad de desarrollar la PE y el CIR⁴⁴. La obesidad se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar resultados adversos, tal es así que en los cribados combinados en los que se incluyen factores maternos para el cálculo del riesgo de PE, este dato forma parte de la anamnesis⁴⁶. Por otro lado, *Anderson*¹⁰⁹, en un reciente estudio prospectivo de cohortes no halló asociación entre el IMC y la mayor probabilidad de desarrollar una PE.

5.1.2 Antecedentes personales

En relación al hábito tabáquico, existe una mayor prevalencia de fumadoras en el grupo Doppler patológico (21,5%) frente al grupo Doppler normal (14,1%). *Albuquerque*¹¹⁰ también encontró mayor proporción de resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas en las mujeres fumadoras. Por otro lado también se ha demostrado que el tabaco es considerado un factor protector para la PE²², y sin embargo, en nuestra población se objetiva una mayor prevalencia de hábito tabáquico en la muestra considerada como “de riesgo” para desarrollar una PE por tener un DAUt patológico.

Cuando analizamos la patología crónica de la paciente en conjunto, se objetivó mayor prevalencia (HTA crónica, la Diabetes Mellitus, historia de esterilidad y enfermedades autoinmunes) en el grupo Doppler patológico que en el grupo Doppler normal.

La patología crónica más frecuentemente hallada en los dos grupos fue la HTA crónica, con una prevalencia global del 2,4%. La prevalencia de HTA crónica fue muy superior en el grupo Doppler patológico (6,5%) con respecto al grupo Doppler normal (2,0%). Como ya se expuso con anterioridad, la enfermedad hipertensiva existente previa a la gestación se ha relacionado con mayor prevalencia de alteración en el DUAt y consecuentemente con un riesgo aumentado de desarrollar PE y CIR, con lo que nuestros resultados están en consonancia con lo publicado en la literatura⁴⁴.

En cuanto a la diabetes Mellitus, no se objetivaron diferencias entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico, con una prevalencia de 1,0% y 0,9%, respectivamente. La diabetes Mellitus también está englobada dentro de las patologías que implican mayor riesgo de complicaciones en la gestación como la PE⁴⁴, debido probablemente a la vasculopatía que asocia; sin embargo en nuestra población, esta entidad no fue más prevalente en el grupo de riesgo para desarrollar la enfermedad (grupo Doppler patológico).

5.1.3 Antecedentes obstétricos

El número medio de gestaciones en el total de la población fue de dos en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de abortos de las gestantes. Por otro lado, la prevalencia de nulíparas en las mujeres con DAUt patológico fue superior a la del grupo con DAUt normal.

En la literatura, se publica que la PE es más frecuente en la población de nulíparas, concepto avalado desde el punto de vista etiopatogénico de esta patología⁴⁴. Así, nuestra serie, la población que *a priori* tenía mayor riesgo de desarrollar una PE (el grupo Doppler patológico), se asoció a una mayor prevalencia de nuliparidad.

El grupo Doppler patológico presentó una mayor prevalencia de EHE en gestaciones previas que el grupo Doppler normal, siendo esto estadísticamente significativo. Así mismo, el grupo Doppler patológico tenía mayor prevalencia de PE en alguna gestación previa, con respecto a las mujeres con DAUt normal. Como se reflejó con anterioridad, este hallazgo queda recogido en la literatura⁴⁴.

Se objetivó mayor prevalencia de pacientes con antecedentes de CIR en gestaciones previas en las pacientes con Doppler patológico (5,1%), con respecto a las que tuvieron el Doppler normal (1,2%).

En resumen, en relación a las **características basales de las gestantes a las que se les realizó el DAUt**, se objetivaron diferencias significativas entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico en relación al IMC, hábito tabáquico, antecedente de patología crónica preexistente en general a expensas de la HTA crónica, así como a la nuliparidad y a la historia de EHE, PE y/o CIR en gestaciones previas; siendo todas ellas más frecuentes en el grupo con DAUt alterado. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad de las pacientes y la etnia entre el grupo Doppler normal y el grupo Doppler patológico.

La *guía NICE (National Institute for Clinical Excellence)*¹¹¹, en el Reino Unido, en base a la importancia de las características basales de las mujeres, ha elaborado una encuesta a realizar a todas las gestantes en el primer trimestre del embarazo, para poder estratificarlas en población de alto o bajo riesgo para desarrollar una PE. Así, la identificada como de alto riesgo, continuará con un control más estricto de la gestación. Entre los factores de riesgo considerados están la edad materna igual o mayor a 40, la nuliparidad, el IMC mayor o igual a 30, la historia personal o familiar de PE y la existencia de alguna enfermedad vascular.

*Poon*⁴⁶ publicó un estudio donde se pretendía valorar los factores de riesgo maternos y su asociación con la PE precoz, la PE tardía y la hipertensión

gestacional. A las características mencionadas en la guía NICE, añadió la raza, el hábito tabáquico, el método de concepción, la medicación actual y la prematuridad en gestaciones previas. En el grupo de pacientes que desarrolló una PE precoz, encontró una mayor prevalencia de raza negra, mujeres con HTA crónica en tratamiento, PE en gestaciones previas, mayor IMC y un mayor número de gestaciones conseguidas mediante técnicas de reproducción asistida. En el grupo que desarrolló una PE tardía, hubo mayor prevalencia de mujeres con IMC elevado, raza negra, india y pakistaní, así como la historia personal y familiar de PE. En el grupo con HTA gestacional se halló una relación únicamente con el IMC y la historia familiar de PE. No se observó relación entre ningún tipo de PE ni de hipertensión gestacional y los antecedentes personales asociados a vasculopatías (Diabetes Mellitus, trombofilia); los autores refieren que pudo haber sido debido al pequeño tamaño muestral. En el presente estudio tampoco se objetivó una relación entre padecer una Diabetes y el DAUt alterado.

El cribado propuesto por la NICE¹¹¹, basado en estos aspectos de la historia clínica de la embarazada, resulta en una tasa de falsos positivos del 64,1%, con una tasa de detección para PE precoz, PE tardía e HTA gestacional de 89,2%, 93% y 85%, respectivamente.

5.2 Resultados en la gestación actual

El DAUt, de forma indirecta, nos informa sobre la posibilidad de que exista una placentación anómala y/o isquémica; origen de gran parte de las manifestaciones etiopatogénicas de la PE y de algunos casos de CIR, muerte fetal anteparto y DPPNI. En el presente estudio se analizaron estos resultados materno-fetales, además de otros resultados adversos maternos y neonatales como la EG en el momento del parto, la vía del parto, el test de Apgar y el pH del cordón arterial y el traslado del recién nacido al nacimiento.

5.2.1 Vía del parto

La tasa global de cesáreas realizadas en el grupo de mujeres a las que se les realizó la prueba fue de 13,2%. Cuando lo analizamos en función del resultado del DAUt, se objetivó que la prevalencia era significativamente superior en las que lo tuvieron patológico (18,7%) con respecto a las que tuvieron el DAUt normal (13,5%). Clásicamente se han relacionado los resultados maternos y perinatales adversos con un mayor porcentaje de cesáreas. En consonancia con lo hallado en este estudio, la tasa de cesáreas es mayor en las pacientes con peores resultados en la gestación¹¹². La indicación de esta vía del parto para finalizar la gestación puede ser previa al inicio del trabajo de parto o electiva ante un deterioro fetal que presumiblemente haría que el feto no resistiese las contracciones uterinas por un riesgo de pérdida del bienestar fetal. También existe mayor probabilidad de cesáreas indicadas por riesgo de pérdida del bienestar fetal y por fracaso de inducción, si se decidió finalizar la gestación por patología materna o fetal.

5.2.2 Preeclampsia

La prevalencia de PE en el total de la población de nuestro estudio fue de 2,7%. En el grupo al que no se le realizó la prueba (grupo no Doppler), esta fue de 2,6%. Si tenemos en cuenta únicamente a las mujeres a las que se le realizó la prueba (grupo Doppler), la prevalencia fue de 2,9%. Por tanto, la tasa de PE fue similar en ambos grupos, a pesar de que se hallan observado más factores de riesgo para desarrollar esta patología en el grupo Doppler.

Si analizamos únicamente a las mujeres del grupo Doppler, las que tuvieron el DAUt alterado presentaron mayor prevalencia de PE (9,2%) que las del grupo con Doppler normal (2,1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Este hecho era esperable ya que además de que el DAUt patológico se considera factor

de riesgo para PE, este grupo reunía más factores de riesgo para desarrollar esta patología, como ya se ha expuesto con anterioridad.

En las mujeres del grupo Doppler, la tasa de PE precoz fue de 0,4%, similar a la hallada en el grupo no Doppler (0,3%). Así, la tasa de PE total y la de PE precoz fue similar en las mujeres a las que se les realizó la prueba y a las que no. De nuevo, parece que los factores de riesgo en general para PE, a pesar de haber sido más frecuentes en el grupo Doppler, no influyeron en la tasa de PE precoz.

La tasa de PE precoz publicada en la literatura se asemeja a la hallada en este estudio. Así, *Gupta*¹¹³ y *Catov*¹¹⁴ refieren una prevalencia de esta forma de la enfermedad del 0,3%.

De las mujeres que desarrollaron una PE en el grupo Doppler, la tasa de PE precoz fue del 15,1% y la de PE tardía fue del 84,9%.

Por otro lado, la tasa de PE total y de PE precoz fue significativamente mayor en las mujeres con DAUt alterado, con respecto a las que tuvieron un DAUt normal. Así, en las pacientes que cursaron con PE precoz se halló una prevalencia de DAUt alterado del 72,2% de las mismas. En las que cursaron con PE tardía, el DAUt alterado se objetivó en el 33,6%. Con ello podemos concluir que el hecho de haber diagnosticado una PE precoz en una paciente con DAUt patológico y realizar un control exhaustivo por ello, no disminuyó la tasa de prematuridad debido a esta patología, puesto que se tuvo que finalizar la gestación antes de la semana 34.

*Li*¹¹² también halló una relación entre el DAUt alterado y el aumento en el riesgo para desarrollar una PE; sin embargo, no objetivó esta relación con otras formas de EHE. Observó que a mayor IPm de las arterias uterinas, peores resultados adversos maternos y perinatales, incluso tras realizar un control exhaustivo a las pacientes con DAUt patológico, definidas como de alto riesgo.

Yu⁶⁶ en un estudio multicéntrico realizado en hospitales del Reino Unido publicó una prevalencia de PE del 2,0% para una población no seleccionada de 32.157 gestantes, cifra muy similar a la nuestra. Nuestra población también incluía una muestra de mujeres no seleccionadas. Para la PE precoz, Yu⁶⁶ halló una prevalencia de 0,5%. Kenny¹¹⁵, que limitó el estudio a una población de nulíparas, obtuvo una cifra similar de PE precoz, de 0,5%.

North¹¹⁶, en un estudio multicéntrico que involucró a hospitales de distintos países y regiones del mundo, con una población de 3.529 gestantes nulíparas, halló una prevalencia de PE en general de 5,3%. Kenny¹¹⁵, también en una población de nulíparas halló una prevalencia de PE en general de 4,9%. Estas cifras son mayores a la obtenida en el presente estudio, probablemente porque se limitaron a una población de nulíparas, que en principio es considerado como factor de riesgo para desarrollar una PE.

En este estudio, mediante la realización de la prueba para predecir la PE en general, se obtuvo una sensibilidad de 33,6% y una especificidad del 90,2%, para una tasa de falsos positivos del 10%. Con ello, se objetiva que cuando el DAUt era normal con un IPm inferior a 1,40 (percentil 90), la probabilidad de desarrollar una PE era muy baja. Por otro lado, cuando el DAUt se consideró patológico, sólo el 33,6% desarrolló una PE; así, la sensibilidad de la prueba es baja para la detección del total de las PE.

Cuando calculamos la sensibilidad de la prueba para predecir una PE precoz (que requiere finalizar la gestación antes de la semana 34), esta aumentó a un 66,7%, manteniendo una especificidad del 89,7%. Así, objetivamos que cuando el DAUt era normal, seguían siendo pocos los casos que desarrollarían una PE precoz y si el DAUt era patológico, el 66,7% desarrollaría una PE precoz, aumentando la sensibilidad de la prueba para la misma.

El DAUt fue más sensible para predecir una PE precoz que la PE en general, manteniendo una alta especificidad. Al analizar la capacidad predictiva de la prueba, se objetiva cómo el área bajo la curva ROC aumenta (aproximándose a 1) cuando se emplea para la PE precoz, siendo esta de 0,87, cifra que se aproxima a la referida en la literatura para esta entidad⁶⁶. Cuando se emplea para la PE en general, la capacidad predictiva del DAUt es peor, mostrando un área bajo la curva de 0,67 (alejándose del 1 ideal).

Para la predicción de una PE precoz, Yu⁶⁶ obtuvo un área bajo la curva de 0,922. En el caso de la PE de instauración precoz, considerada como más severa, no se consiguió aumentar la capacidad predictiva de la prueba mediante la combinación con otros factores de riesgo materno. Por otro lado, la capacidad predictiva del DAUt para la PE en general, sí que aumentó el área bajo la curva cuando se empleó el cribado combinado con los factores de riesgo maternos (área bajo la curva de 0,798) frente a usar sólo el DAUt (área bajo la curva 0,729) o sólo los factores de riesgo maternos (0,712). Aunque parezcan sutiles, las diferencias fueron estadísticamente significativas.

North¹¹⁶, en un estudio multicéntrico llevado a cabo en varios hospitales de distintas regiones del mundo en nulíparas de bajo riesgo para PE, concluyó que no se consiguió detectar adecuadamente a la población de riesgo para PE, bien por las características consideradas para definir el alto riesgo, bien por el DAUt alterado. Se trataba de una población en principio de bajo riesgo para PE. Como factores de riesgo en la historia clínica se consideraron la edad, el IMC, la TA media en la semanas 14-16, el peso materno al nacimiento, la historia familiar de enfermedad coronaria y el haber cursado con sangrado genital. Así, el riesgo relativo de desarrollar tanto una PE en general como una precoz fue de 5,5 en la población identificada como de riesgo; y el riesgo relativo para PE (en general y precoz) en la población considerada de bajo riesgo fue de 12,2. El área bajo la curva ROC mostró la misma capacidad predictiva para los datos recogidos como factores de riesgo en la historia clínica, como para el cribado combinado con el estudio DAUt (0,71 para

ambas).

*Crossen*¹⁷, realizó una revisión sistemática y meta-análisis sobre el DAUt para la predicción de la PE, en la que se incluyeron 74 estudios con un total de casi 80.000 mujeres, en los que se valoró distintos puntos de corte para los IPm a partir de los cuales considerar la prueba patológica, además de distintas poblaciones en función de los factores de riesgo predisponentes. Concluyó que el DAUt tenía mayor capacidad predictiva para la PE cuando se realizaba en el segundo trimestre, comparado con el primer trimestre. En poblaciones de bajo riesgo, el poder de predicción para la PE en general aumentaba cuando se consideraba la elevación del IPm conjuntamente con el *notch* bilateral, alcanzando una sensibilidad de 23%, una especificidad de 99%, un VPP de 75% y un VPN de 59%. Cuando se analizaba la capacidad predictiva de la prueba para la PE severa o precoz, aumentaba la sensibilidad de la misma incluso usando el IPm o el *notch* bilateral por separado. Mediante el empleo del IPm se obtuvo una sensibilidad de 78% y una especificidad del 95% y con la valoración del *notch* bilateral, la sensibilidad fue del 65% con una especificidad del 95%. En poblaciones de alto riesgo, la prueba que se consideró más predictiva de PE en general fue la combinación del Índice de Resistencia y la identificación del *notch* bilateral, con una sensibilidad del 57% y una especificidad del 86%, en un estudio que incluyó a 1228 pacientes. Empleando el IPm, con un tamaño muestral de 547 pacientes, se obtuvo una sensibilidad de 39% y una especificidad de 78%. Para la PE precoz se obtuvo, mediante el empleo de los índices de resistencia, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 78%, no habiendo sido incluido ningún estudio que evaluase la capacidad predictiva del IPm en el segundo trimestre para la PE precoz.

*Kleinrouweler*⁷² en un meta-análisis también afirmó que el DAUt es capaz de predecir qué mujer está en riesgo de desarrollar una PE. Por otro lado, *Myatt*⁷⁰ en su valoración de la utilidad del estudio DAUt en la predicción de la PE en una población de nulíparas de bajo riesgo, concluye que esta es útil para identificar a las gestantes que van a desarrollar una PE precoz, asociada a placentación anómala severa, y no

para la PE tardía. En el presente estudio la capacidad predictiva de la prueba también fue superior para la PE precoz.

Si en el DAUt de la semana 20 aumentamos el punto de corte a partir del cual consideramos que la prueba es patológica al percentil 95 ($IP > 1,65$), vemos cómo aumenta la especificidad a expensas de disminuir la sensibilidad de la misma. Con ello conseguimos que cuando la prueba sea negativa, prácticamente ninguna paciente desarrolle la enfermedad; pero, por contra, no se detectarían un número significativo de pacientes de riesgo. Esto se objetivó para la predicción de la PE (en general y precoz), el CIR y para la asociación de PE y CIR. Así, aumentando el punto de corte, para una tasa de falsos positivos del 5% para la predicción de la PE en general se obtuvo una sensibilidad del 21% y una especificidad del 95,3%. Para la PE precoz, la sensibilidad se situó en un 53,3%, con una especificidad del 95,1%.

En el presente estudio, al haber establecido el percentil 90 para considerar el DAUt patológico, se ha aumentado la sensibilidad de la prueba, pretendiendo aumentar la probabilidad de detectar a pacientes que fuesen a desarrollar la enfermedad, sin disminuir la especificidad de forma significativa.

O. Gómez^{62,94}, al analizar los IPm de las AUt a distintas edades gestacionales, obtuvo un percentil 95 para el IPm AUt en la semana 20 en una cifra muy similar a la obtenida en nuestro estudio (1,65), tanto analizando únicamente una población de bajo riesgo para la PE y el CIR, como incluyendo a mujeres con factores de riesgo para desarrollar estas patologías. Así, en la población de bajo riesgo, *O. Gómez* estableció el percentil 95 en el IPm 1,61 y en la población general (sin excluir las mujeres de alto riesgo) en el IPm 1,67; ambos muy cercanos al encontrado en nuestra serie (1,65). Recordemos que en nuestra población no se excluyeron a las mujeres de alto riesgo.

Atendiendo a las características basales en pacientes con preeclampsia

En el grupo que desarrolló una PE precoz se objetivó mayor prevalencia de mujeres mayores de 35 años, mujeres de raza negra y sudamericana, mujeres con patología crónica, nulíparas, gestantes con antecedentes de CIR así como con EHE en gestaciones previas, que en el grupo con PE tardía. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. En base a la tendencia a tener más factores de riesgo basales objetivada tras el análisis de los resultados en el presente estudio y según lo publicado en la literatura, probablemente no se halló la significación estadística debido al escaso número de pacientes con PE precoz (18) en la población a la que se le realizó el DAUt.

Por otro lado, con respecto a las características basales, sí se objetivó un mayor IMC en mujeres con PE precoz con respecto a las del grupo de PE tardía, siendo esto significativo.

La tasa de fumadoras fue muy similar en el grupo con PE precoz y en el de PE tardía.

*Catov*¹¹⁴ y *Zhang*¹¹⁸ también encontraron un incremento en la probabilidad de padecer una PE precoz en las mujeres con historia obstétrica de PE en gestaciones previas y en aquellas con HTA crónica y diabetes Mellitus.

Si bien es cierto que la PE se asocia a mujeres con más patología de base (HTA, vasculopatías) además de a peores antecedentes obstétricos (CIR y PE previa), la PE precoz no está tan asociado a estos factores como la PE tardía. La forma precoz de la enfermedad (y por lo general la más severa), se asocia más a patología del sinciotrofoblasto, que se ve reflejada en la alteración de los biomarcadores maternos como respuesta al estrés, la inflamación y la isquemia placentaria, así como a la alteración del estudio de la DAUt, ya que la mala placentación se traduce en una mayor resistencia al flujo uterino. Por ello, las

pruebas de las que disponemos en la actualidad para medir la capacidad de predicción de esta patología, son más sensible para detectar la PE precoz que la tardía¹¹⁹.

Atendiendo a los resultados en la gestación actual en las pacientes con preeclampsia

En cuanto a la vía del parto casi la totalidad de las pacientes con PE precoz finalizó la gestación mediante cesárea. Por otro lado, la tasa de cesárea en las gestantes con PE tardía fue del 26,7%. Esto se podría justificar ante el hecho de que la PE precoz asociada a un aumento de la resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas se relaciona con mayor probabilidad de fetos con CIR precoz con alteración hemodinámica fetal debido a una insuficiencia útero-placentaria severa y precoz; con peor capacidad de adaptación al trabajo de parto. Por otro lado, los fetos de madres con PE tardía no suelen asociar CIR ni alteraciones graves hemodinámicas; teniendo una mayor capacidad de tolerancia al trabajo de parto, lo que conlleva a una mayor prevalencia de parto vaginal.

Si analizamos la vía del parto vaginal, la tasa de fórceps fue similar en ambos grupos (PE precoz y PE tardía). El parto eutócico vaginal, como era de esperar, fue muy superior en el grupo de PE tardía a expensas del menor número de cesáreas.

Las pacientes que cursaron con una PE, independientemente de la severidad de la misma, tuvieron una tasa de cesáreas superior si la comparamos con la totalidad de las pacientes (36,1% frente a 13,2%). Así que el hecho de tener una PE aumenta el riesgo de finalizar la gestación mediante cesárea.

En relación a los resultados en la gestación actual, la tasa de CIR fue significativamente superior en la PE precoz, hecho que también queda reflejado en la literatura.

Se halló una prevalencia mayor de DPPNI en el grupo de PE precoz con respecto al de PE tardía. En el grupo de pacientes con PE, no hubo ningún caso de muerte fetal anteparto, por lo que en el presente estudio este resultado adverso no se puede relacionar con la severidad de esta patología.

En relación a los resultados en los recién nacidos, también se objetivaron peores resultados en la PE precoz. Así, el test de Apgar fue significativamente inferior al minuto de vida en este grupo. Por otro lado, en el test de Apgar a los cinco minutos, no hubo diferencias entre los RN de madres con PE precoz y PE tardía, quizá a expensas del bajo número de mujeres con PE precoz. Tampoco hubo diferencias en cuanto al pH arterial de cordón umbilical. De nuevo hay que señalar que la muestra fue muy escasa.

Todos los RN de las madres con PE precoz fueron ingresados al nacimiento, condicionado por la prematuridad en sí. Por otro lado, en el grupo de PE tardía, la tasa de edad gestacional por encima de la semana 38 fue del 62,4% y del 37,6% para el intervalo de 34 - 37 semanas.

Analizando el destino de los RN, sí se hallaron diferencias entre ambos grupos (PE precoz y PE tardía) en la tasa de ingresos en la UCIN y en hospitalización de Neonatología, siendo la prevalencia superior en los RN de madres con PE precoz, fundamentalmente en función de la prematuridad y el CIR.

*Stubert*¹²⁰, en un análisis retrospectivo de las pacientes que cursaron con alguna forma de PE severa, halló peores resultados perinatales asociados a la PE precoz. Concluyó que la alteración del DAUt se asoció a peores resultados perinatales en la PE severa precoz, en comparación con la PE severa tardía, sobretudo asociado a la prematuridad y al CIR. También objetivó un mayor porcentaje de test de Apgar inferior a 7 a los 5 minutos de vida en los RN de madres con PE precoz. Aun habiendo detectado a la población de riesgo en función del

DAUt y realizado control exhaustivo de las gestantes, no consiguió mejorar los resultados perinatales.

Sibal^{3,121,122}, también publican que las complicaciones fetales y neonatales en las mujeres que cursan con PE precoz, son consecuencia de la exposición a una insuficiencia uteroplacentaria (CIR), así como las asociadas a la prematuridad.

*Madazli*¹²³ comparó los resultados perinatales entre las pacientes que cursaron con PE precoz y aquellas que desarrollaron la forma tardía de la enfermedad. Concluyó que la prevalencia de CIR, oligoamnios, test de Apgar inferior a 7 a los cinco minutos, muerte fetal antparto y muerte neonatal fue significativamente superior en las pacientes con PE precoz.

En relación a otros resultados adversos maternos asociados a la PE, en el grupo de mujeres a las que se les hizo el DAUt, no se registró ningún caso de eclampsia, EAP, hemorragia intracraneal ni tromboembolismo pulmonar. Por otro lado, en el grupo al que no se le realizó la prueba, sí que hubo cuatro mujeres con PE severa y precoz. Tres desarrollaron un EAP y una hemorragia intracraneal. Una de las pacientes que cursó con PE precoz y EAP, falleció tras una parada cardiorrespiratoria y fracaso de las maniobras de reanimación avanzada. A la paciente que falleció, se le había diagnosticado un feto con CIR en la semana 28 de gestación, era HTA crónica, pero no se realizaba adecuadamente el control de TA y además no acudió a consulta tras la semana 28. Parece lógico pensar que el mal resultado se podía haber evitado si hubiese realizado un adecuado control de su gestación, mediante un diagnóstico más precoz de su PE, pero esto no se puede asegurar. En los otros casos, la enfermedad se diagnosticó entre la semana 25 y la 27, sí eran pacientes con un adecuado control de su gestación, con revisiones seriadas por su matrona y con un último control ecográfico en la semana 20-22 en la ecografía para el cribado morfológico, en la cual, tras aleatorización, no se les realizó el estudio DAUt. Pese al diagnóstico precoz de la enfermedad, no se consiguió prolongar la gestación; sin embargo, la evolución de las madres y los recién nacidos fue buena.

El estudio DAUt no hubiese conseguido evitar la aparición de la enfermedad, pero sí alertado al obstetra de la probabilidad aumentada de desarrollar la misma. Estas pacientes habrían acudido a una consulta con el especialista en la semana 24 y en caso de que todo hubiese estado dentro de la normalidad (TA y biometría fetal), nuevamente en la semana 28. A la vista de los resultados en el presente estudio, se podría concluir que el haber identificado a estas pacientes como de alto riesgo para PE y el haber realizado un control exhaustivo de la gestación, no hubiese mejorado los resultados perinatales ni maternos. En cuanto a la paciente que falleció, presentaba características basales y antecedentes obstétricos que incrementaban el riesgo de desarrollar una PE severa; sin embargo, se trataba de una paciente que no cumplía con las pautas de su obstetra, llevando un mal control gestacional, con lo cual se considera que igualmente, con la identificación precoz ante un posible DAUt alterado, no se hubiese evitado el desenlace de su embarazo.

La asociación entre complicaciones severas maternas a corto plazo (como la mortalidad, el infarto agudo de miocardio, el síndrome de distrés respiratorio agudo y las coagulopatías) y la PE severa y precoz, es más frecuente en pacientes con patología de base; quedando reflejado ampliamente en la literatura¹²⁴.

*Madazli*¹²³, al comparar la PE precoz con la tardía, sólo objetivó eventos adversos maternos en la forma temprana de la enfermedad.

La identificación precoz de estos acontecimientos adversos asociados a la PE severa y poder actuar mediante tratamiento médico y finalización de la gestación o bien con un manejo expectante bajo estricto control, es lo que disminuye la progresión de la enfermedad hacia unas complicaciones tan severas que comprometan la vida de la paciente¹²⁵.

5.2.3 Crecimiento Intrauterino Restringido

La prevalencia de CIR en el total de la muestra fue del 12,4%; se consideró como tal a los RN con un peso al nacimiento inferior al percentil 10 para la EG⁹⁶.

La media del peso al nacimiento en el total de la muestra fue de 3247 gramos (con un peso mínimo de 400 gramos y un peso máximo de 5500 gramos). Las mujeres con Doppler patológico tuvieron RN con menor peso (alrededor de 300 gramos menos) que las del grupo con DAUt normal, siendo esta diferencia significativa. Así, se puede concluir que el Doppler patológico se asocia a tener un RN de menor peso.

Atendiendo al resultado del DAUt, en nuestra población se objetivó una prevalencia de CIR significativamente superior en el grupo Doppler patológico (25,4%) que en el grupo Doppler normal (10,9%).

En la literatura, la relación entre el DAUt patológico y el CIR también ha sido ampliamente documentada. *O.Gómez*⁹⁴ no encontró tanta relación entre el DAUt alterado en la semana 20-22 y la aparición de un CIR, considerándolo como un factor de riesgo *intermedio* para desarrollarlo. A la hora de comparar los resultados hay que analizar qué criterios fueron los que definieron el CIR. *O.Gómez*⁹⁴ empleó un peso al nacimiento inferior al percentil 5 para considerarlo como CIR; así mismo, empleó la curva de crecimiento de *Santamaría*¹²⁶, establecida para la población española⁹⁹, distinta a la empleada en nuestro estudio.

En relación a la capacidad para predecir un CIR, considerando el DAUt si el IP superaba el percentil 90 (1,40), se obtuvo una baja sensibilidad (21,6%) y una alta especificidad (91,1%), para una tasa de falsos positivos del 10%. Así, si el DAUt era normal, la probabilidad de desarrollar un feto con CIR era muy baja; sin embargo, en el caso de que el DAUt fuese patológico, la probabilidad de tener un CIR era muy baja también. Con ello, el DAUt por sí sólo, no es una herramienta útil para detectar

a la población con alto riesgo de desarrollar un CIR.

Si aumentamos el punto de corte a partir del cual consideramos que el DAUt era patológico, al percentil 95 ($IP > 1,65$), para la predicción del CIR la sensibilidad fue muy baja (11,1%), manteniendo una alta especificidad (95,7%).

En nuestra población se definió como CIR aquel RN que al nacimiento tuviese un peso inferior al percentil 10 para la edad gestacional. Sin embargo, no se distinguió entre el feto con CIR debido a una insuficiencia útero-placentaria y el feto que pudiera haber sido constitucionalmente pequeño. Este hecho puede haber justificado que el DAUt no haya tenido una alta sensibilidad para detectar al feto con un peso fetal inferior al percentil 10. Quizá, si se hubiese ajustado la prueba asociando su alteración al feto con un peso inferior al percentil 3 ó a aquel con un estudio hemodinámico fetal alterado, la sensibilidad sería mayor. Se conseguiría distinguir al feto con un flujo utero-placentario defectuoso. Esto también queda descrito en la literatura, siendo difícil comparar los resultados entre los estudios ya que cada uno emplea unos criterios distintos para definir el CIR, no haciendo distinción con el feto pequeño para la edad gestacional sin defecto útero-placentario. *Kurdi*¹²⁷ hace referencia a este hecho cuando relaciona la alteración del DAUt con el tipo de control gestacional que se debe realizar a la embarazada.

5.2.4 Preeclampsia asociada al Crecimiento Intrauterino Restringido

De las pacientes que cursaron con PE en general 21,8% asociaron un feto con CIR, prevalencia superior a la encontrada en la población en general (12,4%). Cuando se analiza la PE precoz, de peor pronóstico no sólo la severidad de la morbilidad materna sino además por la prematuridad que conlleva, la tasa de mujeres que presentó un feto con CIR ascendió a un 61,1%, frente al 14,9% encontrado en las mujeres con PE tardía.

*Herraiz*¹²⁸ establece una relación entre estas dos patologías, PE precoz y CIR, y su asociación basada a su misma etiopatogenia. Otros autores también establecen una fuerte asociación entre el CIR y la PE precoz o severa, atendiendo al mayor componente de alteración útero-placentaria que fisiopatológicamente comparten ambas entidades^{112,129,130}.

Por otro lado, *Aardema*¹⁰¹ sólo estableció la relación entre el aumento del IPm de las arterias uterinas y la PE y/o CIR con malos resultados perinatales, más frecuentes en la PE y el CIR precoz; no encontrando asociación con la PE y/o el CIR que no asociaron malos resultados perinatales (PE y CIR tardíos). Estas conclusiones confirman que la PE y/o el CIR precoz son distintas entidades a la PE y/o CIR tardío, desde el punto de vista etiopatogénico.

Cuando analizamos sólo a las pacientes que desarrollaron las dos patologías, PE y CIR, se consigue aumentar la sensibilidad de la prueba a un 53,8%, siendo la especificidad del 89,8%, para una tasa de falsos positivos del 10%. Así, obtenemos que cuando el DAUt estaba alterado, el 53,8% de las pacientes desarrollarían una PE asociada al CIR. En el caso de que el DAUt fuese normal, habría sólo alrededor de un 10% con PE y CIR.

Si consideramos patológico el DAUt cuando el IP supere el percentil 95 (1,65), asociando la PE y el CIR, se obtuvo una sensibilidad del 38,5% con una especificidad del 95,1%.

Se objetivó mayor capacidad del DAUt para predecir la PE precoz y la PE asociada al CIR, que para predecir la PE en general y el CIR aislado, sin disminuir la especificidad de la prueba.

5.2.5 Muerte fetal anteparto y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta

La prevalencia de **muerte fetal anteparto** en el conjunto de la población fue de 0,4%. Se objetivó una tasa de muerte fetal anteparto de 0,9% en el grupo Doppler patológico y del 0,4% en el grupo de Doppler normal; sin embargo, esta diferencia no fue significativa. Quizá, si la muestra fuese mayor, sí que se podría alcanzar la significación estadística, ya que la tasa de muerte fetal anteparto en el grupo Doppler patológico duplica la del Doppler normal.

*Allen*¹³¹ en su revisión sistemática de la literatura publicada recientemente, refiere que el DAUt patológico multiplica por 3 ó por 4 el riesgo de muerte fetal anteparto.

Por otro lado, *Smith*¹³² identificó al DAUt alterado como buen predictor de la muerte fetal anteparto en una edad gestacional precoz; no hallando asociación entre el aumento de la resistencia en las arterias uterinas y la muerte fetal próxima al término del embarazo. Esto está en consonancia con la existencia de una alteración placentaria severa asociada al estudio DAUt.

Otra entidad que ha sido recogida en la literatura es el **DPPNI** y su asociación con el DAUt alterado, debido a la posible relación con el defecto en la placentación. En este caso se halló una diferencia significativa, siendo superior la prevalencia en el grupo Doppler patológico (2,1%), que en el grupo Doppler normal (0,1%).

*Carbillon*¹³³ encontró una relación entre el aumento en la resistencia al flujo de sangre por las arterias uterinas en las semanas 20-22 y la PE, la HTA gestacional, el CIR, la muerte fetal anteparto y el DPPNI. *Papageorghiou*⁶⁵ demostró la asociación entre el aumento en los índices de impedancia y el subsecuente desarrollo de PE, CIR y muerte perinatal.

5.2.6 Otros resultados perinatales adversos

En relación a la edad gestacional en el momento del parto, el 87,4% de las pacientes a las que se les realizó el DAUt, finalizó la gestación más allá de la semana 38. Cuando analizamos la edad gestacional según el resultado de la prueba, se objetivó que hubo mayor tasa de parto pretérmino (antes de la semana 37) en el grupo de Doppler patológico con respecto al grupo Doppler normal. Así mismo, hubo un mayor porcentaje de partos por debajo de la semana 32 en el grupo Doppler patológico.

El DAUt patológico se asocia con insuficiencia uteroplacentaria, lo cual justifica la mayor prevalencia de prematuridad en la población afecta, no sólo por complicaciones maternas como la PE severa, también por el mayor riesgo de presentar un feto con CIR con alteración hemodinámica fetal que justifique el finalizar la gestación antes del término (semana 38).

Atendiendo al resultado del Test de Apgar en las pacientes con Doppler patológico, éste fue menor al minuto de vida que en las que tuvieron el Doppler normal. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al test de Apgar a los cinco minutos de vida, aunque en el grupo Doppler patológico la prevalencia de Apgar inferior a 3 fue más del doble que en el grupo Doppler normal. Probablemente, si aumentamos la muestra, se lograría la significación estadística. De forma similar, se objetivó un mayor porcentaje de pH arterial de cordón inferior a 7 en los recién nacidos de madres con Doppler alterado; sin embargo, la diferencia no alcanzó la significación estadística.

Hubo una tasa significativamente mayor de recién nacidos ingresados tras el parto en las mujeres con DAUt alterado con respecto a las que lo tuvieron normal, tanto atendiendo a los ingresos en general, como haciendo distinción entre los ingresos en hospitalización y en UCIN.

Se registraron tres muertes neonatales en el grupo Doppler normal y ninguna en el grupo Doppler patológico; probablemente debido al escaso número de casos, esta diferencia no fue significativa.

En resumen, al analizar los resultados de la gestación, en las mujeres con DAUt alterado se objetivó una prevalencia significativamente mayor de PE, CIR y DPPNI, test de Apgar al minuto inferior a 7 y una mayor tasa de ingresos de RN en hospitalización y en la UCIN, con respecto a las que tuvieron un DAUt normal.

Se halló que existe más prevalencia de PE y CIR en el grupo con control exhaustivo (Doppler patológico) que en el grupo con un control habitual del embarazo (Doppler normal), como era esperable.

Una vez diagnosticada la PE, el CIR o ambos, todas las pacientes continuaron con el mismo control de la gestación, basado en los protocolos vigentes en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del CHUIMI en el período del estudio, independientemente del grupo al que pertenecieran en un inicio, ya que todos los obstetras se ceñían a los mismos.

La isquemia placentaria no es el único factor necesario para que se desarrollen todas las formas de la PE. Existen unos factores maternos predisponentes que desempeñan un papel importante. De ahí el creciente interés en cuantificar y evaluar el riesgo individual de cada paciente determinado tanto por el grado de isquemia placentaria (mediante el estudio DAUt) como por la presencia de factores epidemiológicos independientes al DAUt (características basales, antecedentes personales y obstétricos). Mediante el cálculo del riesgo individual se pretende aumentar la sensibilidad de la prueba para predecir qué mujeres están en riesgo de desarrollar esta patología, así como discernir entre la PE tardía y la precoz, entre la forma leve y severa de la enfermedad. Poder definir el riesgo para

desarrollar los distintos tipos de PE permitirá establecer una correlación con el pronóstico materno y perinatal.

El hecho de realizar el DAUt a toda la población nos permitió identificar a las embarazadas con bajo riesgo para desarrollar resultados adversos relacionados con la deficiencia uteroplacentaria, como son la PE y, en menor medida, el CIR; definiéndola como aquéllas en las que la prueba fuese normal. Así, se limitó el control exhaustivo de la gestación a las mujeres con un DAUt patológico. Sin embargo, aunque se identificó a esta población de alto riesgo y de forma preventiva se actuó sobre ellas mediante un control exhaustivo con biometría y estudio hemodinámico fetal, así como con tomas seriadas de TA, no se consiguió mejorar los resultados maternos ni perinatales. Hubo más tasa de prematuridad, de recién nacidos con ingresos en hospitalización y en la UCIN en las pacientes con DAUt alterado, a pesar del control exhaustivo de la gestación.

Llevando un control habitual de la gestación hasta el diagnóstico de la PE y/o CIR y una vez establecida la patología, actuando en base a protocolos médicos bien establecidos, se consiguieron similares resultados perinatales.

Realizar un control exhaustivo con el afán de diagnosticar precozmente la enfermedad, no sólo no consiguió alterar los resultados, sino que generó múltiples visitas que inevitablemente conllevan a un aumento del gasto económico sanitario, además de inducir mayor nivel de ansiedad y temor en la paciente.

Con el control habitual de la gestación en nuestra población, en el que la paciente es valorada conjuntamente por el obstetra y la matrona, quizá sea suficiente para detectar la PE a tiempo de una posible intervención que pueda minimizar los resultados adversos maternos y perinatales. Hasta el momento, parece ser que el único factor pronóstico de la PE es la optimización de la actitud médica ante el diagnóstico de la enfermedad y en nuestra población, ésta fue la misma para todas las gestantes, independientemente del grupo en el que se encontrase.

Para incrementar la sensibilidad de la prueba, se debe aplicar a una población con una mayor prevalencia de PE, ya que para una sensibilidad y especificidad determinadas, el VPP se incrementa con el aumento de la prevalencia. Conociendo los factores de riesgo maternos asociados a la PE, se podría plantear limitar a esta población el estudio mediante DAUt como prueba de cribado. Y aún así, no queda claro que el control exhaustivo en esta población más definida, mejore los resultados ya que hasta la actualidad, no existe ningún tratamiento para este síndrome.

*Stampalija*⁶⁹ realizó una revisión de dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se compararon los resultados perinatales y maternos en una población de 4993 gestantes de bajo riesgo para patología hipertensiva. A un grupo se le realizó DAUt en el segundo trimestre de la gestación, y si éste era patológico continuaban con tratamiento profiláctico con aspirina a baja dosis. Al otro grupo no se le realizó el DAUt. Concluyó que en la población *a priori* de bajo riesgo, el cribado de PE mediante DAUt en el segundo trimestre no consiguió mejorar ninguno de los resultados perinatales ni maternos analizados; aun habiendo añadido como profilaxis la aspirina.

*Kienast*¹³⁴ recientemente publicó cómo combinando los marcadores bioquímicos (ratio sFlt-1/PIGF), los factores de riesgo basales de la paciente y el estudio DAUt en el segundo y tercer trimestre, conseguía aumentar la capacidad predictiva para PE y CIR, comparado con el empleo por separado de cada una de estas pruebas. El cribado combinado para la predicción de la PE consigue aumentar el área bajo la curva ROC, o lo que es lo mismo, la capacidad predictiva de la prueba. Así, definió un área bajo la curva para PE de 0.89 y para el CIR de 0,77.

*Conde-Agudelo*¹⁰³ en una revisión sistemática, seleccionó 87 estudios adecuados para la valoración de las pruebas de cribado para el diagnóstico precoz de la PE, incluyendo un total de 211.369 pacientes. De estos, 42 estudios analizaban el valor diagnóstico del estudio DAUt. Otros analizaban otros métodos de cribado como son la toma de TA y los marcadores bioquímicos. De forma esperada, el valor

de la prueba fue inferior en la población de bajo riesgo en relación a la de alto riesgo para padecer una PE. Incluso así, la prueba que mostró un mayor poder diagnóstico en la población de bajo riesgo fue el DAUt. En las gestantes de alto riesgo, el RR previo a la realización de la prueba era de 14,4 (IC 95%, 13,2-15,6) y tras la misma aumentaba hasta 32 (IC 95%, 21,2-44,7). El DAUt fue la prueba que ofreció más expectativas de futuro, en función de su valor diagnóstico y de su carácter poco invasivo. Aún así, hay que tener en cuenta que esta revisión incluyó estudios muy antiguos, en los que la metodología para valorar la onda de velocidad de flujo de las arterias uterinas, diferían de las actuales.

A pesar de que diversos meta-análisis^{117,135,136} confirman la capacidad predictiva del DAUt para la PE, otros autores como Yu⁶⁶, Myatt⁷⁰ y Stampalija⁶⁹ aún no recomiendan la realización de esta prueba de cribado para toda la población. Así, refieren que, a día de hoy, identificar una población de riesgo para padecer una enfermedad en la que aún no se ha aprobado ninguna herramienta ni profiláctica ni terapéutica (salvo la finalización de la gestación), la realización del DAUt es poco probable que mejore los resultados maternos y perinatales. Creando, por otro lado, un mayor gasto económico sanitario, además de un mayor estado de ansiedad materno.

*Stampalija*⁶⁹, en su revisión para la Cochrane, recomienda realizar el DAUt en una población seleccionada de embarazadas con alto riesgo para desarrollar una PE. En la población no seleccionada, concluye que no aporta ningún beneficio ni a la madre ni al feto.

El DAUt no sólo tiene valor en la predicción de las complicaciones asociadas a la insuficiencia uteroplacentaria (PE precoz y CIR precoz), sino que también se está empleando como herramienta pronóstica en los casos de CIR tardío, en el que la alteración del IP de las arterias uterinas es capaz de identificar a las pacientes que van a desarrollar un mal resultado perinatal. Así mismo, en los casos de EHE, la alteración del DAUt ayuda a identificar casos que se comportan como verdaderas PE. Parece ser una herramienta de mayor utilidad que la proteinuria y la HTA; ya que

al contrario que estas últimas, el DAUt aporta datos sobre la gravedad y el pronóstico de esta entidad.

Recientemente se han publicado estudios con aportaciones prometedoras en el cribado de la PE precoz. Dentro del cribado combinado, tanto en el primer trimestre como en el segundo trimestre de la gestación, el DAUt parece ser la prueba más prometedora, sobre todo en lo que respecta a su capacidad de predicción para la PE de inicio precoz, en consonancia con la etiopatogenia de este síndrome. El cribado combinado en el primer trimestre mediante DAUt y la identificación de factores de riesgo maternos, aumenta el valor predictivo de la prueba.

Más reciente aún es el cribado combinado que integra la identificación de factores de riesgo maternos, la determinación de biomarcadores angiogénicos y la valoración de los marcadores biofísicos (DAUt y toma de TA).

Así, *Poon*¹³⁷ concluye que mediante el cribado combinado en el primer trimestre con factores de riesgo maternos, el DAUt, la TA media de la paciente, la determinación de la PAPP-A y el PIGF, se puede identificar al 95% de las embarazadas que van a desarrollar una PE precoz para una tasa de falsos positivos del 10%.

*Crovetto*¹³⁸ en un estudio prospectivo con una cohorte de 9.462 mujeres en una población de bajo riesgo, realiza un cribado combinado para PE en el primer trimestre de la gestación mediante la asociación de características maternas, parámetros biofísicos y factores angiogénicos. La mejor capacidad de predicción para la PE precoz la obtuvo mediante la asociación de los factores de riesgo maternos, la TA media, el DAUt y la determinación de PIGF y sFlt-1, alcanzando una tasa de detección del 87,7% y 91,2% para una tasa de falsos positivos del 5% y 10%, respectivamente. Para la PE tardía se obtuvo una tasa de detección del 68,3% y 76,4% para una tasa de falsos positivos del 5% y 10%, respectivamente.

*Kenny*¹¹⁵, en un estudio para el cribado combinado de la PE en una población de nulíparas, mediante valoración de la historia clínica materna, la TA basal, los biomarcadores angiogénicos y el DAUt en el primer trimestre consiguió un área bajo la curva de 0,78 (IC 95%, 0,58-9,99), para la capacidad predictiva de la PE precoz.

Varios *meta-análisis* concluyen que la administración de ácido acetil salicílico (aspirina) a dosis de 100mg al día, iniciado antes de la semana 16 de gestación ó durante la misma, conseguía reducir a la mitad la prevalencia de PE. De ahí la importancia de un cribado precoz^{139,140,141}. Este tratamiento profiláctico parece ofrecer más ventajas en mujeres con alto riesgo para desarrollar una disfunción uteroplacentaria severa como es el caso de la PE precoz^{128,142,143,144}.

La identificación en el primer trimestre de la gestación, de una población de riesgo para desarrollar una PE, mediante el cribado combinado con la historia clínica, los biomarcadores y el DAUt, la hace subsidiaria de recibir el tratamiento profiláctico con aspirina a baja dosis de forma temprana, siendo esta la intervención que parece ser más prometedora hasta el momento¹²⁸.

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1. El estudio mediante Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 de gestación mostró mayor capacidad predictiva para la PE precoz y para la PE asociada al CIR, que para la PE en general y el CIR aislado.
2. Para el percentil 90 el IP medio fue de 1,42 y para el percentil 95, el IP fue de 1,65. Se consideró patológico un IP superior al percentil 90. La prevalencia de Doppler alterado fue del 10,5%.
3. Las embarazadas con DAUt alterado en la semana 20 tenían más factores de riesgo basales para desarrollar una Preeclampsia. De forma significativa, tenían un mayor IMC, eran más fumadoras, presentaban más patología crónica, mayor tasa de nuliparidad y mayor prevalencia de antecedentes de CIR, EHE y PE en gestaciones previas, que las que tuvieron el Doppler normal. No se halló relación con las distintas etnias ni con la edad materna.
4. Las mujeres con el DAUt alterado tuvieron peores resultados maternos y perinatales que las que tuvieron un Doppler normal. De forma significativa, en el grupo Doppler patológico hubo mayor tasa de cesáreas y de partos pretérminos, mayor prevalencia de PE, CIR y DPPNI. Los recién nacidos de madres con Doppler patológico tuvieron mayor tasa de puntuación en el test de Apgar al minuto de vida inferior a 7 y mayor número de ingresos en hospitalización y en la UCIN. Aunque no alcanzó la significación estadística, se observó mayor prevalencia de muerte fetal anteparto, Apgar a los cinco minutos inferior a 7 y pH arterial de cordón umbilical inferior a 7 en el grupo Doppler patológico.
5. La prevalencia de PE en la población estudiada fue de 2,6%. La prevalencia de PE fue significativamente mayor en las mujeres con Doppler alterado que en las mujeres con Doppler normal (9,2% versus 2,1%).

6. La prevalencia de PE precoz fue de 0,4%. Se objetivó mayor asociación del DAUt alterado con la PE precoz que con la PE tardía. Se halló una tendencia a tener más patología y factores de riesgo de base en las mujeres que cursaron con PE precoz que con PE tardía. Así mismo, hubo mayor prevalencia de resultados adversos maternos y perinatales en la forma precoz de la enfermedad, si bien sólo se alcanzó la significación estadística en la mayor tasa de cesáreas, Crecimiento Intrauterino Restringido y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinseta.

7. Realizar un control exhaustivo de la gestación a las embarazadas identificadas como “de riesgo” al tener el DAUt alterado en la semana 20, no consiguió disminuir la incidencia de la patología asociada al déficit uteroplacentario, ni mejorar los resultados maternos y perinatales.

BIBLIOGRAFÍA

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. 2005. Make Every Mother and Child Count. World Health Report, 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
2. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, et al. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol* 2013;nm170:1.
3. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu AM, Temmerman M, Alkerma L. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Jun;2(6):e323-33. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70227-X. Epub 2014 May 5.
4. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE). *BJOG* 2011. Saving Mothers`Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer 2006-08. The Eight Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom.
5. Cararach V, Bellart J, Comino R, Gratacós E, Iglesias M, Perales A, Reque JA. Estados hipertensivos del embarazo. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 1998.
6. Sibai BM. The classification, diagnosis and management fo the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women`s Cardiovascular Health*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.preghy.2014.02.001>.
7. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Hypertension Guideline Committee; Strategic Training Initiative in Research in the Reproductive Health Sciences (STIRRH) Scholars. Diagnosis, Evaluation and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(5):416-438.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy: Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists`Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.

9. Robbins CL, Dietz PM, Bombard J, Valderrama AL. Gestational hypertension: a neglected cardiovascular disease risk marker. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:336.e1.
10. Männistö T, Mendola P, Vääräsmäki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013; 127:681.
11. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
12. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66.
13. Protocolos asistenciales de Obstetricia. Trastornos hipertensivos del embarazo. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEG0). 2006. Disponible en: <http://www.sego.es>. (Último acceso: 2 Julio 2014).
14. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, World Health Organization, 2011. Disponible en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335/en/index.html. (Último acceso: 2 Julio 2014).
15. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* 2008;26: 295-302.
16. Verlohren S. Factores angiogénicos para el diagnóstico y pronóstico de la preeclampsia. Actualización en predicción y diagnóstico de la preeclampsia. Número monográfico sobre preeclampsia. Enero 2015;17-21.
17. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330:565.
18. Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn P, Dekker GA. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J Reprod Immunol*. 1999;45:81-88.
19. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl Med*. 2002;346:33-38.
20. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*. 1989;262:3143-3147.

21. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002;359:673-674.
22. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:1026-1035.
23. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women- 2011 update: a guideline from the American Heart Association. American Heart Association (published erratum appears in *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1663). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1404-23.
24. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. Clinical Expert Series. ACOG. Vol. 105, No. 2, February 2005.
25. Stone JH. HELLP syndrome: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998; 280:559.
26. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:311.
27. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1313-6.
28. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:264-8.
29. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100:369-77.
30. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertesion. National Institute of Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998;339:667-71.
31. Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:410-6.

32. Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic Factors in Diagnosis, Management, and Research in Preeclampsia. *Hypertension*. 2014 Feb; 63(2):198-202.
33. LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension* 2008;51:982-8.
34. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium. The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2011;123:2856-2869.
35. *Williams Obstetrics*, 24th Edition. 2014.
36. Herraiz Martínez MA, Martell-Claros, N, Bartha Rasero JL. Preeclampsia temprana y tardía: concepto, fisiopatología y epidemiología en nuestro medio. Número monográfico sobre preeclampsia. Enero 2015; 4-10.
37. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia? *Placenta* 2014;35 Suppl:S20-5.
38. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-on-set pre-eclampsia: a role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:373-82.
39. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365:785-99.
40. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:40-9.
41. Herraiz I, Dröge LA, Gómez-Montes E, Henrich W, Galindo A, Verlohren S. Characterization of the soluble fms-like tyrosine kinase-1 to placental growth factor ratio in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2014. Doi:10.1097 (en prensa).
42. Dekker GA, Makvits JW, Wallenburg HCCS. Prediction of pregnancy- induced hypertensive disorders by angiotensin II sensitivity and supine pressor test- *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:817-821.
43. Millar JGB, Campbell SK, Albano JDM, et al. Early prediction of preeclampsia by measurement of kalikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:421-426.

44. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 106:156.
45. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. 2008. Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. Clinical Guideline. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. London, United Kingdom: RCOG Press: 218-227.
46. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of Human Hypertension* (2010) 24, 104-110.
47. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012; DOI: 10.1159/000338470.
48. Roberge S, Nicolaides KH, Demers S, Villa P, Bujold E. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:491-9.
49. Plasencia W, Nicolaides KH. Prevención de la preeclampsia: utilidad y rendimiento de los modelos predictivos en el primer trimestre. Número monográfico sobre preeclampsia. Actualización en predicción y diagnóstico de la Preeclampsia. Enero 2015;11-16.
50. North RA, McCowan LME, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ* 2011;342:d1875.
51. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta* 2009;30 Suppl A:S32-7.
52. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.
53. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-4.
54. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:161 e1-e11.

55. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PIGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:58 e1-8.
56. Rana S, Hacker MR, Modest AM, et al. Circulating Angiogenic Factors and Risk of Adverse Maternal and Perinatal Outcomes in Twin Pregnancies With Suspected Preeclampsia. *Hypertension* 2012;Aug;60:451-8.
57. Thadhani R, Kisner T, Hagmann H, et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation* 2011;124:940-50.
58. Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33(1):8-15. doi: 10.1159/000341264. Epub 2012 Aug 16.
59. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn* 2011;31:66-74.
60. Stepan H, Herraiz I, Sclombach D, Verlohren S, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 241-246.
61. Schnettler W, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston S, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of pre-eclampsia. *BJOG* 2013;120:1224-32.
62. Gómez O, Figueras F, Fernández S et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:128-32.
63. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, et al. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(1):68, 2012.
64. American College of Obstetricians and Gynecologists. Fetal growth restriction. Practice Bulletin. No. 134, May 2013a.
65. Papageorghiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*.

- 2004 Jun;18(3):383-96.
66. Yu CK, Smith GC, Papageorghiou AT, et al. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:429.
67. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, et al. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 12:78.
68. Papageorghiou AT, Yu CK, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. Foundation Second Trimester Group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):441-9.
69. Stampalija T, Gyte G, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler Ultrasound for improving pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9): Issue 9. CD008363.
70. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. The utility of uterine artery Doppler velocimetry in prediction of preeclampsia in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2012;120 (4):815.
71. Cnossen JS, Morris RK, Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008;178(6):701-11.
72. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Utero-placental blood flow velocity waveforms as predictors of pregnancy-induced hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1987 Dec;26(4):335-41.
73. Jacobson SL, Inhof R, Manning N, Mannion V, et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in prediction of preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):110-4.
74. Zimmermann P, Eirio V, Koskinen J, Kujansuu E, Ranta T. Doppler assessment of the uterine and uteroplacental circulation in the second trimester in pregnancies at high risk for pre-eclampsia and/or intrauterine growth retardation: comparison and correlation between different Doppler parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997 May;9(5):330-8.

75. Bower S, Schuchter K, Campbell S. Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993 Nov;100(11):989-94.
76. Frusca T, Soregaroli M, Valcamonico A, Guandalini F, Danti L. Doppler velocimetry of the uterine arteries in nulliparous women. *Early Hum Dev.* 1997 Apr 25;48(1-2):177-85.
77. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks` gestation. *Obstet Gynecol* 2000;96:559-64.
78. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 mujeres. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500.
79. Martin AM, Bindra R, Curcio P, et al. Screening for pre-eclampsia and growth restriction by Uterine Artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Dec;18(6):583-6.
80. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Oct;193(4):1486-91.
81. Brunelli VB, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG.* 2015 Jun; 122(7):904-14. Epub 2015 Mar 11.
82. Kleinrouweler CE, Bossuyt PM, Thilaganathan B, et al. Value of adding second-trimester uterine artery Doppler to patient characteristics in identification of nulliparous women at increased risk for pre-eclampsia: an individual patient data meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(3):257.
83. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-749.
84. Zhong Y, Tuuli M, Odibo AO. First trimester assessment of placenta function and prediction of preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prent Diagn* 2010; 30:293.

85. Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. Combining biochemical and ultrasonographic markers in predicting preeclampsia: a systematic review. *Clin Chem*. 2010;56(3):361.
86. Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive Value of Maternal Angiogenic Factors in Second Trimester Pregnancies With Abnormal Uterine Perfusion. *Hypertension* 2007;49:818-24.
87. Crispi F, Llurba E, Dominguez C, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early-versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:303-9.
88. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:326 e1-13.
89. Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal med* 2009;22:1021-38.
90. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012; 119:1234.
91. Angeli F, Angeli E, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive disorders during pregnancy: clinical applicability of risk prediction models. *J Hypertens* 2011; 29:2320.
92. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg* 1953; 32:260-7.
93. Apgar V, Holaday DA, James LS, Weisbrot IM, Berrien C. Evaluation of the newborn infant-second report. *JAMA* 1958; 168:1985-8.
94. O. Gómez. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:802-808.

95. Hofstaetter C. Uterine artery color Doppler assisted velocimetry and perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996 Aug;75(7):612-9.
96. Figueras F, Meler E, Eraola A, Eizarch E, Coll O, Figueras J, Francis A, Gratacos E, Gardosi J. Customized birthweight standards for a Spanish population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod biol.* 2008 Jan;136(1):20-4. Epub 2007 Feb 6.
97. Arduini D, Rizzo G. Normal Values of Pulsatility Index from fetal vessels: a cross-sectional study on 1556 healthy fetuses. *J Perinatal Med.* 1990; 18(3):165-72.
98. Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994 Sep 1;4(5):381-90.
99. Campbell S, Díaz-Recassens J, Griffin DR, Cohen-Overbeck TE, Pearce JM, Wilson K, Tlague MJ. New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet* 1983 Mar 26; 1(8326Pt1): 675-7.
100. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides K. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstet Gynecol* 2001;98:369-373.
101. Aardema MW, Saro MC, Lander M, De Wolf BT, Oosterhof H, Aarnoudse JG. Second trimester Doppler ultrasound screening of the uterine arteries differentiates between subsequent normal and poor outcomes of hypertensive pregnancy: two different pathophysiological entities? *Clin Sci (Lond).* 2004 Apr;106(4):377-82.
102. Antsaklis A, Daskalakis G, Tzortzis E, Michalas S. The effect of gestational age and placental location on the prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler velocimetry in low-risk nulliparous women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 635-9.
103. Conde Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of screening test for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6): 1367-91.
104. Becker R, Vonk R, Vollet W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20-23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. *J Perinat Med* 2002; 30:388-394.

105. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Erterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95:24-29.
106. Frusca T, Soregaroli M, Zanelli S, Danti L, Guadalini F, Valcemonico A. Role of uterine artery Doppler investigation in pregnant women with hypertension. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:47-50.
107. Cudnasson HM, Dubiel M, Gudmundsson S. Preeclampsia-abnormal uterine artery Doppler is related to recurrence of symptoms during the next pregnancy. *J Perinat Med* 2004; 32(5): 400-3.
108. Pirhonen J, Bergersen TK, Abdlenoor M, Dubiel M, Gudmundsson S. Effect of maternal age on uterine flow impedance. *J Clin Ultrasound*. 2005 Jan;33(1):14-7.
109. Anderson NH, McCowan LF, Fyfe EM, Chan EH, Taylor RS et al. *BJOG* 2012 Apr; 119(5):589-95.
110. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev*. 2004 Oct;80(1):31-42.
111. Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. RCOG Press: London, United Kingdom, 2008.
112. Li N, Ghosh G, Gudmundsson S. Uterine artery Doppler in high-risk pregnancies at 23-24 gestational weeks is of value in predicting adverse outcome of pregnancy and selecting cases for more intense surveillance. *Acta Obstet Gynecol Scan*. 2014 Dec;93(12):1276-81.
113. Gupta LM, Gaston L, Chauhan SP. Detection of fetal growth restriction with preterm severe preeclampsia: experience at two tertiary centers. *Am J Perinatol* 2008;25:247-9.
114. Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olssen J. Risk of early or severe preeclampsia related to preexisting conditions. *Int J Epidemiol* 2007;36:412-9.

115. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, et al. Early Pregnancy Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women, Combining Clinical Risk and Biomarkers. The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) International Cohort Study.
116. North RA, Mc Cowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, et al. *BMJ* 2011 Apr 7; 342:21875.
117. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178(6):701-11.
118. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorder in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003;22:203-12.
119. Redman C, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1-4.
120. Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, Diedrich D, Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* 2014 Sep;42(5):617-27.
121. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks` gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):191-8.
122. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:514e1-9.
123. Madazli R, Yuksel MA, Imamoglu M, Tuten A, Oncul M, Aydin B, Demirayak G. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jul;290(1):53-7.
124. Schiff E, Friedman SA, Sibai BM. Conservative management of severe preeclampsia remote from term. *Obstet Gynecol* 1994;84:626-30.
125. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal Mortality From Preeclampsia/Eclampsia. *Semin Perinatol.* 2012 Feb;36(1):56-9.
126. Santamaría R, Verdú J, Martín C, García G. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Menarini SA (ed). Badalona, 1998;67.
127. Kurdi W, Campbell S, Aquilina J, England P, Harrington K. The role of color Doppler imaging of the uterine arteries at 20 weeks` gestation in stratifying

- antenatal care. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:339-345.
128. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, Garía-Burguillo A, López EA, Galindo A. Angiogenesis-Related Biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the Prediction and Diagnosis of Placental Dysfunction: An Approach for Clinical Integration. *Int J Mol Sci.* 2015,16,19009-19026; doi:10.3390/ijms160819009.
129. Shih T, Peneva D, Xu X, Sutton A, Triche E, Ehrenkranz RA, Paidas M, Stevens W. The Rising Burden of Preeclampsia in the United States Impacts both Maternal and Child Health. *Am J Perinatol.* 2015 Oct 19.
130. Moran MC, Mulcahy C, Zombori G, Ryan J. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod biol.* 2015 Aug 7;195:12-17.
131. Allen RE, Morlando M, Thilaganathan B, Zamora J, Khan KS, Thangaratinam S, Bhide A. Predictive accuracy of second trimester uterine artery Doppler indices for stillbirth: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 May 29. Doi: 0.1002/uog.14914.
132. Smith GC, Yu CK, Papageorghiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Maternal uterine artery Doppler flow velocimetry and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2007 Jan;109(1):144-51.
133. Carbillon L, Uzan M, Largilliere C, Perrot N, Tigaizin A, Paries J, Pharizien I, Uzan S. Prospective evaluation of uterine artery flow velocity waveforms at 12-14 and 22-24 weeks of gestation in relation to pregnancy outcome and birth weight. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:381-384.
134. Kienast C, Moya W, Rodríguez O, Jijón A, Geipel A. Predictive value of angiogenic factors, clinical risk factors and uterine artery Doppler for pre-eclampsia and fetal growth restriction in second and third trimester pregnancies in an Ecuadorian population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015 Feb 24:1-7.
135. Kleinrouweler CE, Mol BW. Clinical prediction models for pre-eclampsia: time to take the next step. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Sep;44(3):249-51.
136. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, Khan KS, Aquilina J, Thangaratinam S. First-trimester uterine artery Doppler and

- adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 May; 43(5):500-7.
137. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014: 297397.
138. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodríguez-Sureda V, Domínguez C, Llurba E, Gratacós E. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015 Feb;35(2):183-91.
139. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2010;115(2):402-414.
140. Roberge S, Giguère Y, Villa P, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology.* 2012;29(7):551-556.
141. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2012;31(3):141-146.
142. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, van Dorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. *N Eng J Med.* 1998, 338,701-705.
143. Clasp (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 1994, 343, 619-629.
144. Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks`gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003, 22, 233-239.

ANEXOS

VIII. ANEXOS

ANEXO I. Fragmento del proyecto del estudio multicéntrico donde queda reflejado la inclusión del CHUIMI.

EFFECTIVIDAD DE LA INCORPORACIÓN DEL DOPPLER DE LAS ARTERIAS UTERINAS A LA ECOGRAFIA DE RUTINA DE LAS 20 SEMANAS EN EL CONTROL DE LA GESTACIÓN Y EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES MATERNO-FETALES EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

1. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de preeclampsia (PE) sigue constituyendo una de las causas principales de mortalidad y morbilidad grave materna y fetal, además, suele asociarse a retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), otra de las grandes causas de morbilidad y secuelas neurológicas neonatales en los países desarrollados.

En España se estima una incidencia de preeclampsia del 1%, lo que significa cada año 4000 casos nuevos.

Nuestro grupo ha finalizado recientemente un amplio estudio multicéntrico realizado sobre población española (Cataluña y Baleares) que ha incluido a 6300 gestantes. Los resultados de dicho estudio demostraron que el cribado de las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria es posible mediante la aplicación en una etapa del Doppler de las arterias uterinas (DUt) en el momento de la ecografía morfológica de rutina a las 20 semanas, con una sensibilidad de hasta el 78.3% para PE y/o RCIU y de hasta el 50% en el caso de preeclampsia aislada.

Hasta el momento, la única forma de curar la enfermedad es mediante la finalización del embarazo. Pero cabe pensar que la capacidad de detectar precozmente a las pacientes de riesgo permitiría mejorar los resultados perinatales al reducir los casos de diagnóstico tardío, ahora todavía una mayoría, con pacientes y sobre todo fetos en fases de deterioro importantes. Una medida tan sencilla como el seguimiento exhaustivo del embarazo de aquellas pacientes con Doppler alterado en el segundo trimestre podría permitir un manejo adecuado de los casos y la maduración fetal con corticoides, lo que posiblemente mejoraría el pronóstico materno y fetal.

Hasta el momento, no existen estudios en la literatura que evalúen de forma aleatorizada si este control más exhaustivo de las pacientes con DUT patológico realmente es útil en términos de morbi-mortalidad materna y fetal.

El proyecto actual pretende responder a preguntas relevantes: ¿puede el DUT identificar un subgrupo de pacientes con alto riesgo de padecer preeclampsia y/o RCIU en el que la aplicación de un programa de control exhaustivo de la gestación permita el diagnóstico precoz de la enfermedad? Y, sobretodo, ¿puede este programa reducir las complicaciones maternas y aumentar la supervivencia neonatal? Es decir, ¿podemos justificar la identificación precoz de estas pacientes porque disponemos de una manera eficaz de evitar complicaciones maternas y secuelas neonatales?

2. HIPÓTESIS

El control exhaustivo del embarazo en mujeres seleccionadas mediante el Doppler de las arterias uterinas puede servir para disminuir las complicaciones maternas y fetales derivadas de la preeclampsia y el retraso de crecimiento intruterino.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Evaluar el impacto de la incorporación de un programa de seguimiento exhaustivo a las gestantes con Doppler de arterias uterinas anormal a las 20 semanas en la morbi-mortalidad materna y fetal.

3.2. Objetivos secundarios

1. Determinar las complicaciones maternas secundarias al desarrollo de preeclampsia y/o RCIU en los diferentes grupos de estudio establecidos:
 - Uterinas anormales a las 20s con control exhaustivo de la gestación.
 - Uterinas normales a las 20s con control habitual de la gestación
 - Uterinas desconocidas a las 20 s con control habitual de la gestación.
2. Determinar los resultados perinatales en los diferentes grupos de estudio establecidos:

- Uterinas anormales a las 20s con control exhaustivo de la gestación.
- Uterinas normales a las 20s con control habitual de la gestación
- Uterinas desconocidas a las 20 s con control habitual de la gestación

3. Determinar el coste-beneficio de la incorporación de un programa de control exhaustivo del embarazo a partir del Doppler de las arterias uterinas en la población española.

4. Determinar el valor de realizar el Doppler de las arterias uterinas de forma rutinaria en el embarazo gemelar.

5. Determinar el grado de ansiedad materna debido a la incorporación de un programa de control exhaustivo del embarazo. Para lo cual se estudiará el nivel de ansiedad en los siguientes grupos:

- Control exhaustivo del embarazo por Doppler de uterinas anormales y resultado perinatal adverso.

- Control exhaustivo del embarazo por Doppler de uterinas anormal y buen resultado perinatal.

- Control habitual del embarazo por Dut normal y resultado perinatal adverso.

- Control habitual del embarazo por Dut normal y buen resultado perinatal.

6. Evaluar el papel del Doppler de las arterias uterinas en el diagnóstico y manejo de fetos PEG. Se estudiarán los siguientes grupos:

- PEG con Dut desconocido: control bisemanal hasta la semana 37. Control semanal de la 37 a la 40. Finalización a las 40 semanas.

- PEG con Dut normal: control bisemanal hasta semana 37. Control semanal a partir de la 37. Finalización espontánea o inducción según protocolo por gestación cronológicamente prolongada.

- PEG con Dut anormal: control semanal hasta 37 s. Finalización electiva a las 37 semanas.

7. Determinar el valor de la realización del Doppler de las arterias uterinas en la población de alto riesgo de forma rutinaria, para lo cual se estudiarán los siguientes grupos:

- Gestación de alto riesgo con Doppler de arterias uterina normal.
- Gestación de alto riesgo con Doppler de arterias uterina anormal.
- Gestación de alto riesgo con Doppler de arterias uterina desconocido.

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de estudio

Se realizará un estudio experimental prospectivo mediante un programa colaborativo entre varios centros de España: Hospital Vall d'Hebron (Barcelona), Hospital Materno-Infantil de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria), Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia), Hospital Son Llatzer (Mallorca), Hospital Naval (Cartagena) y Hospital de Terrassa (Terrassa).

4.2. Sujetos a estudio:

Criterios de inclusión:

Gestante que acuda a la realización de la ecografía morfológica de las 20 semanas.

Criterios de exclusión:

Denegación de consentimiento informado.

ILE

Todas las gestantes participantes se reclutarán en los distintos centros en el momento de realizar la ecografía de 20 semanas. En caso de que acepten formar parte del estudio mediante la firma del consentimiento informado preparado a tal efecto, se aleatorizarán para realizar o no realizar el Doppler de las arterias uterinas.

ANEXO II. CONSENTIMIENTO COMITÉ DE ÉTICA PARA EL ESTUDIO MULTICÉNTRICO



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. 93 489 41 87
Fax 93 489 41 02
institut@cerca@ir.vhebron.net
www.ir.vhebron.net

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON DE BARCELONA

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, en el cual se integra la Comisión de Investigación, reunido en sesión extraordinaria con fecha 21 de marzo del 2006 una vez analizado el proyecto de investigación titulado *"Eficacia de la medición doppler del flujo de las arterias uterinas a las 11-14 semanas para la predicción de preeclampsia/RCIU y la prevención de complicaciones materno-fetales en la población española"*, con número de expediente, PI061312 presentado por el *Dr/Dra. Lluís Cabero Roura*, del Grupo de Investigación en *Obstetricia y ginecología* de nuestro centro, lo informa favorablemente, quedando constancia de ello en el acta número 30 de la citada fecha.



Vall d'Hebron
Hospital
Comité Ético
d'Investigació Clínica

El Secretario
Dr. L. Armadans

ANEXO III. Inclusión como investigadores colaboradores en la beca FIS

Barcelona, 28 de Octubre de 2008

A la atención del Dr. Joaquín Arenas
Subdirector General de Evaluación y Fomento de la Investigación
Sinesio Delgado 6,
28029 Madrid

Apreciado Dr. Arenas,

Por la presente carta queremos hacer constar que desde Enero 2007 el grupo de investigación del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Canarias (Las Palmas de Gran Canaria) se ha incorporado como centro colaborador al estudio multicéntrico FIS 06/1213 dotado con 112.690 €:

“Eficacia de la medición Doppler del flujo de las arterias uterinas a las 11-14 semanas para la predicción de preeclampsia/retraso de crecimiento y la prevención de complicaciones materno-fetales en la población española”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Cabero Roura, Lluís

Dicho centro ha participado mediante la inclusión 10.000 pacientes a las 18-22 semanas de gestación y posteriormente realizando el control exhaustivo a las pacientes con Doppler de las arterias uterinas anormal (aproximadamente 500 pacientes).

Dada la importante aportación realizado por dicho grupo, solicitamos al Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto Carlos III, que los siguientes investigadores:

Dra. Leonor Valle Morales
Prof. D. José Ángel García Hernández
Dra. Tatiana Figueras Falcón
Dra. Cristina Pérez Matos

Sean incorporados oficialmente como investigadores colaboradores en el proyecto FIS 06/1213,

Firmado,

Prof. D. José Ángel García Hernández
Jefe de Servicio de Obstetricia y
Ginecología del Hospital Universitario
Materno-Infantil de Canarias. Las
Palmas de Gran Canaria.
Cátedra de Obstetricia y Ginecología.
Departamento de Ciencias Médicas y
Quirúrgicas. Universidad de Las Palmas
de Gran Canaria.

Dr. Feliu
Institut de Recerca
Director de la Fundació Vall d'Hebron
Hospital Universitari Vall d'Hebron

Dra. Leonor Valle Morales
Jefe de Sección del Servicio de
Obstetricia y Ginecología del Hospital
Universitario Materno-Infantil de
Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.
Profesor Asociado a Ciencias de la
Salud. Departamento de Ciencias
Médicas y Quirúrgicas. Universidad de
Las Palmas de Gran Canaria.

Prof. Lluís Cabero Roura
Investigador Principal
Jefe de Servicio de Obstetricia
Cátedra de Obstetricia de la
Universidad Autónoma de Barcelona
Hospital Universitario Vall d'Hebrón

Dra. Tatiana Figueras Falcón
Facultativo Especialista de Área del
Servicio de Obstetricia y Ginecología
del Hospital Universitario Materno-
Infantil de Canarias. Las Palmas de
Gran Canaria.

Dra. Cristina Pérez Matos
Facultativo Especialista de Área del
Servicio de Obstetricia y Ginecología
del Hospital Universitario Materno-
Infantil de Canarias. Las Palmas de
Gran Canaria.

Sean incorporados oficialmente como investigadores colaboradores en el
proyecto FIS 06/1213,

ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PACIENTE

“UTILIDAD DE LA INCORPORACIÓN DEL DOPPLER DE LAS UTERINAS EN LA ECOGRAFÍA DE RUTINA DE LAS 20 SEMANAS”.

Estudios realizados en nuestro centro y en otros países muestran que se puede medir el flujo de sangre que llega a la placenta mediante la realización del Doppler de las arterias uterinas.

Estos estudios indican que esta medida puede ayudar a predecir la posibilidad de que la mujer embarazada desarrolle problemas relacionados con la tensión arterial y el crecimiento de su bebé. Sin embargo, esta prueba no se realiza de forma habitual, ya que no se ha demostrado su utilidad en mujeres sin problemas médicos.

Actualmente estamos realizando un estudio en nuestro centro en colaboración con otros hospitales, para valorar si la incorporación de esta prueba es útil en el control del embarazo en nuestra población.

Si nos da su consentimiento para participar en este estudio, se le asignaría al azar el que se le haga o no esta prueba durante la ecografía de rutina.

Esta prueba solo representa para usted 2 minutos más de exploración, se realiza por vía abdominal como la ecografía normal y no supone ningún riesgo para usted o para su bebé.

Por nuestra parte, con los datos que obtengamos de su embarazo y del de todas las mujeres que participen, podremos analizar si es necesario hacer esta prueba a todas las embarazadas.

Sus datos serán utilizados siempre de forma anónima y absolutamente confidencial, de forma que únicamente miembros autorizados dispondrán de acceso a la información obtenida.

Yo

Con DNI N°:

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre los posibles beneficios e inconvenientes de participar en el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He sido informado por

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria y que puedo retirarme de él en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Las Palmas a

Fdo. LA PACIENTE

Fdo. EL MÉDICO

REVOCACIÓN:

Yo

Con DNI

NO ACEPTO las condiciones de participación en este estudio, por lo que no se me realizará dicha prueba

Las Palmas a

Fdo. LA PACIENTE

Fdo. EL MÉDICO

