

**República Dominicana**  
**UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA**  
**UNIBE**



**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**Escuela de Medicina**

**Trabajo Profesional Final para optar por el título Especialista en Medicina**  
**Materno Fetal**

**Efectividad del algoritmo de tamizaje de preeclampsia de la Fundación de**  
**Medicina Fetal y su aplicación en República Dominicana**

**Realizado por:**

**Dra. Eugenia D. Rodríguez Pérez**

**Matricula: 07-0066**

**Asesorado por:**

**Dra. Violeta González Pantaleón, asesor metodológico**

**Dr. Agustín Díaz Rodríguez, asesor clínico**

“Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de los sustentantes de la misma”.

Santo Domingo, Distrito Nacional

Julio 2023

## Table of Contents

<b>Resumen.....</b>	<b>6</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>7</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>8</b>
<b>Capítulo I: El problema.....</b>	<b>10</b>
1.1 Planteamiento del problema .....	10
1.2 Preguntas de Investigación.....	12
1.3 Objetivos .....	13
1.3.1 General .....	13
1.3.2 Específicos .....	13
1.4 Justificación .....	14
1.5 Limitaciones .....	16
<b>Capítulo II: Marco Teórico.....</b>	<b>18</b>
2.1 Antecedentes y revisión de la literatura.....	18
2.2 Marco Conceptual .....	21
2.2.1 Definición y Criterio Diagnóstico. ....	21
2.2.2 Incidencia.....	25
2.2.3 Factores De Riesgo.....	25
2.2.4 Patogénesis .....	29
2.2.5 Tamizaje y Reducción de Riesgos.....	37
2.2.6 Presentación Clínica .....	38
2.2.7 Evaluación del paciente .....	41
2.2.8 Espectro de la enfermedad .....	44
2.2.9 Diagnóstico Diferencial .....	47
2.2.10 Curso De La Enfermedad.....	48
2.3 Contextualización .....	50
2.4 Aspectos Sociales .....	52
<b>Capítulo III: Diseño Metodológico .....</b>	<b>55</b>
3.1 Tipo De Estudio .....	55
3.2 Variables.....	55
• Período del embarazo .....	55
• Tipo de embarazo .....	55
3.2.1 Operacionalización De Las Variables.....	55
3.3 Métodos y técnicas de la investigación .....	58
3.4 Instrumento de recolección de datos .....	58
3.5 Población y Muestra:.....	58
3.5.1. Criterios de Inclusión.....	59
3.5.2. Criterios de Exclusion .....	59
3.6 Procesamiento estadístico de datos .....	59
3.7 Consideraciones Éticas .....	60
<b>Capítulo IV: Resultados .....</b>	<b>62</b>

<b>Capítulo V: Discusión .....</b>	<b>70</b>
<b>Capítulo VI: Recomendaciones .....</b>	<b>74</b>
<b>Referencias .....</b>	<b>75</b>
<b>Apendices.....</b>	<b>85</b>
<b>Instrumento de recolección de datos .....</b>	<b>85</b>
<b>Aprobación comité de etica UNIBE .....</b>	<b>88</b>

## **Agradecimientos**

*Agradezco infinitamente a Dios, por darme guía y fuerzas en esta etapa crucial.*

*A mi familia, y especialmente a mi esposo por su apoyo y confianza  
incondicional.*

*Al Doctor Raúl Sánchez Jiménez, al Doctor Agustín Díaz y demás profesores de  
la unidad de Medicina Materno Fetal quienes siempre me dieron palabras de  
aliento y orientación.*

*A la Doctora Violeta González, por su empeño, disposición y dedicación para  
que este trabajo final sea excelente.*

## **Dedicatoria**

*A mis padres y a mis hermanos por todo su amor, por ser el pilar fundamental en todo lo que soy; Destacando a mi madre por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.*

*A mi esposo, quien me sostiene de la mano en buenos y malos tiempos con cálidas palabras de aliento y amor.*

*A mi suegra por siempre estar dispuesta a renunciar a su tiempo para dármele.*

*A mi hija, quien me motiva a ser una mejor persona cada día.*

*Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.*

## Resumen

**Introducción:** Los trastornos hipertensivos son la segunda causa más común de muerte materna en países desarrollados y la principal causa en América Latina y el Caribe, donde estos trastornos causaron más de una cuarta parte de las muertes maternas. Un desafío importante en la obstetricia moderna es la identificación temprana de embarazos con alto riesgo de PE de inicio temprano y tomar las medidas necesarias para reducir la prevalencia de la enfermedad.

**Material y Métodos:** El presente trabajo de investigación fue de diseño observacional, descriptivo y de corte transversal. Se calculó el riesgo de preeclampsia a cada paciente incluida en el estudio con el programa informático que usa la Fundación de Medicina Fetal (FMF.) El Universo estuvo conformado por 1,114 pacientes atendidas y que culminaron su embarazo en el Hospital General Plaza de la Salud, la población fue de 441 a las cuales se les hizo un estudio en la unidad de medicina materno fetal y la muestra estuvo conformada por 157 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

**Resultados:** La sensibilidad en el cálculo antes de las 36 semanas fue de un 94 %. La sensibilidad del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es del 54 % cuando estas están alteradas y la especificidad es del 91 %. Las pacientes que no usaron aspirina y tenían un alto riesgo antes de la semana 36 el 73 % desarrollo preeclampsia. La pacientes con preeclampsia tuvieron un riesgo 27 veces más de tener un recién nacido con un peso bajo o muy bajo al nacer.

**Conclusión:** El tamizaje de preeclampsia utilizando el algoritmo de la FMF tanto en el primer trimestre o en el segundo trimestre constituyen métodos útiles en nuestro medio para la identificación de la preclamsia precoz y tardía.

**Palabras claves:** Preeclampsia, Arterias uterinas, Tamizaje

## **Abstract**

**Introduction:** Hypertensive disorders are the second most common cause of maternal death in developed countries and the main cause in Latin America and the Caribbean, these disorders caused more than a quarter of maternal deaths. A major challenge in modern obstetrics is the early identification of pregnancies at high risk of early-onset PE and taking the necessary steps to reduce the prevalence of the disease.

**Material and Methods:** This research have an observational, descriptive and cross-sectional design. The risk of preeclampsia was calculated for each patient included in the study with the Fetal Medicine Foundation (FMF)'s calculator. The Universe was form by 1,114 patients treated and who completed their pregnancy at the Hospital General Plaza de la Salud. The population was form by 441 patients who underwent a study in the maternal-fetal medicine unit and the sample consisted of 157 patients who met the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** The sensitivity for the risk calculation of preeclampsia before 36 weeks was 94%. The sensitivity of the average pulsatility index of the uterine arteries when it is pathologic is 54% and the specificity is 91%. 73% of Patients who did not use aspirin and were at high risk before week 36, developed preeclampsia. Patients with preeclampsia had a 27-fold increased risk of having a newborn with a low or very low birth weight.

**Conclusion:** Preeclampsia screening using the FMF algorithm both in the first trimester and in the second trimester are useful methods in our environment for the detection of early and late preeclampsia.

**Key words:** Preeclampsia, Uterine arteries, Screening

## Introducción

Los trastornos hipertensivos son la segunda causa más común de muerte materna en países desarrollados y la principal causa en América Latina y el Caribe, donde estos trastornos causaron más de una cuarta parte de las muertes maternas<sup>1</sup>. De las 585,000 muertes maternas por año, la preeclampsia/eclampsia probablemente representa al menos 50,000 muertes maternas en todo el mundo<sup>2</sup>

Un desafío importante en la obstetricia moderna es la identificación temprana de embarazos con alto riesgo de PE de inicio temprano y tomar las medidas necesarias para reducir la prevalencia de la enfermedad.

A pesar de la importancia obvia desde una perspectiva de salud pública, la causa de la preeclampsia sigue siendo desconocida, por lo que la capacidad de predecir las mujeres que probablemente desarrollarán preeclampsia antes del inicio de la enfermedad es, sin duda, un objetivo importante.<sup>3</sup> Esto no solo identificaría a las mujeres que requieren una vigilancia prenatal más estrecha, sino que también ayudaría a seleccionar a las que tienen más probabilidades de beneficiarse de cualquier medida terapéutica.

Este estudio se realizó con la finalidad de determinar la eficacia del calculo de riesgo de preeclampsia por medio un algoritmo ya establecido y que ha sido aplicado en otras poblaciones, creado por la Fundación de Medicina Fetal (FMF, por sus siglas en ingles), en el Hospital General Plaza de la Salud (HGPS). Julio 2022- diciembre 2022.

## **CAPITULO I: EL PROBLEMA**

# Capítulo I: El problema

## 1.1 Planteamiento del problema

Según la Organización Mundial de la Salud el parto prematuro (PP), se define como el nacimiento de un feto entre las 22 y las 36.6 semanas de gestación<sup>4</sup>. En los Estados Unidos, la preeclampsia, es la causa del 15 por ciento (alrededor de 3 de cada 20) de los nacimientos prematuros, afectando del 2 al 8 por ciento de los embarazos en todo el mundo (2 a 8 de cada 100).

La preeclampsia puede ser devastadora y potencialmente mortal. En general, del 10% al 15% de las muertes maternas directas están asociadas con preeclampsia y eclampsia<sup>5</sup>, es decir, que no solo aumentan las cifras de prematuridad y muerte neonatal, sino que aumenta la incidencia de muerte materna.

La mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia y la eclampsia se pueden evitar prestando atención oportuna y eficaz a las mujeres que tienen estas complicaciones, así como también disminuyendo la incidencia de la patología en sí. La optimización de la atención de la salud para prevenir y tratar a las mujeres con trastornos hipertensivos representa un paso necesario para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo del Milenio.

El país no cuenta con protocolos para prevenir la preeclampsia, pero tampoco con datos y/o estudios que permitan probar si el tamizaje (cálculo de riesgo) de preeclampsia basado en el tipo de embarazo, las características físicas de la paciente, los antecedentes personales, familiares, la medición de la presión arterial media y la medición de las arterias uterinas por sonografía doppler de manera rutinaria; pudiera impactar de manera significativa en la reducción de la incidencia de preeclampsia y por tanto en la incidencia de parto pretérmino, muerte neonatal y muerte materna en nuestra población, según el algoritmo de la Fundación de Medicina Fetal (FMF, por sus siglas en inglés) esto con el objetivo de tomar acciones específicas aplicables por todos los ginecólogos obstetras, como la administración de aspirina, a aquellas mujeres consideradas de alto

riesgo (riesgo de presentar preeclampsia antes de las 37 semanas mayor de 1 por cada 100 mujeres) para disminuir el impacto negativo de esta patología.

En la actualidad, las pautas nacionales para la vigilancia fetal en embarazos con preeclampsia son inconsistentes, debido a la falta de evidencia que detalle las modalidades de evaluación más apropiadas, así como el momento y la frecuencia en que se deben realizar las evaluaciones, por otro lado, el manejo actual del feto en la preeclampsia radica en el parto oportuno y en la prevención de los efectos adversos de la prematuridad.

## **1.2 Preguntas de Investigación.**

¿Cuáles son las características demográficas de las pacientes incluidas en el estudio?

¿Cuál es la importancia de realizar el tamizaje de predicción de preeclampsia de las 11-13<sup>6</sup> semanas?

¿Cuál es la importancia de realizar el tamizaje de predicción de preeclampsia de las 18 a 24 semanas?

¿Qué utilidad tiene el uso de las arterias uterinas en el tamizaje de preeclampsia en las pacientes incluidas en el estudio?

¿Qué resultados perinatales se obtuvieron en las pacientes incluidas en el estudio?

### 1.3 Objetivos

#### 1.3.1 General

Determinar la efectividad del algoritmo de tamizaje de preeclampsia de la Fetal Medicine Foundation (FMF) en el Hospital General Plaza de la Salud (HGPS), Republica Dominicana de julio 2022- diciembre 2022.

#### 1.3.2 Específicos

Describir las características demográficas de las pacientes que se les realizó tamizaje de preeclampsia

Estimar la sensibilidad y especificidad del doppler de las arterias uterinas en el tamizaje de preeclampsia.

Identificar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del algoritmo de tamizaje de preeclampsia en el programa de la Fetal Medicine Foundation.

Conocer la relación entre el uso de la aspirina y las pacientes identificadas con alto riesgo para preeclampsia.

Determinar los resultados perinatales de las pacientes que se les realizó tamizaje de preeclampsia en el periodo del estudio

## 1.4 Justificación

La preeclampsia es un trastorno grave del embarazo que puede poner en peligro la salud y la vida de la madre como del feto<sup>6</sup>. Es importante detectar tempranamente el riesgo de preeclampsia para poder recomendar medidas de profilaxis y/o brindar un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones graves.

El tamizaje de la preeclampsia es un proceso que permite detectar el trastorno en una etapa precoz. Esto se logra mediante la realización de pruebas clínicas, bioquímicas y sonografía, El tamizaje de la preeclampsia es esencial para evitar un incremento de la morbilidad materna como neonatal<sup>7</sup>.

Además, el tamizaje de la preeclampsia también es importante desde un punto de vista económico. El costo de la atención médica para las madres y los bebés que sufren de complicaciones graves de la preeclampsia puede ser muy elevado, y estimar desde temprano que pacientes tienen más riesgo de complicarse puede ayudar a reducir estos costos al permitir un tratamiento temprano y efectivo y reducir de esta forma los altos costos para el estado y las familias<sup>8</sup>.

Algunos pacientes inician un embarazo con ciertas comorbilidades como trastorno hipertensivo en embarazo anterior, Enfermedad renal crónica, Enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípidos, Diabetes tipo 1 y 2, Hipertensión crónica, Trombofilias (congénitas y adquiridas) para esas pacientes existen protocolos de atención y además representan una menor proporción de los casos de preeclampsia que aumentan la mortalidad materna y neonatal. La mayoría de los casos ocurren en mujeres nulíparas sin complicaciones médicas y de bajo riesgo<sup>9</sup>. Debido a la falta de profilaxis comprobada para la preeclampsia, es deseable la predicción del riesgo para así aquellas pacientes que presenten un riesgo

elevado, puedan ser colocadas bajo un régimen de observación más intenso<sup>10</sup>.

En resumen, conocer la efectividad de un algoritmo que permita el tamizaje de la preeclampsia es un proceso importante, para prevenir complicaciones graves y mejorar la salud de la madre y el feto. Además, también tiene un impacto positivo en el sistema de atención médica y la economía en general. Por estas razones, se justifica la realización de esta tesis.

Consideramos que con esta investigación se obtendrán los siguientes beneficios:

- Incrementar el conocimiento sobre el uso del algoritmo para tamizaje la preeclampsia.
- Servirá de base para la justificación o no del tamizaje universal de preeclampsia entre las 20 a 24 semanas, pudiendo impactar de manera positiva en la reducción del parto pretérmino, y de la morbilidad materna y neonatal tal como establecen las guías internacionales.
- Demostrar que el uso de este algoritmo es una ayuda en la prevención y en el diagnóstico y manejo clínico de las pacientes que se ingresan en la institución con trastornos hipertensivos graves del embarazo
- Aportar experiencias locales en el manejo, prevención y profilaxis de la preeclampsia con la finalidad de que sirva como punto de partida para establecer un protocolo hospitalario sobre la base de medicina basada en evidencias.

Esta investigación por su parte pretende beneficiar a las pacientes y sus hijos, ya que en otros estudios está demostrado que la detección precoz de la preeclampsia tiene un impacto en la reducción de los partos prematuros este y por consiguiente en la morbilidad materna y neonatal. Además, la identificación a tiempo y el uso de medidas profilácticas para la preeclampsia les ahorraría a los hospitales y al sistema de salud en general sumas millonarias de recursos destinados a los tratamientos y cuidados que derivan de esta entidad.

## **1.5 Limitaciones**

Sesgos en el análisis por la misma naturaleza del diseño retrospectivo.

Dado que la fuente de datos fue primaria, podríamos tener limitaciones para recopilar adecuadamente los datos de los pacientes que incluimos en el estudio.

La Unidad de Medicina Materno Fetal del Hospital General Plaza de la Salud fue creada en el 2019, podría ser una limitante el número de casos que incluiremos en el estudio después de cumplidos los criterios de inclusión.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

## Capítulo II: Marco Teórico

### 2.1 Antecedentes y revisión de la literatura

En el año 2008, Leona Poon y colaboradores determinaron, en 5,590 mujeres con embarazos únicos, el rendimiento de la detección de preeclampsia (PE) por el historial médico materno y la presión arterial media (PAM) de las 11 (+0) a 13 (+6) semanas. En 104 pacientes hubo desarrollo posterior de PE, 97 desarrollaron hipertensión gestacional, 574 dieron a luz recién nacidos pequeños para la edad gestacional y 4418 no se vieron afectados por PE, hipertensión gestacional o pequeños para la edad gestacional. La tasa de detección de PE por múltiplo logarítmico de la mediana de PAM y las variables maternas fue del 62,5 % para una tasa de falsos positivos del 10 %. Se concluyó que las variables maternas, junto con PAM, de las 11 (+0) a 13 (+6) semanas son útiles para identificar un grupo de alto riesgo para el desarrollo de PE<sup>11</sup>.

North y Colaboradores realizaron en el año 2011 un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo, con el objetivo de desarrollar un modelo predictivo de preeclampsia basado en factores de riesgo clínico para mujeres nulíparas e identificar un subgrupo de mayor riesgo. De las 3529 mujeres, 186 (5,3 %) desarrollaron preeclampsia, incluidas 47 (1,3 %) con preeclampsia prematura. Los factores de riesgo clínico de las 14-16 semanas de gestación fueron la edad, la presión arterial media, el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes familiares de preeclampsia, los antecedentes familiares de cardiopatía coronaria, el peso materno al nacer y el sangrado vaginal durante al menos cinco días. Los factores asociados con la reducción del riesgo fueron un aborto espontáneo único anterior con la misma pareja, que tomó al menos 12 meses para concebir, un alto consumo de frutas, tabaquismo y consumo de alcohol en el primer trimestre. Se desarrolló un marco para la derivación a un especialista basado en una probabilidad de preeclampsia generada por el modelo de al menos un 15 % o una forma de onda Doppler de la arteria uterina anormal en un subconjunto de mujeres con factores de riesgo únicos. Del nueve por ciento de las mujeres nulíparas, que se encontraron de alto riesgo y por lo tanto fueron remitidas a un

especialista, el 21% desarrollo preeclampsia. Encontrando entonces que el riesgo relativo de desarrollar preeclampsia y preeclampsia prematura en mujeres remitidas a un especialista en comparación con las que recibieron atención estándar fue de 5,5 y 12,2, respectivamente.<sup>12</sup>

Rolnik y colaboradores en el año 2017, examinaron el rendimiento de la detección de preeclampsia (PE) prematura y a término mediante un algoritmo que combina factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina y proteína plasmática A asociada al embarazo sérico materno y factor de crecimiento placentario de las 11 a las 13 semanas de gestación. El algoritmo clasificó de alto riesgo para preeclampsia aquellas mujeres con un riesgo estimado de PE prematura de  $> 1$  en 100. En ese mismo estudio se invitó a participar a dichas mujeres en un ensayo doble ciego de aspirina (150 mg por día) versus placebo desde las 11-14 hasta las 36 semanas de gestación. En el cribado combinado del primer trimestre para PE prematura con un límite de riesgo de 1 en 100, la tasa de detección después de ajustar el efecto de la aspirina en las que recibieron este tratamiento, fue del 76,7 % (138/180) para PE prematura y del 43,1 % (194/450) para PE a término, con una tasa de detección positiva de 10,5% (2707/25 797) y tasa de detección negativa de 9,2% (2375/25 797). Finalmente, dentro de sus resultados encontraron que de 25 797 embarazos, 180 (0,7%) casos terminaron PE pretérmino, 450 (1,7%) de PE a término y 25 167 (97,6%) sin PE<sup>13</sup>.

En el año 2020, Minako Goto y colaboradores, realizaron un estudio que tuvo como objetivo investigar la precisión diagnóstica del modelo basado en el teorema de Bayes de la Fetal Medicine Foundation (FMF) para la predicción de la preeclampsia (PE) a las 11–13 semanas de gestación en la población japonesa, en este se reportó un total de 26 pacientes (2,8 %) que desarrollaron PE, incluidos 11 pacientes (1,2 %) con PE prematura (parto  $< 37$  semanas). La frecuencia de embolia pulmonar prematura fue significativamente mayor en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo (3,8 % frente a 0,2 %,  $p < 0,05$ ). Este modelo de población logró una tasa de detección del 91 % para la predicción de PE prematura con una tasa de detección positiva del 10 % mediante una combinación de características maternas, MAP y PIGF. La curva

AUROC para la predicción de PE pretérmino fue de 0,962 (0,927-0,981). Concluyendo que la predicción de PE pretérmino utilizando el modelo basado en el teorema de FMF Bayes es factible en la población japonesa.<sup>14</sup>.

## **2.2 Marco Conceptual**

### **2.2.1 Definición y Criterio Diagnóstico.**

Las definiciones/criterios de diagnóstico de los trastornos hipertensivos en el embarazo son generalmente similares en todo el mundo, excepto que la definición de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo también incluye signos de disfunción uteroplacentaria (p. ej., restricción del crecimiento fetal, marcadores angiogénicos anormales, Doppler anormal de la arteria umbilical, desprendimiento de la placenta normo inserta, muerte fetal)<sup>15,16</sup>.

Durante el embarazo, la hipertensión se define como presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg. La hipertensión severa se define como presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg. El American College of Cardiology y la American Heart Association han respaldado un umbral más bajo para diagnosticar hipertensión en pacientes no embarazadas (presión arterial sistólica  $\geq 130$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 80$  mmHg). Algunos han sugerido que esta definición también puede ser apropiada para pacientes embarazadas<sup>6</sup>. Sin embargo, no se ha estudiado ampliamente y esto aumentaría la incidencia de hipertensión en el embarazo en aproximadamente un 10 por ciento, aumentaría las pruebas, hospitalizaciones e intervenciones potencialmente innecesarias en ausencia de un beneficio comprobado.

- La preeclampsia se refiere a la nueva aparición de hipertensión y proteinuria o la nueva aparición de hipertensión y disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria después de 20 semanas de gestación o posparto en una paciente previamente normotensa. Es importante tener en cuenta que el diagnóstico aún se puede hacer en ausencia de proteinuria si la hipertensión de inicio reciente se acompaña de signos o síntomas específicos de disfunción significativa de órganos diana, como lo explica la siguiente tabla (ver tabla 1)<sup>17</sup>.

18,19, 20

**Tabla 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE PREECLAMPSIA**

**Presión arterial sistólica**  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg en al menos 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa Y la nueva aparición de 1 o más de los siguientes:

**Proteinuria**  $\geq 0,3$  g en una muestra de orina de 24 horas o relación proteína/creatinina  $\geq 0,3$  (mg/mg) (30 mg/mmol) en una muestra de orina aleatoria o tira reactiva  $\geq 2+$  si no se dispone de una medición cuantitativa

**Recuento de plaquetas**  $< 100.000/\mu\text{L}$

**Creatinina sérica**  $> 1,1$  mg/dl (97,2 micromol/l) o el doble de la concentración de creatinina en ausencia de otra enfermedad renal

**Transaminasas hepáticas** al menos el doble del límite superior de las concentraciones normales para el laboratorio local

**Edema pulmonar**

**Cefalea** de nueva aparición y persistente no explicada por diagnósticos alternativos y que no responde a las dosis habituales de analgésicos

Síntomas visuales (p. ej., visión borrosa, luces intermitentes o chispas, escotomas)

**La respuesta a la analgesia no excluye la posibilidad de preeclampsia.**

- La preeclampsia con características graves (anteriormente preeclampsia grave) es el subgrupo de pacientes con preeclampsia que tienen hipertensión grave y/o signos o síntomas específicos de disfunción significativa de órganos diana que significan el extremo grave del espectro de preeclampsia. Los criterios específicos para el diagnóstico son los siguientes. (Ver tabla 2)<sup>17</sup>:

**Tabla 2: En una paciente con preeclampsia, la presencia de uno o más de los siguientes indica un diagnóstico de "preeclampsia con características graves"**

**Elevación severa de la presión arterial:**

Presión arterial sistólica  $\geq 160$  mmHg y/o presión arterial diastólica  $\geq 110$  mmHg en 2 ocasiones con al menos 4 horas de diferencia mientras el paciente está en reposo en cama; sin embargo, la terapia antihipertensiva generalmente debe iniciarse tras la confirmación de hipertensión severa, en cuyo caso los criterios para elevación severa de la presión arterial pueden cumplirse sin esperar hasta que hayan transcurrido 4 horas.

**Síntomas de disfunción del sistema nervioso central:**

Alteración cerebral o visual de nueva aparición, como:

Fotopsia, escotomas, ceguera cortical, vasoespasmos retinianos

Dolor de cabeza severo (es decir, incapacitante, "el peor dolor de cabeza que he tenido") o dolor de cabeza que persiste y progresa a pesar de la terapia analgésica con paracetamol y que no se explica por diagnósticos alternativos

**Anomalia hepática:**

Deterioro de la función hepática no explicado por otro diagnóstico y caracterizado por una concentración sérica de transaminasas  $> 2$  veces el límite superior del rango normal o dolor severo persistente en el cuadrante superior derecho o epigástrico que no responde a la medicación y no explicado por un diagnóstico alternativo

**Trombocitopenia:**

$< 100.000$  plaquetas/microL

Anomalia renal:

Insuficiencia renal (creatinina sérica  $> 1,1$  mg/dl [97,2 micromol/l] o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal)

**Edema pulmonar**

Pueden existir varios subtipos de preeclampsia, con una variedad de vías fisiopatológicas que conducen a la mortalidad y morbilidad materna y fetal<sup>21</sup>. Los subtipos descritos con mayor frecuencia son el inicio temprano ( $< 34$  semanas de gestación) y el inicio tardío ( $\geq 34$  semanas de gestación). Las características clínicas se superponen, pero el espectro de la enfermedad y los resultados difieren: la enfermedad de aparición temprana se ha asociado con hallazgos clínicos placentarios y maternos/fetales más graves y, a su vez, peores resultados maternos/fetales<sup>22</sup>. Por esta razón, se ha planteado la hipótesis de que los dos fenotipos tienen orígenes y fisiopatologías diferentes<sup>23</sup>. Otros posibles subtipos incluyen "síndrome HELLP", "hipertensión gestacional" y "preeclampsia con o sin restricción del crecimiento fetal". Sin embargo, estas

diferencias también pueden explicarse por la variación biológica en el proceso de la enfermedad.

- La preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica se diagnostica cuando la preeclampsia ocurre en una paciente con hipertensión crónica preexistente (hipertensión primaria o secundaria que precede al embarazo o está presente en al menos dos ocasiones antes de la semana 20 de gestación o persiste más de 12 semanas después del parto). Se caracteriza por el empeoramiento o la hipertensión resistente (especialmente de forma aguda), la nueva aparición de proteinuria o un aumento repentino de la proteinuria, y/o una nueva disfunción importante de órganos diana después de las 20 semanas de gestación o posparto en una paciente con hipertensión crónica.

- El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas) parece ser un subtipo de preeclampsia con características graves en las que la hemólisis, las enzimas hepáticas elevadas y la trombocitopenia son las características predominantes. También puede haber hipertensión, disfunción del sistema nervioso central y/o disfunción renal. La mayoría de los pacientes, pero no todos, tienen hipertensión (82 a 88 por ciento, aunque en algunos casos el aumento de la presión arterial puede ser sutil inicialmente) y/o proteinuria (86 a 100 por ciento)<sup>24</sup>. Deben excluirse otros diagnósticos asociados con anomalías de laboratorio similares antes de realizar el diagnóstico de HELLP en estos pacientes atípicos que no presentan elevación de los niveles tensionales.

- Eclampsia se refiere a la ocurrencia de una convulsión tónico-clónica en un paciente con preeclampsia en ausencia de otras condiciones neurológicas que puedan explicar la convulsión.

- La hipertensión gestacional se refiere a la hipertensión sin proteinuria u otros signos/síntomas de disfunción de órganos terminales relacionada con la preeclampsia que se desarrolla después de las 20 semanas de gestación. Del 10 al 25 por ciento de estos pacientes pueden finalmente desarrollar signos y síntomas de preeclampsia. El desarrollo de proteinuria actualiza el diagnóstico a preeclampsia. Incluso sin proteinuria, las pacientes que desarrollan hipertensión grave u otras características de enfermedad grave, se tratan de la misma

manera que aquellas con preeclampsia con características graves. La hipertensión gestacional verdadera debe resolverse a las 12 semanas posparto. Si persiste más allá de las 12 semanas posparto, el diagnóstico se "revisa" a hipertensión crónica que estaba enmascarada por la disminución fisiológica de la presión arterial que ocurre al principio del embarazo. Si se resuelve después del parto y no se desarrollaron signos y síntomas de preeclampsia, el diagnóstico puede ser "revisado" a hipertensión transitoria del embarazo.

### **2.2.2 Incidencia**

En una revisión sistemática, el 4,6 % (IC del 95 %: 2,7-8,2) de los embarazos en todo el mundo se complicó con preeclampsia<sup>25</sup>. La incidencia en los Estados Unidos es de aproximadamente el 5 por ciento. Las variaciones en la incidencia entre países reflejan, al menos en parte, las diferencias en la distribución de la edad materna y la proporción de pacientes embarazadas nulíparas en la población<sup>26</sup>. La incidencia está aumentando, probablemente relacionada con los aumentos a nivel de población en los factores de riesgo de la enfermedad<sup>27</sup>.

La preeclampsia de inicio tardío ( $\geq 34$  semanas de gestación) es más común que la preeclampsia de inicio temprano ( $< 34$  semanas de gestación): 2.7 versus 0.3 por ciento, respectivamente, en un estudio basado en la población<sup>28</sup>.

### **2.2.3 Factores De Riesgo**

Los factores de riesgo de la preeclampsia se aplican tanto a la enfermedad de aparición temprana como a la de aparición tardía. La magnitud del riesgo depende del factor específico y se describe a continuación para factores de riesgo seleccionados evaluados en revisiones sistemáticas<sup>8,10</sup>. Una historia previa de preeclampsia, hipertensión preexistente, diabetes pregestacional (preexistente), gestación multifetal, enfermedad renal crónica y algunas enfermedades autoinmunes (síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico) conllevan el riesgo relativo (RR) más alto.

● **Una historia pasada de preeclampsia** aumenta ocho veces el riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior en comparación con pacientes sin esta historia (RR 8.4, 95% IC 7.1-9.9)<sup>10</sup>.

La severidad de la preeclampsia impacta fuertemente este riesgo. Las pacientes con características graves de preeclampsia en el segundo trimestre corren el mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior: se han informado tasas de recurrencia del 25 al 65 por ciento<sup>29,30</sup>. En comparación, las pacientes con preeclampsia sin características graves en su primer embarazo desarrollan preeclampsia en el 5 al 7 por ciento de los segundos embarazos<sup>31,32</sup>. Las pacientes que tuvieron un primer embarazo normotenso desarrollan preeclampsia en menos del 1 por ciento de los segundos embarazos.

• **Condiciones médicas preexistentes:**

•Diabetes pregestacional (RR 3,7, IC del 95 % 3,1-4,3)<sup>10</sup> : este aumento se ha relacionado con una variedad de factores, como enfermedad renal o vascular subyacente, obesidad, niveles elevados de insulina en plasma/resistencia a la insulina y niveles anormales de lípidos. Metabolismo<sup>33</sup>.

•Hipertensión crónica (RR 5,1, IC del 95 % 4,0-6,5)<sup>10</sup> – Aunque la hipertensión crónica (cuando se define como presión arterial  $\geq 140/90$  mmHg) aumenta cinco veces el riesgo de preeclampsia en comparación con pacientes sin este factor de riesgo, la hipertensión crónica es poco común en mujeres en edad reproductiva y, por lo tanto, representa solo del 5 al 10 por ciento de los casos de preeclampsia<sup>21</sup>.

Cada vez más datos sugieren que las pacientes con definiciones contemporáneas de hipertensión también tienen un mayor riesgo de preeclampsia. Parece haber una relación dosis-respuesta entre la presión arterial y la preeclampsia que se vuelve clínicamente significativa cuando la presión arterial alcanza un nivel elevado (presión arterial sistólica de 120 a 129 mmHg y presión arterial diastólica  $< 80$  mmHg), aumenta con la hipertensión en etapa 1 (presión arterial sistólica presión arterial de 130 a 139 mmHg y/o presión arterial diastólica de 80 a 89 mmHg), y aumenta aún más con la hipertensión en etapa 2 (presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg o presión arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg)<sup>8,34</sup>

• Algunos trastornos autoinmunitarios, como el lupus eritematoso sistémico (RR 1,8, IC 95 % 1,5-2,1) y el síndrome antifosfolípido (RR 2,8, IC 95 % 1,8-4,3), aumentan el riesgo de desarrollar preeclampsia. Las razones de esta relación no están claras, pero pueden incluir múltiples mecanismos que implican inflamación, microangiopatía, aumento del recambio plaquetario y disfunción renal<sup>10</sup>.

• Sobrepeso u obesidad durante el embarazo (índice de masa corporal >25 kg/m<sup>2</sup> [RR 2,1, IC 95 % 2,0-2,2] y >30 kg/m<sup>2</sup> [RR 2,8, IC 95 % 2,6-3,1])<sup>10</sup> – El riesgo de la preeclampsia se duplica con cada aumento de 5 a 7 kg/m<sup>2</sup> en el índice de masa corporal previo al embarazo<sup>34</sup>. Esta relación persistió en estudios que excluyeron pacientes con hipertensión crónica, diabetes mellitus, gestaciones múltiples o después del ajuste por otros factores de confusión. Aunque el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de preeclampsia solo dos o tres veces, el sobrepeso y la obesidad son muy prevalentes en todo el mundo y, por lo tanto, acumulan más del 40 por ciento de los casos de preeclampsia<sup>21</sup>.

• Enfermedad renal crónica (RR 1,8, IC 95% 1,5-2,1)<sup>10</sup> – El riesgo varía según el grado de reducción de la tasa de filtración glomerular y la presencia o ausencia de hipertensión. En algunos estudios, entre el 40 y el 60 por ciento de las pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (etapas 3, 4, 5) fueron diagnosticadas con preeclampsia en la segunda mitad del embarazo<sup>36,37</sup>.

● **Embarazo multifetal** (RR 2,9, IC del 95 %: 2,6-3,1)<sup>10</sup> – En tres grandes series, la preeclampsia se produjo en el 5 % de las gestaciones de feto único, entre el 8 y el 13 % de las gestaciones de gemelos y en el 11 % de las gestaciones de trillizos, aunque las tasas superiores al 20 por ciento en gestaciones múltiples se informan comúnmente en series pequeñas<sup>38</sup>.

● **Nuliparidad** (RR 2,1, IC del 95 %: 1,9-2,4): no está claro por qué el estado de nulípara se considera sistemáticamente como el factor predisponente más prevalente para la preeclampsia<sup>10</sup>. Una teoría es que el sistema inmunitario de las personas nulíparas ha tenido una exposición limitada a los antígenos paternos, y esta falta de desensibilización puede desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad. Los datos epidemiológicos respaldan esta teoría: la protección contra la preeclampsia en embarazos posteriores se reduce o se

elimina si hay un cambio en la paternidad, las pacientes que usan métodos anticonceptivos de barrera tienen un mayor riesgo y el riesgo se reduce con una mayor duración de la actividad sexual antes del embarazo. Sin embargo, la idea de que el riesgo de preeclampsia aumenta en un embarazo posterior con una nueva pareja ha sido cuestionado por datos que sugieren que un intervalo más largo entre embarazos puede ser la razón del aumento del riesgo con una nueva pareja<sup>39,40</sup>.

- **Una historia familiar de preeclampsia en un familiar de primer grado** aumenta el riesgo de preeclampsia (RR 2,90, IC 95 % 1,70-4,93), lo que sugiere un mecanismo hereditario en algunos casos<sup>41</sup>. La ocurrencia y la gravedad de la enfermedad parecen estar influenciadas principalmente por factores maternos, pero la contribución paterna a los genes fetales puede desempeñar un papel en la placentación defectuosa y la preeclampsia subsiguiente.

Una paciente que nació prematura, con bajo peso al nacer o pequeña para la edad gestacional también parece tener un mayor riesgo de desarrollar hipertensión gestacional o preeclampsia cuando queda embarazada<sup>42</sup>. La preeclampsia, el parto prematuro, el bajo peso al nacer y el pequeño para la edad gestacional pueden ser manifestaciones diferentes de una tendencia hereditaria al desarrollo anormal de la placenta.

- **Complicaciones previas del embarazo asociadas con insuficiencia placentaria:** restricción del crecimiento fetal (RR 1,4, IC del 95 % 0,6-3,0), desprendimiento (RR 2,0, IC del 95 % 1,4-2,7) y muerte fetal (RR 2,4, IC del 95 % 1,7-3,4) pueden ser diferentes manifestaciones de insuficiencia placentaria<sup>10</sup>. Son factores de riesgo para la preeclampsia, y la preeclampsia es un factor de riesgo para desarrollar estos trastornos.

- **Edad materna avanzada** (edad materna  $\geq 35$ : RR 1,2, IC 95 % 1,1-1,3; edad materna  $\geq 40$ : RR 1,5, IC 95 % 1,2-2,0) – Los pacientes mayores tienden a tener factores de riesgo adicionales, como obesidad, diabetes mellitus e hipertensión crónica, que las predisponen a desarrollar preeclampsia<sup>10</sup>.

Si los adolescentes tienen un mayor riesgo de preeclampsia es más controvertido. Una revisión sistemática estimó que la prevalencia de preeclampsia/eclampsia en embarazos adolescentes fue del 6,7 % y otra no encontró una asociación entre la adolescencia y el riesgo de preeclampsia<sup>8</sup>, pero los resultados no son concluyentes dada la heterogeneidad de los estudios incluidos<sup>43</sup>.

- **El uso de tecnología de reproducción asistida** es un factor de riesgo en grandes estudios de cohortes (tasa combinada 6,2 %, IC del 95 % 4,7-7,9; RR 1,8, IC del 95 % 1,6-2,1)<sup>10</sup>. Sin embargo, el análisis de regresión logística multivariante atenúa esta asociación y el análisis de propensión la debilita aún más<sup>44</sup>. Además, un estudio informó que el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo aumentó con la transferencia de embriones congelados de ovocitos autólogos o de donantes y la transferencia de embriones de ovocitos de donantes frescos, pero no con la transferencia de embriones frescos de ovocitos autólogos<sup>45</sup>.

Cabe destacar que las pacientes que fuman cigarrillos tienen un menor riesgo de preeclampsia que las no fumadoras.

#### **2.2.4 Patogénesis**

El papel crítico de la placenta en la fisiopatología de la preeclampsia, particularmente en la preeclampsia de inicio temprano, está respaldado por datos epidemiológicos y experimentales que muestran: El tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, pero el feto no<sup>46</sup>. La preeclampsia siempre se cura en días o semanas después de la expulsión de la placenta; sin embargo, en casos raros, la hipertensión posparto y la preeclampsia pueden ocurrir hasta 6 a 8 semanas después del parto. Los factores involucrados en la expresión clínica de la preeclampsia después del parto de la placenta no están claros, pero pueden implicar la eliminación tardía de factores antiangiogénicos, la activación del sistema del complemento después del parto y/o la respuesta a la movilización de líquido extracelular hacia el compartimento intravascular.<sup>47</sup>

El examen de placentas humanas en diversas etapas de gestación en mujeres con embarazos normales, así como en aquellas con preeclampsia, ha permitido comprender la morfología placentaria normal y los cambios patológicos en la circulación uteroplacentaria que probablemente sean relevantes para la preeclampsia. Está claro que los defectos en la remodelación de la arteria espiral y la invasión del trofoblasto, dos procesos relacionados pero separados, son característicos de los trastornos hipertensivos del embarazo y la restricción del crecimiento fetal. Estos procesos dan como resultado una placentación alterada e isquemia placentaria, que se cree que son los eventos principales que conducen a la liberación placentaria de factores solubles que causan disfunción endotelial sistémica que da como resultado el fenotipo de preeclampsia.<sup>48</sup>

**Remodelación anormal de las arterias espirales:** En embarazos normales, las células citotrofoblásticas de la placenta en desarrollo migran a través de la decidua y parte del miometrio para invadir tanto el endotelio como la túnica media altamente muscular de las arterias espirales maternas, las ramas terminales de la arteria uterina que suministrar sangre al feto/placenta en desarrollo. Como resultado, estos vasos se transforman de pequeñas arteriolas musculares a vasos de alta capacitancia y baja resistencia, lo que facilita en gran medida el flujo de sangre a la placenta en comparación con otras áreas del útero. La remodelación de las arterias espirales probablemente comienza a fines del primer trimestre y se completa entre las 18 y 20 semanas de gestación, aunque no está clara la edad gestacional exacta en la que cesa la invasión trofoblástica de estas arterias<sup>49</sup>.

En comparación, en la preeclampsia, las células citotrofoblásticas se infiltran en la porción decidua de las arterias espirales pero no logran penetrar en el segmento miometrial. Las arterias espirales no logran convertirse en canales vasculares grandes y tortuosos creados por el reemplazo de la pared musculo elástica con material fibrinoide; en cambio, los vasos permanecen estrechos, lo que da como resultado hipoperfusión placentaria y tejido trofoblástico relativamente hipóxico. Este defecto en la placentación profunda se ha asociado con el desarrollo de múltiples resultados adversos del embarazo, que incluyen muerte fetal en el segundo trimestre, desprendimiento prematuro de placenta,

preeclampsia con o sin restricción del crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento intrauterino sin hipertensión materna, trabajo de parto prematuro y ruptura de membranas antes del trabajo de parto<sup>50</sup>.

No se sabe por qué la secuencia normal de eventos en el desarrollo de la circulación uteroplacentaria no ocurre en algunos embarazos. Los factores vasculares, ambientales, inmunológicos y genéticos parecen desempeñar un papel<sup>51</sup>.

### **Factores Inmunológicos**

El enfoque en los factores inmunológicos como posibles contribuyentes al desarrollo anormal de la placenta se basó, en parte, en la observación de que la exposición previa a antígenos paternos/fetales parece proteger contra la preeclampsia<sup>58</sup>. Las mujeres nulíparas y las mujeres que cambian de pareja entre embarazos tienen largos intervalos entre embarazos, usan anticonceptivos de barrera o conciben mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides tienen menos exposición a los antígenos paternos y mayores riesgos de desarrollar preeclampsia en algunos estudios. Además, los metanálisis han encontrado que las mujeres que conciben a través de la donación de ovocitos tienen una tasa de preeclampsia más del doble que las mujeres que conciben a través de otras técnicas de reproducción asistida y una tasa de preeclampsia cuatro veces mayor que las mujeres que tienen una concepción natural, que también apoya la hipótesis de que la intolerancia inmunológica entre la madre y el feto puede desempeñar un papel en la patogenia de la preeclampsia<sup>53,54</sup>.

Se han observado anomalías inmunológicas, similares a las observadas en el rechazo de órganos, en mujeres con preeclampsia<sup>55</sup>. Las células del trofoblasto extra vellosos (EVT) expresan una combinación inusual de antígenos HLA de clase I: HLA-C, HLA-E y HLA-G. Las células asesinas naturales (NK) que expresan una variedad de receptores (CD94, KIR e ILT) que se sabe que reconocen moléculas de clase I se infiltran en la decidua materna en estrecho contacto con las células EVT<sup>56</sup>. Se ha planteado la hipótesis de que la interacción entre las células NK y las células EVT regula la implantación

placentaria. Los reguladores adicionales de la tolerancia inmunitaria en la interfaz materno-fetal con relevancia potencial incluyeron las células T reguladoras (Tregs), un subconjunto de células T CD4 especializadas que pueden desempeñar un papel importante en la protección del feto al amortiguar la respuesta inmunitaria inflamatoria; estas células parecen estar reducidas en la circulación sistémica, así como en el lecho placentario en pacientes con preeclampsia<sup>57</sup>. En la preeclampsia, se cree que el conflicto entre los genes maternos y paternos induce una implantación placentaria anormal a través del aumento de la actividad de las células NK, la disminución de las T reg y otros mediadores de la respuesta inmunitaria.

Las biopsias del lecho placentario de mujeres con preeclampsia han revelado un aumento de la infiltración de células dendríticas en el tejido decidual en pacientes con preeclampsia<sup>58</sup>. Las células dendríticas son un iniciador importante de las respuestas de células T específicas de antígeno a antígenos de trasplante. Es posible que el aumento del número de células dendríticas produzca una alteración en la presentación de los antígenos maternos y fetales a nivel de la decidua, lo que lleva a una implantación anormal o a una respuesta inmunológica materna alterada a los antígenos fetales.

Sin embargo, falta evidencia definitiva para esta teoría. Los estudios genéticos que analizan los polimorfismos en los receptores de inmunoglobulina asesinos (KIR) en las células NK maternas y el haplotipo HLA-C fetal sugieren que las mujeres con genotipo KIR-AA y genotipo HLA-C2 fetal tenían un riesgo mucho mayor de preeclampsia<sup>59</sup>. Una revisión sistemática no encontró pruebas claras de que uno o varios alelos HLA específicos estuvieran implicados en la patogenia de la preeclampsia<sup>60</sup>. Los autores sugirieron que la interacción entre los tipos de HLA maternos, paternos y fetales, en lugar de cualquier genotipo individual por sí solo, era probablemente un factor importante para considerar al estudiar los determinantes inmunogénicos de la preeclampsia.

Otro hallazgo interesante es que las pacientes con preeclampsia tienen niveles elevados de anticuerpos agonistas contra el receptor de angiotensina AT-1. Este anticuerpo puede movilizar el calcio libre intracelular y puede explicar el aumento de la producción del inhibidor 1 del activador del plasminógeno y la invasión

superficial del trofoblasto que se observa en la preeclampsia. Además, el anticuerpo del receptor AT-1 de angiotensina estimula la secreción de sFlt-1. No está claro si estas alteraciones son patogénicas o epifenómeno<sup>61</sup>.

### **Factores Genéticos**

Aunque la mayoría de los casos de preeclampsia son esporádicos, se cree que los factores genéticos desempeñan un papel en la susceptibilidad a la enfermedad<sup>62</sup>. Las siguientes observaciones sugieren una predisposición genética a la preeclampsia:

- Las mujeres primigrávidas con antecedentes familiares de preeclampsia (p. ej., madre o hermana afectada) tienen un riesgo de dos a cinco veces mayor de padecer la enfermedad que las mujeres primigrávidas sin tales antecedentes<sup>63</sup>. La contribución materna al desarrollo de la preeclampsia puede explicarse en parte por los genes impresos<sup>64</sup>. En un estudio de hermanas con preeclampsia, se demostró que la madre desarrollaba preeclampsia solo cuando el feto/placenta heredaba una mutación sin sentido de STOX1 materna en 10q22; cuando el feto/placenta portaba el homólogo paterno impreso, no se expresaba el fenotipo de preeclampsia.
- El riesgo de preeclampsia aumenta más de siete veces en mujeres que han tenido preeclampsia en un embarazo anterior<sup>8</sup>.
- Las esposas de hombres que fueron producto de un embarazo complicado con preeclampsia tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia que las esposas de hombres sin estos antecedentes.
- Una mujer que queda embarazada de un hombre cuya pareja anterior tuvo preeclampsia tiene un mayor riesgo de desarrollar el trastorno que si el embarazo con la pareja anterior fuera normotenso.

Aunque un estudio de preeclampsia en gemelos no logró encontrar un vínculo genético, la mayor parte de los datos sugiere que las contribuciones tanto maternas como paternas a los genes fetales pueden tener un papel en la placentación defectuosa y la preeclampsia subsiguiente.

Los genes para sFlt-1 y Flt-1 se encuentran en el cromosoma 13. Los fetos con una copia adicional de este cromosoma (p. ej., trisomía 13) deberían producir más de estos productos genéticos que sus contrapartes normales. De hecho, la incidencia de preeclampsia en madres que tienen fetos con trisomía 13 es mucho mayor en comparación con todas las demás trisomías o con pacientes embarazadas de control. Además, la proporción de sFlt-1 circulante a PIGF aumenta significativamente en estas mujeres, lo que explica su mayor riesgo de preeclampsia. Un gran estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) identificó una variante de riesgo genético con importancia para todo el genoma y proporcionó una replicación convincente en una cohorte independiente. Estos hallazgos se confirmaron en cohortes europeas adicionales. Este hallazgo de GWAS proporciona evidencia convincente de que las alteraciones en el cromosoma 13 cerca del locus FLT1 en el genoma fetal humano son causales en el desarrollo de la preeclampsia. Es sorprendente que este primer GWAS imparcial y bien potenciado centre su atención en la región genómica de FLT1, dado el cuerpo de literatura dedicado al papel de la vía FLT1 en la patogénesis de la preeclampsia.

Un locus en 12q puede estar relacionado con el síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas (HELLP), pero no con la preeclampsia sin el síndrome HELLP, lo que sugiere que los factores genéticos importantes en el síndrome HELLP pueden ser distintos de los de la preeclampsia. Las alteraciones en el ARN largo no codificante en 12q23 se han implicado como un mecanismo potencial que puede conducir al síndrome HELLP. Este ARN largo no codificante regula un gran conjunto de genes que pueden ser importantes para la migración del trofoblasto extra veloso.

Un metanálisis informó estudios del polimorfismo PAI-1 4G/5G (modelo recesivo) que mostraron pruebas sólidas y consistentes de una asociación con el riesgo de preeclampsia. Varios otros genes candidatos, como la variante del gen del angiotensinógeno (T235) y el óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), se han relacionado con la preeclampsia, pero estudios amplios no han demostrado que sean importantes para la susceptibilidad a la enfermedad. El escaneo amplio del genoma de 343 mujeres islandesas con preeclampsia, eclampsia e hipertensión

gestacional reveló una susceptibilidad materna significativa para el locus de preeclampsia en 2p13 y un gran GWAS de Australia demostró una asociación modesta (OR aproximadamente 1,5) entre dos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) cerca del gen de la inhibina beta en 2q14.2 y preeclampsia. Se han identificado otros loci potencialmente significativos en 2p12, 2p25 y 9p13.

### **Factores Ambientales y de Susceptibilidad Materna**

**Bajo consumo de calcio:** varios factores dietéticos y de estilo de vida se han asociado con un mayor riesgo de preeclampsia; sin embargo, la causalidad ha sido difícil de probar. Los estudios epidemiológicos que vinculan la ingesta baja de calcio con mayores tasas de preeclampsia y la prevención de la preeclampsia con suplementos de calcio en mujeres de alto riesgo sugieren un posible papel de la baja ingesta de calcio en la dieta como factor de riesgo para la preeclampsia. El mecanismo de esta asociación no está claro, pero puede implicar efectos inmunológicos o vasculares de las hormonas reguladoras del calcio que se alteran en la preeclampsia.<sup>65</sup>

**Alto índice de masa corporal:** un estudio prospectivo demostró una relación lineal entre el aumento del índice de masa corporal y el aumento del riesgo de desarrollar preeclampsia.<sup>66</sup> En esta cohorte, la razón de posibilidades (OR) para la preeclampsia aumentó de OR 1,65 en mujeres con un índice de masa corporal de 25 a 30 kg/m<sup>2</sup> a OR 6,04 en mujeres cuyo índice de masa corporal era  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

**Fertilización in vitro:** en comparación con la concepción espontánea, los embarazos después de la fertilización in vitro (FIV) se han asociado con un mayor riesgo de resultados adversos del embarazo, incluida la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal.<sup>67</sup>

### **Inflamación**

Los signos de inflamación materna, que parecen estar presentes en embarazos normales a término, son exagerados en la preeclampsia. Se ha planteado la

hipótesis de que los restos de sincitiotrofoblasto circulantes contribuyen a la inflamación materna y a algunas de las características del síndrome materno.<sup>68</sup>

La infección materna también puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica. Un metanálisis de estudios observacionales que examinó la relación entre la infección materna y la preeclampsia informó que el riesgo de preeclampsia aumentó en mujeres embarazadas con infección del tracto urinario (odds ratio [OR] combinado 1,57, IC del 95 % 1,45-1,70) y enfermedad periodontal (OR combinado 1,76, IC del 95 % 1,43-2,18). No hubo asociaciones entre la preeclampsia y la presencia de anticuerpos contra *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* y citomegalovirus; infección por VIH tratada y no tratada; malaria; virus del herpes simple tipo 2; vaginosis bacteriana; o *Mycoplasma hominis*.<sup>3</sup>

### **Papel de la Disfunción Endotelial Sistémica en los Hallazgos Clínicos**

- Función de las células endoteliales en la preeclampsia la placenta isquémica parece elaborar factores (p. ej., proteínas antiangiogénicos, citocinas inflamatorias) en el torrente sanguíneo materno que alteran la función de las células endoteliales maternas y conducen a los signos y síntomas sistémicos característicos de la preeclampsia. Muchas de las características clínicas de la preeclampsia pueden explicarse como respuestas clínicas a la disfunción endotelial generalizada.

- sFlt-1 y PlGF: la tirosina quinasa 1 similar a fms soluble (sFlt-1) es un antagonista circulante del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PlGF). Es liberado por la placenta enferma y es un importante mediador de los signos y síntomas maternos de preeclampsia.

- La endoglina soluble (sEng) parece ser otro mediador importante, pero se desconoce la relación precisa entre sEng y sFlt-1.

- Enfermedad vascular preexistente: existe una relación entre la enfermedad vascular preexistente, a menudo presente en mujeres con comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica y enfermedades autoinmunes,

y la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia. El daño endotelial preexistente a menudo está presente en estos trastornos y también puede explicar por qué las mujeres que desarrollan preeclampsia también tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares más adelante en la vida.

### **2.2.5 Tamizaje y Reducción de Riesgos**

En la primera visita prenatal, la detección de factores de riesgo tradicionales para la preeclampsia se realiza de forma rutinaria porque identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar la enfermedad y tratarlas con aspirina en dosis bajas durante el embarazo puede reducir su riesgo. En las visitas subsiguientes al proveedor, el conjunto de pruebas respalda la continuación del cribado de la preeclampsia mediante la medición de la presión arterial en cada visita. Aunque la preeclampsia generalmente no se diagnostica antes de las 20 semanas, medir la presión arterial varias veces antes de las 20 semanas establece una línea de base para la comparación más adelante en el embarazo.<sup>69</sup>

No se ha establecido el valor de cualquier prueba de laboratorio o de imagen para la detección y la intervención posterior. Aunque es habitual realizar pruebas de proteinuria en cada visita prenatal, esta práctica no se ha evaluado rigurosamente ni se ha demostrado que mejore los resultados. Sugerimos realizar un análisis de orina para detectar proteinuria en la primera visita prenatal para establecer una línea de base y, dada la posibilidad de resultados falsos positivos y falsos negativos, repetir la prueba solo en pacientes que desarrollen hipertensión. Por el contrario, las pruebas de proteinuria deben realizarse en cada visita en pacientes con hipertensión, ya que la proteinuria cambia el diagnóstico a preeclampsia. Una vez que se establece un diagnóstico de preeclampsia, la prueba de proteinuria ya no es útil para el diagnóstico o el pronóstico.

La Fetal Medicine Foundation desarrolló una calculadora que combina las características maternas con la presión arterial media, la resistencia media de la arteria uterina y el PIGF y PAPP-A séricos para evaluar a las pacientes al

principio del embarazo y estratificar el riesgo de desarrollar preeclampsia más tarde en el embarazo.<sup>71</sup>

### **2.2.6 Presentación Clínica**

Un tercio de las pacientes son nulíparas y la mayoría del resto tiene un alto riesgo de padecer la enfermedad debido al sobrepeso/obesidad, preeclampsia previa, hipertensión crónica, embarazo multifetal, enfermedad renal crónica o diabetes pregestacional<sup>10</sup>. Aproximadamente el 85% de las pacientes presentan hipertensión y proteinuria de inicio reciente a las  $\geq 34$  semanas de gestación, a veces durante el trabajo de parto. Aproximadamente el 10 por ciento desarrolla estos signos y síntomas antes de las 34 semanas de gestación (es decir, preeclampsia de inicio temprano)<sup>72</sup> y rara vez entre las 20 y 22 semanas. En aproximadamente el 5 por ciento de los casos, los signos y síntomas se reconocen por primera vez después del parto (es decir, preeclampsia posparto), generalmente dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento<sup>73</sup>

**Presión arterial de alarma y síntomas:** aproximadamente el 25 por ciento de las pacientes con preeclampsia desarrollan hipertensión grave y/o uno o más de los siguientes síntomas inespecíficos, que caracterizan el extremo grave del espectro de la enfermedad. La hipertensión severa y/o los síntomas de alarma significan la necesidad de una evaluación urgente, un tratamiento inmediato para reducir la presión arterial por debajo del nivel severo y, posiblemente, un parto por inducción o parto por cesárea

- Dolor de cabeza persistente y/o severo
- Anomalías visuales (escotomas, fotofobia, visión borrosa o ceguera temporal [raro])
- Dolor abdominal superior, retroesternal o epigástrico
- Estado mental alterado (confusión, comportamiento alterado [agitación])
- Nueva disnea, ortopnea

El dolor abdominal superior, retroesternal o epigástrico puede ser el síntoma de presentación de la preeclampsia y el reflujo es común en mujeres embarazadas, especialmente durante la noche; por lo tanto, es importante un alto índice de sospecha para hacer un diagnóstico oportuno de preeclampsia con características graves en lugar de atribuir reflexivamente estos síntomas al reflujo gastroesofágico.

### **Presentaciones raras y atípicas:**

**Comienzo <20 semanas:** la mayoría de los casos raros de preeclampsia que se presentan antes de las 20 semanas de gestación están asociados con un embarazo molar completo o parcial o síndrome antifosfolípido (APS). Otros trastornos con signos y síntomas similares incluyen nefritis lúpica, púrpura trombocitopénica trombótica (que puede ser hereditaria) y síndrome urémico hemolítico. El diagnóstico diferencial puede ser un desafío.

El síndrome de Mirror relacionado con hidropesía es más común entre las semanas 22 y 28, pero se han presentado casos raros antes de las 20 semanas<sup>74</sup>.

**Inicio o exacerbación de los síntomas > 2 días después del parto:** la preeclampsia de inicio tardío o posparto tardío se puede definir como signos y síntomas de la enfermedad que conducen a la readmisión más de dos días pero menos de seis semanas después del nacimiento, aunque se han establecido varias otras definiciones. ha sido usado. El dolor de cabeza es la razón más común para acudir a un proveedor de atención médica en pacientes diagnosticadas posteriormente con preeclampsia posparto tardía, y estuvo presente en casi el 70 por ciento de tales pacientes en dos estudios grandes<sup>73</sup>. La dificultad para respirar también fue relativamente común y afectó a entre el 20 y el 30 por ciento de los pacientes.

Los signos y síntomas pueden ser atípicos; por ejemplo, el paciente puede tener cefaleas en trueno alternadas con cefaleas leves o hipertensión intermitente en lugar de persistente. Se deben considerar otras etiologías para los signos y

síntomas, como el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible o un accidente cerebrovascular inminente<sup>75</sup>.

Los factores de riesgo de la preeclampsia posparto tardía parecen ser similares a los de los casos típicos de preeclampsia, y algunas pacientes no tienen factores de riesgo<sup>73</sup>

En un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 152 pacientes con preeclampsia posparto tardía, el 63,2 % no tenía antecedentes de diagnóstico de enfermedad hipertensiva en el embarazo actual, mientras que el 18,4 % tenía preeclampsia, el 9,2 % tenía hipertensión crónica, el 4,6 % tenía hipertensión gestacional y el 4,6 % tenía preeclampsia superpuesta sobre la hipertensión crónica durante el período periparto<sup>73</sup>. De estas pacientes, el 14,5 por ciento desarrolló eclampsia posparto y su síntoma de presentación más común fue el dolor de cabeza, que ocurrió en el 70 por ciento de las pacientes.

**Características graves de la preeclampsia sin hipertensión:** es poco común que las pacientes muestren las características graves de la preeclampsia sin hipertensión, pero esto se puede observar en el 15 % de las pacientes con síndrome HELLP (que algunos consideran una variante de la preeclampsia y otros un trastorno separado) y en algunas pacientes con eclampsia (una posible secuela de la preeclampsia). Es posible que en estos pacientes la presión arterial aumente por encima del valor basal pero no cumpla los criterios diagnósticos de hipertensión, de forma similar a lo que se ha descrito en el síndrome de encefalopatía posterior reversible<sup>76</sup>.

**Hipertensión aislada:** las pacientes con hipertensión leve de inicio reciente pero sin otros criterios de preeclampsia o una enfermedad subyacente asociada con hipertensión reciben el diagnóstico de hipertensión gestacional. Estos pacientes deben ser seguidos de cerca ya que hasta el 50 por ciento desarrollará posteriormente los criterios de diagnóstico completos para la preeclampsia.

**Proteinuria aislada:** la proteinuria gestacional aislada puede ocurrir antes de que se hayan manifestado los criterios diagnósticos de preeclampsia. No conocemos estudios prospectivos que describan este hallazgo, pero en un

estudio retrospectivo de 95 pacientes embarazadas con proteinuria aislada de inicio reciente que fueron seguidas hasta el término, se desarrolló preeclampsia en el 22 por ciento: anteparto o intraparto en 13 pacientes y posparto en 8 pacientes<sup>77</sup>.

### 2.2.7 Evaluación del paciente

**Candidatas:** todas las pacientes embarazadas con hipertensión de inicio reciente o hipertensión que empeora después de las 20 semanas de gestación u otras posibles manifestaciones clínicas de preeclampsia deben evaluarse de inmediato para detectar la enfermedad.

**Sitio:** los pacientes con hipertensión severa y/o síntomas que sugieran una enfermedad grave, como síntomas cerebrales o visuales, dolor epigástrico o disnea, requieren hospitalización para evaluación y manejo materno y fetal iniciales. Los pacientes con hipertensión no grave que son asintomáticos pueden ser seguidos de cerca como pacientes ambulatorios siempre que sean vistos con frecuencia y el estado materno y fetal sea estable. La decisión de monitorear a los pacientes en el hospital versus en un entorno ambulatorio debe tomarse caso por caso, teniendo en cuenta los aspectos médicos y sociales.

**Pruebas de laboratorio:** obtenemos las siguientes pruebas de laboratorio cuando se sospecha preeclampsia:

- Hemograma completo con plaquetas
- Nivel de creatinina sérica
- Químicas hepáticas (aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT]) y bilirrubina
- Proteína urinaria cuantitativa (proporción de proteína a creatinina en una muestra de orina aleatoria o recolección de orina de 24 horas para proteína total)

En pacientes con químicas hepáticas anormales, las pruebas de laboratorio adicionales incluyen el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH).

Los estudios de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno) no se obtienen de forma rutinaria, pero están indicados en pacientes con complicaciones adicionales, como desprendimiento de placenta, hemorragia grave, trombocitopenia o disfunción hepática grave.

En pacientes con dolor agudo en el abdomen superior o epigástrico o aquellos que tienen disfunción hepática grave, los niveles de glucosa, amilasa, lipasa y amoníaco pueden ayudar en el diagnóstico diferencial. La púrpura trombocitopénica (PTT) es rara en el embarazo, pero en pacientes con trombocitopenia (particularmente recuento de plaquetas <50 000/microL), hemólisis con glóbulos rojos fragmentados en el frotis de sangre, hallazgos neurológicos graves y una prueba de coagulación normal (tiempo de protrombina, activado tiempo de tromboplastina parcial, nivel de fibrinógeno), muy baja actividad de ADAMTS13 (<10 por ciento) confirma el diagnóstico.

**Evaluación del estado fetal:** el estado fetal se evalúa simultáneamente con la evaluación materna o el postdiagnóstico, según el grado de preocupación cuando se evalúa a la madre. Como mínimo, se realiza una prueba sin estrés o un perfil biofísico, si corresponde para la edad gestacional. La ecografía está indicada para evaluar el volumen de líquido amniótico y estimar el peso fetal dado el mayor riesgo de oligohidramnios y restricción del crecimiento fetal (FGR).

**Medición de factores angiogénicos:** la medición de factores antiangiogénicos urinarios o plasmáticos, como la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1), y factores angiogénicos, como el factor de crecimiento placentario (PIGF), o sus proporciones, puede ser útil para distinguir preeclampsia de otros trastornos hipertensivos-proteinúricos o para determinar si una paciente con algunas de las manifestaciones de preeclampsia pero que no cumple con los criterios de diagnóstico requiere intervención médica, como hospitalización o parto.

Estas pruebas parecen diagnosticar con precisión la preeclampsia. Además, los estudios y ensayos prospectivos sugieren que los marcadores angiogénicos tienen un alto valor predictivo negativo y, por lo tanto, pueden ser útiles para descartar la preeclampsia y reducir el tiempo hasta el diagnóstico<sup>78,79</sup>. Sin

embargo, la utilidad clínica sigue siendo poco clara en la actualidad. El diagnóstico temprano y preciso puede estar asociado con beneficios como lo sugiere el ensayo INSPIRE, pero este ensayo fue bastante pequeño y no hubo mejoras en los resultados maternos y/o neonatales<sup>80</sup>.

Las pruebas para la medición de factores angiogénicos están disponibles comercialmente en algunos países (no en los Estados Unidos), pero en general todavía se consideran en fase de investigación<sup>81</sup>

- ACOG/SMFM: el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMFM) no recomiendan la medición de factores angiogénicos para el diagnóstico o la exclusión de la preeclampsia.

- NICE: en el Reino Unido, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención (NICE, por sus siglas en inglés) sugiere ofrecer pruebas basadas en PIGF, que deben usarse con una evaluación clínica estándar, para ayudar a confirmar o descartar la preeclampsia en pacientes con sospecha del trastorno entre 20+0 y 36+6 semanas de gestación<sup>82</sup>. Sugieren el uso de cualquiera de las cuatro pruebas específicas (DELFIAXpress PIGF 1-2-3, DELFIAXpress sFlt-1/Xpress PIGF1-2-3 ratio, Elecsys immunoassay sFlt-1/PIGF ratio, Triage PIGF test) y no repetir la prueba si la prueba inicial es negativa. Hacen hincapié en el uso de la prueba junto con la información clínica para las decisiones sobre la atención (p. ej., hospitalización o transferencia a una unidad especializada) y recomiendan no usar la prueba PIGF para tomar decisiones sobre el momento del parto en pacientes embarazadas entre 20+0 y 36+6 semanas de gestación. Por último, sugieren que la prueba puede ser de mayor beneficio en pacientes con mayor riesgo de resultados maternos adversos.

- ISSHP: la guía práctica de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) establece que se puede realizar una evaluación del desequilibrio angiogénico (si está disponible). Un desequilibrio (PIGF reducido <percentil 5 para la edad gestacional o relación sFlt/PIGF aumentada [p. ej., >38 según el ensayo de Roche]) fortalecería el diagnóstico clínico, pero no debe usarse como único criterio para diagnosticar preeclampsia<sup>16</sup>.

## 2.2.8 Espectro de la enfermedad

### Posibles Hallazgos de Laboratorio

- **Proteinuria:** la proteinuria en la preeclampsia se puede definir como cualquiera de los siguientes<sup>17</sup>:
  - Mayor igual 0,3 g de proteína en una muestra de orina de 24 horas. La integridad de la recolección de orina de 24 horas se puede estimar a partir de la excreción de creatinina, que debe ser de 15 a 20 mg/kg (133 a 177 micromol/kg) de peso corporal magro en mujeres.
  - Proporción aleatoria de proteína a creatinina en orina  $\geq 0,3$  mg de proteína/mg de creatinina (30 mg/mmol) (algunos médicos optan por confirmar la presencia de  $\geq 0,3$  g de proteína con una recolección de 24 horas).
  - Proteína  $\geq 2+$  en una tira reactiva de papel sumergida en una muestra de orina fresca, limpia y evacuada en la mitad del chorro (solo si uno de los métodos cuantitativos anteriores no está disponible. (2+ es equivalente a 100 a 300 mg/dL y funciona mejor que 1 +, que no detecta con precisión ni excluye el umbral de proteínas para la preeclampsia)<sup>83</sup>.

La proteinuria generalmente aumenta a medida que avanza la preeclampsia, pero el aumento de la excreción urinaria de proteínas puede ser un hallazgo tardío<sup>84</sup>. Suele permanecer  $< 5$  g/día, pero pueden observarse niveles  $> 10$  g/día. La preeclampsia es la causa más común de proteinuria severa en el embarazo. La proteinuria se debe, en parte, a la alteración de la integridad de la barrera de filtración glomerular y al manejo tubular alterado de las proteínas filtradas (hipofiltración), lo que conduce a un aumento de la excreción no selectiva de proteínas<sup>85</sup>.

- **Nivel elevado de creatinina:** el aumento fisiológico de la TFG durante un embarazo normal da como resultado una disminución de la concentración sérica de creatinina, que cae en un promedio de 0,4 mg/dL (35 micromol/L) a un rango de 0,4 a 0,8 mg/dL (35 a 70 micromol/L). La concentración de creatinina sérica en pacientes con preeclampsia generalmente permanece en este rango o solo

ligeramente elevada. Un nivel de creatinina  $>1,1$  mg/dL (97,3 micromol/L) indica el extremo grave del espectro de la enfermedad. Algunas pautas también incluyen la duplicación de la creatinina basal del paciente en ausencia de otra enfermedad renal como indicativo del extremo grave del espectro de la enfermedad. Aunque los niveles de creatinina permanecen  $<1,5$  mg/dL (133 micromol/L) en la mayoría de las pacientes, la preeclampsia es la causa más común de lesión renal aguda en el embarazo. El aumento de la creatinina sérica se debe principalmente a una caída de la TFG; el flujo plasmático renal también disminuye, pero en menor grado.

- Trombocitopenia: se produce un recuento de plaquetas inferior a 150 000/microl en aproximadamente el 20 % de las pacientes con preeclampsia<sup>17</sup>. El extremo grave del espectro de la enfermedad se caracteriza por un recuento de plaquetas inferior a 100.000/microl. La trombocitopenia es la anomalía de la coagulación más frecuente en la preeclampsia. La lesión y la activación del endotelio microangiopático dan como resultado la formación de trombos de plaquetas y fibrina en la microvasculatura. El consumo acelerado de plaquetas conduce a trombocitopenia.

- Hemólisis: los esquistocitos y las células en casco en el frotis de sangre periférica, sugieren hemólisis microangiopática, que es un hallazgo en la enfermedad grave. La elevación del nivel de bilirrubina indirecta en suero también sugiere hemólisis. Las elevaciones del lactato deshidrogenasa (LDH) suelen estar relacionadas con la disfunción hepática, pero pueden deberse a hemólisis o a ambas.

- Hemoconcentración: la hemoconcentración puede deberse a la contracción del espacio intravascular secundaria al vasoespasmo, así como a la fuga capilar. El hematocrito generalmente aumenta (rango de 36 a 43 por ciento en un estudio<sup>86</sup>). Cuando la hemólisis y la hemoconcentración ocurren al mismo tiempo, los efectos sobre el hematocrito pueden anularse entre sí, dando como resultado un valor normal.

- Estudios de coagulación – El tiempo de trombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y la concentración de fibrinógeno no suelen verse afectados por

la preeclampsia a menos que haya complicaciones adicionales, como trombocitopenia grave, desprendimiento de placenta, hemorragia grave o disfunción hepática grave<sup>87</sup>

- Químicas hepáticas elevadas: las químicas hepáticas aumentan en pacientes en el extremo grave del espectro de la enfermedad, que se caracteriza por niveles elevados de transaminasas (definidos como el doble del límite superior normal para el laboratorio local). Las anomalías en la química hepática se deben a la reducción del flujo sanguíneo hepático por el depósito de fibrina sinusoidal y periportal y el depósito de grasa micro vesicular, lo que puede provocar isquemia, necrosis y hemorragia periportal<sup>88</sup>. Con poca frecuencia se presenta hematoma subcapsular, insuficiencia hepática o ruptura. Un nivel elevado de bilirrubina indirecta en suero sugiere hemólisis.

- Hiperuricemia: la asociación entre la hiperuricemia y la preeclampsia se conoce desde hace décadas. Lo más probable es que la causa esté relacionada con una reducción de la TFG. Sin embargo, el aumento del ácido úrico sérico suele ser mayor de lo esperado para reducciones leves de la TFG, lo que lleva a la hipótesis de que la disminución de la secreción tubular o el aumento de la reabsorción en los túbulos renales proximales desempeñan un papel<sup>89</sup>.

Aunque los metanálisis han concluido que los niveles de ácido úrico no son un predictor preciso de las complicaciones asociadas con la preeclampsia este tema sigue siendo controvertido debido a la inconsistencia entre los estudios. Por ejemplo, los datos de un estudio internacional prospectivo de pacientes ingresadas en el hospital con preeclampsia mostraron que el ácido úrico sérico corregido para la edad gestacional es clínicamente útil para predecir resultados adversos perinatales, pero no maternos<sup>90</sup>.

### **Hallazgos ecográficos potenciales**

- Ecografía fetal: la preeclampsia que se desarrolla clínicamente antes del término a menudo se asocia con un crecimiento fetal subóptimo debido a la reducción de la perfusión uteroplacentaria. La restricción del crecimiento fetal (RCF) puede estar acompañada de oligohidramnios debido a la redistribución de

la circulación fetal lejos de los riñones y hacia órganos más vitales, particularmente el cerebro. Por el contrario, la preeclampsia que se desarrolla clínicamente a término tiende a asociarse con un crecimiento apropiado para la edad gestacional y un volumen normal de líquido amniótico; en algunos casos, el feto puede ser grande para la edad gestacional<sup>91,92</sup>.

La hidropesía fetal rara vez se observa y es la causa más que el resultado de la preeclampsia. La hidropesía de cualquier etiología puede asociarse con síntomas similares a la preeclampsia y se denomina síndrome del espejo.

- Doppler de la arteria uterina y umbilical: el aumento de la impedancia del flujo en las arterias uterinas debido a un mal desarrollo uteroplacentario se manifiesta por un aumento en el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y una muesca en la arteria uterina en la velocimetría Doppler. Sin embargo, este hallazgo no es sensible ni específico para la preeclampsia.

El aumento de la resistencia en los vasos sanguíneos de la placenta se refleja en el aumento de los índices Doppler de la arteria umbilical. El flujo diastólico final ausente e invertido son las anomalías más graves y se asocian con un resultado perinatal deficiente.

### **2.2.9 Diagnóstico Diferencial**

Al evaluar a las pacientes en busca de una posible preeclampsia, generalmente es más seguro asumir que la hipertensión de inicio reciente en el embarazo se debe a la preeclampsia, incluso si no se cumplen todos los criterios de diagnóstico y la presión arterial solo está levemente elevada, ya que la preeclampsia puede progresar a eclampsia o otras formas graves de la enfermedad en un corto período de tiempo. Sin embargo, varios otros trastornos pueden manifestar algunos o muchos de los signos y síntomas de la preeclampsia.

Las causas de hipertensión en el embarazo que no están relacionadas con el estado de gestación incluyen hipertensión crónica (ya sea primaria o secundaria), enfermedad renal crónica, lesión renal aguda, otros trastornos médicos (p. ej., feocromocitoma, algunos trastornos neurológicos, algunos

trastornos endocrinos [p. ej., hipertiroidismo]), y uso/abandono de algunas drogas. La mayoría de las pacientes embarazadas con hipertensión y trombocitopenia y/o transaminasas elevadas tienen preeclampsia con características graves; Los diagnósticos alternativos a considerar incluyen síndrome HELLP, hígado graso agudo del embarazo (AFLP), microangiopatía trombótica (p. ej., púrpura trombocitopénica trombótica [TTP], síndrome urémico hemolítico [HUS]), lupus eritematoso sistémico (SLE) y síndrome antifosfolípido (APS).

### **2.2.10 Curso De La Enfermedad**

**Descripción general:** la preeclampsia puede ser una enfermedad progresiva. Aunque la mayoría de las pacientes desarrollan signos de la enfermedad al final del embarazo con un empeoramiento gradual hasta dar a luz, en aproximadamente el 25 % de las pacientes, especialmente aquellas con preeclampsia de aparición temprana, la hipertensión se vuelve grave y/o se hacen evidentes los signos y síntomas de daño significativo en los órganos diana durante un período de días a semanas. Es importante tener en cuenta que las secuelas graves (disfunción significativa de órganos diana, muerte) pueden ocurrir en pacientes sin hipertensión grave. El dolor torácico, la disnea y el bajo recuento de plaquetas parecen ser particularmente predictivos de complicaciones mortales o potencialmente mortales<sup>93</sup>.

En la mayoría de las pacientes, la resolución de los signos y síntomas maternos de la enfermedad ocurre de manera variable en el período posparto, y algunos síntomas desaparecen en cuestión de horas (p. ej., dolor de cabeza), mientras que otros pueden tardar semanas o meses (p. ej., proteinuria). Por lo general, la movilización del líquido del tercer espacio y la diuresis comienzan dentro de las 48 horas posteriores al parto. La hipertensión puede empeorar durante la primera y, en ocasiones, la segunda semana posparto, pero se normaliza en la mayoría de las pacientes dentro de las cuatro semanas posteriores al parto<sup>94</sup>. En raras ocasiones, la hipertensión persiste más allá de los tres meses. La proteinuria por lo general comienza a mejorar en unos pocos días; sin embargo, en pacientes con varios gramos de excreción de proteínas, la resolución completa puede tardar semanas o meses<sup>95</sup>.

En algunas pacientes, los signos y síntomas de la preeclampsia se reconocen por primera vez después del parto (es decir, preeclampsia posparto), generalmente dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento. Aunque no está claro por qué los signos y síntomas de la preeclampsia pueden reconocerse por primera vez o empeorar después del nacimiento, la preeclampsia posparto no es causada por fragmentos grandes de placenta retenida. La preeclampsia posparto puede representar un subgrupo de pacientes que tuvieron preeclampsia subclínica antes del nacimiento, eliminación tardía de factores antiangiogénicos, activación del sistema del complemento después del nacimiento y/o movilización de líquido extracelular en el sistema intravascular que conduce a hipertensión por carga de volumen y vasoconstricción cerebral<sup>75</sup>.

El legrado puede acelerar ligeramente la caída de la concentración soluble de tirosina quinasa-1 (sFlt-1) similar a fms al eliminar el citotrofoblasto residual en la decidua basal. Los ensayos aleatorizados informaron datos contradictorios sobre el valor del legrado para acelerar la recuperación de la preeclampsia y la eclampsia<sup>96</sup> y se informó la progresión de la preeclampsia preparto a la eclampsia posparto después de la histerectomía por cesárea, lo que sugiere que los fragmentos de placenta retenida no son un factor causal<sup>97</sup>. Por lo tanto, recomendamos no realizar un legrado posparto como tratamiento adyuvante del trastorno.

**Riesgo de muerte materna:** las pacientes con preeclampsia tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones obstétricas o médicas potencialmente mortales. En todo el mundo, del 10 al 15 por ciento de las muertes maternas directas (es decir, como resultado de complicaciones obstétricas del embarazo) están asociadas con preeclampsia/eclampsia<sup>98</sup>.

En los Estados Unidos, la preeclampsia/eclampsia es una de las cuatro principales causas de muerte materna, junto con la hemorragia, las enfermedades cardiovasculares y la tromboembolia<sup>99</sup>. Entre las muertes maternas en los EE. UU. que ocurrieron durante la hospitalización del parto (2017 a 2019), aproximadamente una cuarta parte tenía hipertensión documentada asociada con el embarazo (hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia, hipertensión crónica con preeclampsia superpuesta) y

un tercio tenía hipertensión documentada (hipertensión crónica), asociado al embarazo o no especificado). En estudios previos en EE. UU., hubo aproximadamente una muerte materna por preeclampsia/eclampsia por cada 100 000 nacidos vivos, con una tasa de letalidad de 6,4 muertes por cada 10 000 casos<sup>100</sup>. En los países de ingresos bajos y medianos, la tasa de mortalidad materna por preeclampsia es más alta, aproximadamente 40 por cada 100 000 nacidos vivos en un estudio<sup>101</sup>.

La mortalidad materna es particularmente alta en pacientes con preeclampsia y enfermedad cardíaca. En un registro prospectivo mundial de casi 6000 embarazos en pacientes con enfermedades del corazón, 172 desarrollaron preeclampsia y seis de estas pacientes fallecieron (3,5 por ciento); tres de las muertes fueron por insuficiencia cardíaca <sup>102</sup>. La mortalidad materna fue mucho menor (0,6 por ciento) en aquellas sin trastorno hipertensivo del embarazo.

**Complicaciones fetales:** para el feto, la preeclampsia puede conducir a una restricción del crecimiento y oligohidramnios, así como a un parto prematuro indicado médica u obstétricamente. La restricción del crecimiento fetal resulta de una placentación inadecuada, generalmente asociada con preeclampsia de inicio temprano. Como resultado, la morbilidad y mortalidad perinatal aumentan, con el mayor riesgo en embarazos con inicio de preeclampsia antes de las 34 semanas de gestación. La preeclampsia de inicio tardío puede no afectar el crecimiento fetal.

**Resultados a largo plazo:** pronóstico materno a largo plazo (riesgo de recurrencia, mayor riesgo de complicaciones obstétricas relacionadas en futuros embarazos) es decir, mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y renales en etapas posteriores de la vida) y el pronóstico a largo plazo para la descendencia se revisan por separado.

## 2.3 Contextualización

Nuestro estudio será realizado en el Hospital General Plaza de la Salud, este encuentra en la Av. Ortega y Gasset, Ensanche La Fe, Santo Domingo, Rep. Dom. El Hospital fue inaugurado el 10 de agosto de 1996. El Hospital ha sido

concebido como una institución médico-asistencial del más alto nivel científico que se pueda ofrecer en el país. El personal médico ha sido conformado por especialistas, sub-especialistas y médicos generales o internos, agrupados en Departamentos: Medicina interna, Cirugía General, Ginecología Obstetricia, Gastroenterología y Endoscopia, Pediatría, Enseñanza e Investigación, Traumatología y Ortopedia.

El Hospital General Plaza de la Salud tiene como visión que para el 2026 se habrá convertido en un sistema de salud integral y de calidad con capacidad para responder a las necesidades del país y como misión brindar atención médica integral de calidad a la población local y global, soportada por un equipo humano calificado y motivado en el marco de los valores institucionales.

Como parte de esa visión de mantenerse a la vanguardia el HGPS crea en junio del año 2019 el Servicio de Medicina Materno Fetal y con este se abre paralelamente la primera residencia de Medicina Materno Fetal en la capital del país. El objetivo de este servicio es brindar apoyo al servicio de Obstetricia mediante la prevención y tamizaje de patologías que compliquen el embarazo como son los trastornos hipertensivos y el parto pretérmino, además fortalecer el diagnóstico prenatal y el seguimiento, tratamiento y control de los embarazos de alto riesgo con el objetivo de disminuir la morbimortalidad materno-feto-neonatal.

Situación de los trastornos hipertensivos del embarazo en República Dominicana.

En el año 2017 se realizó un estudio de tesis por la doctora Benítez- Rodríguez y colaboradores en la ciudad de Santiago de los Caballeros encontrando que la prevalencia de preeclampsia fue de un 13.8 %. Entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia, un 52% eran pacientes nulíparas. El 83.3% de las pacientes con preeclampsia nulíparas eran menores de 20 años.<sup>103</sup>

Pichardo y col encontraron que la hipertensión arterial como enfermedad crónica está presente en el 34.7% de la población dominicana, y en el 32.8% de las mujeres. Esta información reviste importancia en relación con el grupo de

mujeres que cursando vida sexual activa se embarazan bajo la condición de hipertensión crónica.<sup>104</sup>

En el año 2006 la doctora Lugo encontró que, en el Hospital de la Mujer Dominicana, la hipertensión asociada al embarazo se presenta con frecuencia de 11%, de forma específica esta frecuencia aumenta en grupos de adolescentes alcanzando una cifra de un 18%.<sup>105</sup>

## **2.4 Aspectos Sociales**

La hipertensión arterial como enfermedad crónica está presente en el 34.7% de la población Dominicana, y en el 32.8% de las mujeres.<sup>106</sup>

En América Latina, una cuarta parte de las defunciones maternas se relacionan con Los trastornos hipertensivos del embarazo. Entre los trastornos hipertensivos que complican el embarazo, la preeclampsia y la eclampsia sobresalen como las causas principales de morbilidad y mortalidad maternas y perinatales. La mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia y la eclampsia se pueden evitar prestando atención oportuna y eficaz a las mujeres que tienen estas complicaciones. En la República Dominicana entre las principales causas de muertes reportadas durante el 2009-2013 se destaca la hipertensión gestacional con un 23.4%.

El protocolo nacional de atención de prevención y tratamiento de la hipertensión del embarazo, recomienda el uso de 75-100 mg de aspirina oral en pacientes con alto riesgo de preeclampsia por factores maternos (Trastorno hipertensivo en embarazo anterior, enfermedad adrenal crónica, enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico o síndrome, antifosfolípidos Diabetes tipo 1 y 2, hipertensión crónica, trombofilias(congénitas y adquiridas)). Según la Fundación de Medicina Fetal, esta conducta solo es capaz de detectar un 34% de las pacientes que van a presentar trastornos hipertensivo en el embarazo antes de las 37 semanas y un 30% de las pacientes que van a presentar trastornos hipertensivo en el embarazo después de las 37 semanas. Es decir, que una gran parte de la población estaría fuera del grupo, quedando sin ninguna intervención que podría prevenir la gravedad de la enfermedad o la enfermedad misma.

Sin embargo, al aplicar el algoritmo de detección de preeclampsia de la Fundación de Medicina Fetal, que incluye no solo las características maternas sino también la presión arterial media y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina por doppler obstétrico, podemos detectar hasta un 79% de las pacientes que van a presentar un trastorno hipertensivo (tipo preeclampsia) en el embarazo antes de las 37 semanas.

## **CAPITULO III: DISEÑO METODOLÓGICO**

## Capítulo III: Diseño Metodológico

### 3.1 Tipo De Estudio

El presente trabajo de investigación fue de diseño observacional, descriptivo, de corte transversal o de prevalencia.

### 3.2 Variables

- Período del embarazo
- Tipo de embarazo
- Factores de Riesgo maternos
- Historia Obstétrica
- Preeclampsia
- Índice de masa corporal
- Presión arterial Media
- Clasificación de riesgo según la Fundación de medicina materno fetal
- Hallazgos sonográficos del Índice de pulsatilidad promedio de la arteria Uterina
- Valor Diagnostico de la prueba
- Resultados neonatales

#### 3.2.1 Operacionalización De Las Variables

Variable	Definición	Indicador	Escala	Tipo de variable
<b>Dependiente</b>				
Período del embarazo	El embarazo se divide en 3 trimestres. Cada trimestre dura poco más de 13 semanas.	Primer día de tu último periodo menstrual.	-Primer trimestre -Segundo trimestre -Tercer trimestre	Nominal
Tipo de embarazo	Embarazo intrauterino	Imagen sonográfica de número de fetos	Único Gemelar	Ordinal
Factores de Riesgo	Cualquier rasgo,	Fumadora Historia Familiar	Presente	Nominal

maternos	característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	de preeclampsia Madre con preeclampsia Diabetes Mellitus I-II Hipertensión arterial crónica Lupus eritematoso Sistémico Síndrome antifosfolípido Historia personal de preeclampsia Método de concepción	Ausente	
Historia Obstétrica	Recopilación de información sobre la salud reproductiva de una mujer.	Abortos Partos a término o Pretérmino		Nominal
Preeclampsia	Nueva aparición de hipertensión y proteinuria o la nueva aparición de hipertensión más disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria en una paciente previamente normotensa, típicamente después de 20 semanas de gestación o posparto	TA: $\geq 140$ / $\geq 90$ mmHg Proteinuria $\geq 0,3$ g en una muestra de orina de 24 horas Plaquetas $< 100.000$ /microL Creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL Transaminasas hepáticas al menos el doble del límite superior Edema pulmonar Cefalea de nueva aparición Síntomas visuales	SI NO	Ordinal
Indice de masa corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de una persona	Talla Peso	Metros Kilogramos	Ordinal
<b>Independientes</b>				
Presión arterial Media	Promedio de la presión en las	Tensiómetro		Ordinal

	arterias durante un ciclo cardíaco.			
Clasificación de riesgo según la Fundación de medicina materno fetal	Modelo que se utiliza para calcular riesgo de preeclampsia a cualquier edad gestacional	Historia clínica Factores de riesgo Presión arterial median Índice de pulsatilidad promedio de la arteria uterina	Alto menor de 1 en 100 Bajo mayor de 1 en 100	Ordinal
Hallazgos sonográficos del Índice de pulsatilidad promedio de la arteria Uterina	Medida de Flujo uterino	Doppler Obstétrico	Patológico No patológico	Ordinal
Edad	Años de vida desde el nacimiento hasta el estudio	Cedula Acta de nacimiento	<15 años 15-19 20-24 25-29 30-34 >35	Ordinal
Valor Diagnostico de la prueba	Probabilidad de que el paciente tenga o no la enfermedad dado.	Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Sensibilidad Especificidad Incidencia	Alto valor Bajo valor	Ordinal
Resultados neonatales	Peso del RN Sexo del RN Apgar Edad gestacional	Balanza. Condición anatómica que identifica el sexo, edad gestacional al examen físico. Historia Clínica	Gramos Femenino, Masculino 8/9, 7/8, menor de 6/8 Mayor 34 semanas, menor de 34 semanas.	Ordinal Nominal

### **3.3 Métodos y técnicas de la investigación**

Se realizó una revisión de las historias clínicas, la cual es un documento legal en donde se consignan todos los datos de la atención médica, previo permiso a del departamento de enseñanza y de ser aprobado por el comité de ética del Hospital General Plaza de la Salud con el código 23TPG-550 y de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) con el numero CEI2023-0143

Se calculó el riesgo de preeclampsia a cada paciente incluida en el estudio con el programa informático que usa la Fetal Medicine Fundation (FMF), teniendo como resultados pacientes con un alto riesgo (menor de 1 por cada 100 mujeres) y otras con bajo riesgo (mayor de 1 por cada 100 mujeres). A las de alto riesgo para desarrollar preeclampsia en el primer trimestre se les recomendó el uso de aspirina en la noche tal como establecen los protocolos actuales, y se le dio seguimiento con Doppler obstétrico, según su caso. Se hizo un balance de los casos, dividiendo el análisis por los siguientes subgrupos, pacientes con alto riesgo de preeclampsia que usen aspirina y las que no, pacientes con bajo riesgo de preeclampsia que usen aspirina y otras no. Se seleccionó un conjunto de instrumentos con propiedades de sensibilidad y especificidad adecuadas para la medición de las variables de interés.

### **3.4 Instrumento de recolección de datos**

La metodología fue de forma retrospectiva del expediente clínico de los pacientes. Como instrumento se desarrolló y se aplicó una ficha para la recolección de datos y de esta forma se recopiló información necesaria para el estudio. La ficha de recolección de datos se elaboró considerando las variables operacionales.

### **3.5 Población y Muestra:**

**Universo:** Estuvo conformado por 1,114 pacientes atendidas y que culminaron su embarazo en el Hospital General Plaza de la Salud durante el periodo de Julio 2022- mayo 2023.

**Población y Muestra:** La población fue de 441 a las cuales se les hizo un estudio entre las 11 a 13.6 semanas y/o entre las 19 a 24 semanas en el periodo de julio 2022- diciembre 2022 en la Unidad de Medicina Materno Fetal y la muestra estuvo conformada por 157 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

### **3.5.1. Criterios de Inclusión**

Serán considerados como población de estudio:

- Todas las gestantes las cuales tuvieron los datos necesarios en el expediente clínico para poder hacer el calculo de riesgo en el sistema de la Fetal Medicine Foundation y cuya terminación del embarazo ocurrió, durante julio 2022- diciembre 2022.
- Pacientes con gestación única sin diagnóstico de algún tipo de trastornos hipertensivos del embarazo al momento de hacer el calculo.
- Pacientes con gestación única sin malformaciones congénitas.
- Expediente clínico completo

### **3.5.2. Criterios de Exclusion**

- Pacientes con diagnóstico de algún tipo de trastornos hipertensivos del embarazo al momento de hacer el cálculo.
- Pacientes con gestaciones múltiples
- Pacientes con expedientes incompletos

## **3.6 Procesamiento estadístico de datos**

Para el procesamiento de la información, se confeccionó un formulario con las variables estudiadas, luego se traslado esa información para el análisis estadístico al paquete de estadístico SPSS versión 29.

Se estableció un balanceo en varios subgrupos a través de las variables de la edad materna, IMC y los antecedentes de preeclampsia, uso de aspirina. Se estimó bajo un análisis de potencia con un nivel de significación de 0.05 para pruebas de proporciones (Prueba Exacta de Fisher).

Para la presentación de los datos se utilizaron tablas y análisis de cuadros estadísticos.

### **3.7 Consideraciones Éticas**

El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a el Comité de Investigación del Hospital General Plaza de la Salud y al de la Universidad Iberoamericana (UNIBE) para buscar su no objeción. Siendo aprobado el mismo con el numero CEI-2023-0143. El estudio implicó el manejo de datos de identificación al evaluar los records de las pacientes. Los mismos fueron manejados con confidencialidad, e introducidos en la base de datos que se creó con esta información, la cual fue protegida por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora.

El estudio fue un No Experimental, por consiguiente, no se empleó ningún tipo de experimentación en las pacientes o sujetos de estudio, con lo que existió un mínimo de riesgo para el mismo. Se respetó la confidencialidad de los datos obtenidos, así como también la identidad de las pacientes, solamente limitando su edad y su estado civil respetando el principio de no maleficencia

## **CAPITULO IV: RESULTADOS**

## Capítulo IV: Resultados

A la unidad de Medicina Materno Fetal asistieron un total de 441 pacientes y se les realizó al menos un estudio entre las 11 y las 13.6 semanas y/o entre las 19 y las 24 semanas en el periodo de julio 2022- diciembre 2022. De estas 441 pacientes, 157 tuvieron resultados perinatales disponibles y a su vez, fueron elegibles para formar parte de esta investigación. Los datos que se presentan a continuación son los resultados del seguimiento de dichas pacientes y sus recién nacidos.

**Tabla No. 1.** Distribución de los grupos de edades de las pacientes a la cual se les realizó el tamizaje de preeclampsia en el periodo de julio 2022- diciembre 2022 en la Unidad de Medicina Materno Fetal

		Frecuencia	%
<b>EDAD</b>	15 a 19 años	2	1.3
	20 a 24 años	19	12.1
	25 a 29 años	60	38.2
	30 a 34 años	51	32.5
	Mayor de 35 años	25	15.9
	Total	157	100.0

**Tabla No. 2.** Efectividad del calculo de riesgo de preeclampsia antes de las 37 semanas en la sonografía de las 11 a las 13.6 semanas y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- Diciembre 2022.

		Preeclampsia		Total
		Si	No	T
<b>Riesgo semana 37</b>	Alto	8	12	20
	Bajo	0	43	43
	No aplica	17	77	94
<b>Total</b>		25	132	157

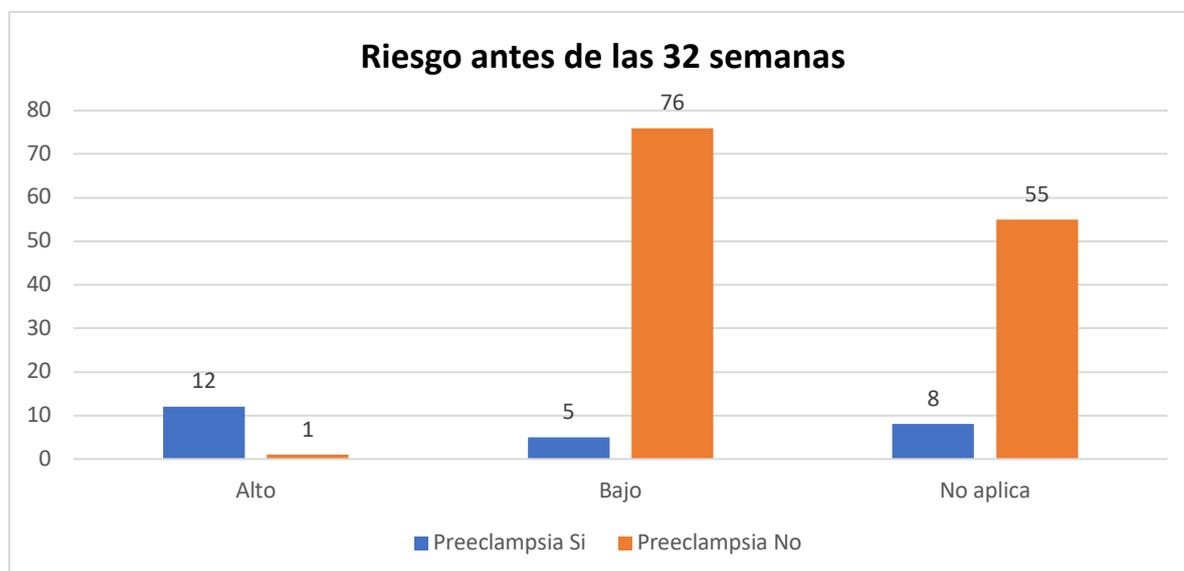
p = .001, OR: 21.8, IC: 95 %: 3.18– 5.0

**Tabla 3.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del cálculo de riesgo en la sonografía entre las 11 a 13.6 semanas en relación con la preeclampsia a las pacientes que se les realizo el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal julio 2022- diciembre 2022

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN
<b>Riesgo antes de las 37 semanas</b>	100	78	40	100

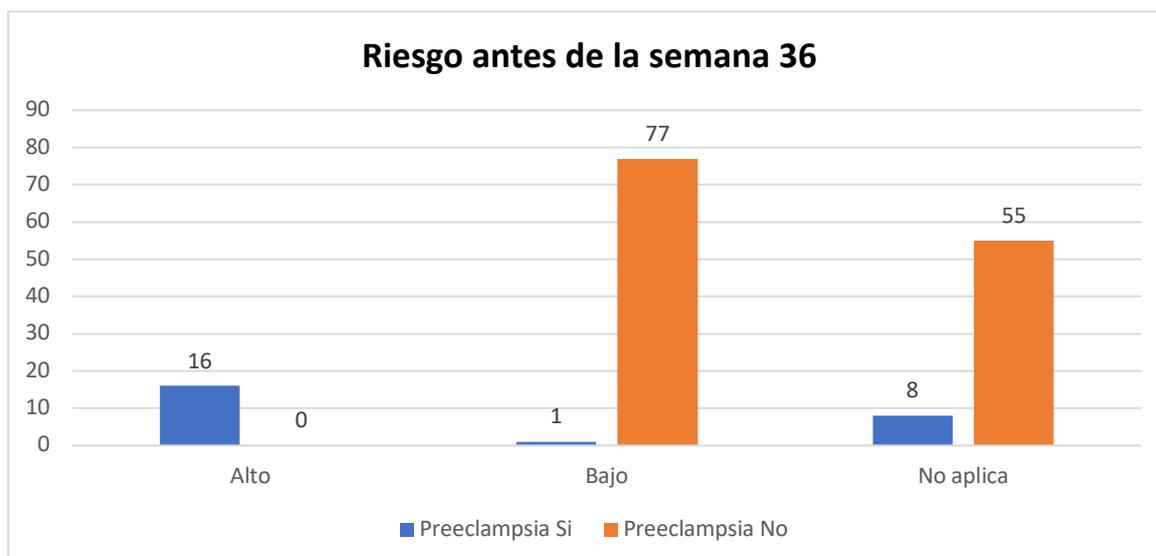
En la tabla 2 se muestra que de las 20 pacientes que tuvieron un riesgo alto en la sonografía genética (11 a 13.6 semanas) a 8 les dio preclampsia, esto quiere decir que a las pacientes con un alto riesgo de preeclampsia por el programa de la FMF tienen casi 22 veces más riesgo de que realmente les de preeclampsia, esto con un valor de p significativo. La sensibilidad y especificidad de la prueba fue de 100 y 78 % respectivamente para antes de las 37 semanas.

**Grafico 1.** Efectividad del calculo de riesgo de preeclampsia antes de las 32 semanas en la sonografía de las 19 a las 24 semanas y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizo el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- diciembre 2022



p = .001, OR: 45.1, IC: 95 %: 0.33 – 4.45

**Grafico 2.** Efectividad del calculo de riesgo de preeclampsia antes de las 36 semanas en la sonografía de las 19 a las 24 semanas y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizo el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- Diciembre 2022



p = .001, OR: 79, IC: 95 %: 0.99 – 5.77

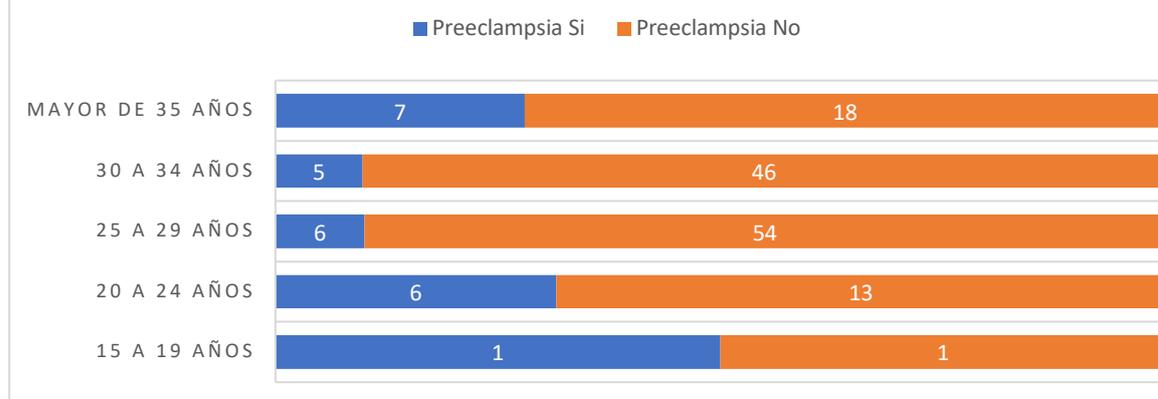
En el grafico 1 y 2 se muestra el cálculo de riesgo de riesgo en la sonografía entre las 18 a 24 semanas mostrando que en aquellas pacientes que salieron con un riesgo elevado 12 desarrollaron preeclampsia (calculó antes de las semanas 32) y 16 antes de la semana 36. La mejor sensibilidad se obtuvo en el cálculo antes de las 36 semanas para un 94 % y en ambos cálculos la especificidad fue muy buena (Ver tabla 4)

**Tabla 4.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos del cálculo de riesgo en la sonografía entre las 18 a 24 semanas en relación con la preeclampsia a las pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal julio 2022- diciembre 2022

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VVP	VPN
<b>Riesgo antes de las 36 semanas</b>	94	100	100	99
<b>Riesgo antes de las 32 semanas</b>	71	99	92	94

**Grafico 3.** Distribución de la edad materna y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- diciembre 2022

## RELACION DE LA EDAD MATERNA CON PREECLAMPSIA



En el gráfico 3 se evidencia que el grupo de edad que más desarrollo preeclampsia fue el de mayor de 35 años, seguidos por el rango de 20 a 29 años, sin ninguna relación estadística importante para una  $p: 0.027$ .

**Tabla 5.** Distribución del índice de masa corporal y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- Diciembre 2022

		Preeclampsia		Total
		Si	No	T
<b>IMC</b>	Menor a 18.5 Bajo peso	0	5	5
	18.5-24.9 Normopeso	6	59	65
	25 a 29.9 Sobrepeso	15	54	69
	Mayor a 30 Obesidad	4	14	18
<b>Total</b>		25	132	157

En relación con al índice de masa corporal (IMC), las pacientes con sobre peso tuvieron una incidencia de preeclampsia mayor, y las normo peso una incidencia menor.

**Tabla 6.** Relación entre el Doppler de las Arterias Uterinas y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- Diciembre 2022

		Preeclampsia				Total	
		Si	%	No	%	T	%
<b>Arterias Uterinas</b>	Patológicas	13	52	12	48	25	100
	No Patológicas	11	8.3	121	91.7	132	100
<b>Total</b>		24	15.3	133	84.7	157	100

p = .001, OR: 23.9, IC: 95 %: 1.48– 3.47

Las arterias uterinas patológicas se asociaron en un 52 % con la aparición de la preeclampsia y cuando estas estuvieron para bajo riesgo el 91.7 % no desarrollo preeclampsia. Si estas están patológicas significa que tienen un riesgo de 24 veces más de desarrollar preeclampsia. La sensibilidad del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es del 54 % cuando estas están alteradas y la especificidad es del 91 %.

**Tabla 7.** Relación entre el calculo de riesgo de preeclampsia, el uso de la aspirina y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizo el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022-Diciembre 2022.

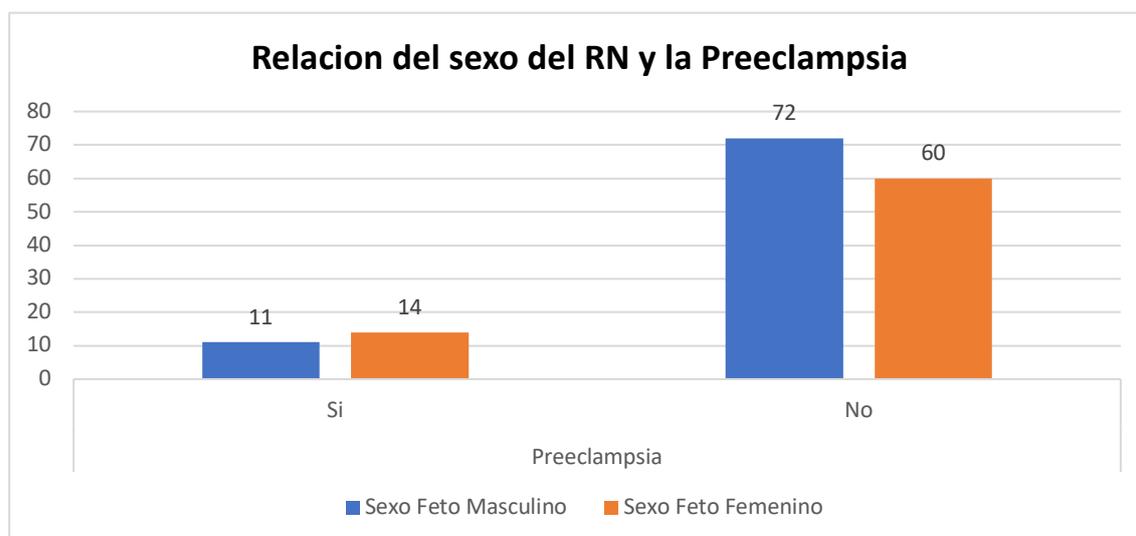
Uso de Aspirina			Riesgo antes 36 semanas		Riesgo antes 32 semanas	
			Alto	%	Alto	%
<b>Si</b>	Preeclampsia	Si	2	33	2	33
		No	0	0	1	10
	Total		2	13	3	19
<b>No</b>	Preeclampsia	Si	14	73	10	53
		No	0	0	0	0
	Total		14	100	10	7
<b>Total</b>	Preeclampsia	Si	16	64	12	48
		No	0	0	1	1
	Total		16	10	13	8

p = .001, OR: 72.9, IC: 95 %: 0.09 – 6.71 (36 semanas)

p = .001, OR: 46.0, IC: 95 %: 0.10 – 5.18 (32 semanas)

En relacion al uso de aspirina y la aparicion de preeclampsia en pacientes con alto riesgo para la misma, observamos que las pacientes que no usaron aspirina y tenian un alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia antes de la semana 36, el 73 % desarrollo preeclampsia y para aquellas con un alto riesgo antes de la semana 32, el 53 % desarrollo la patologia en etapas tempranas.

**Grafico 4.** Relación entre el sexo del recién nacido y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- diciembre 2022



$p = .033$ , OR: 0.93, IC: 95 %: 5.0 – 11.78

El 44 % de las madres que les dio preeclampsia los recién nacidos fueron de sexo masculino y al 56 % fueron femeninos, sin ninguna relacion significativa estadisticamente.

**Tabla 8.** Distribución del peso del recién nacido y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- diciembre 2022

		Preeclampsia				Total	
		Si	%	No	%	T	%
<b>PESO RN</b>	Mayor 4000g Macrosomico	0	0	2	2	2	1
	2500 a 3999 g Adecuado	11	44	119	90	130	83

	1500 a 2499 Peso Bajo	11	44	11	8	22	14
	1000 a 1499 Muy peso bajo	3	12	0	0	3	2
<b>Total</b>		25	100	132	100	157	100

p = .001, OR: 26.92, IC: 95 %: 5-0 – 16.0

El 90 % del peso de los recién nacidos de las madres que no les dio preeclampsia tuvieron un peso adecuado, contrario a los nacidos de madres con preeclampsia donde el peso fue significativamente menor que represento el 56% de los casos. El hecho de tener preeclampsia tuvo un riesgo 27 veces más de tener un recién nacido con un peso bajo o muy bajo al nacer.

**Tabla 9.** Relación entre la edad gestacional y la aparición de preeclampsia en pacientes que se les realizó el tamizaje de preeclampsia en la Unidad de Medicina Materno Fetal Julio 2022- Diciembre 2022

		Preeclampsia				Total	
		Si	%	No	%	T	%
<b>Edad Gestacional del parto</b>	Menos de 28 semanas	1	4	0	0	1	1
	28 a 30.6 semanas	3	12	0	0	3	2
	31 a 33.6 semanas	8	32	0	0	8	5
	34 a 36.6 semanas	4	16	14	11	18	12
	37 a 38.6 semanas	7	38	52	39	59	36
	39 a 41.6 semanas	2	8	66	50	68	43
	<b>Total</b>		25	100	132	100	157

p = .001, OR: 29.7, IC: 95 %: 0.79 – 6.11

En la tabla 9 evidenciamos que las pacientes que desarrollaron preeclampsia tienen un riesgo 30 veces más de tener un recién nacido menor a la semana 37, en un 64%, siendo el rango de semanas más frecuente dentro de la prematuridad entre 31 a 33.6 semanas, por otro lado, el 89 % de los recién nacidos de madres sin preeclampsia nacieron a término.

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

## Capítulo V: Discusión

En relación al rendimiento de la detección de preeclampsia basado en el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation (FMF), obtuvimos una sensibilidad de un 100 % ya que en todos los casos donde se determinó que el riesgo antes de las 37 semanas era alto y no usaron aspirina, el 100 % de ellos desarrollo preeclampsia, datos muy similares a los obtenidos por Leona Poon y colaboradores en el año 2008, donde se concluyó que la tasa de detección de preeclampsia por múltiplo logarítmico de la mediana de PAM y las variables maternas fue del 62,5 % para una tasa de falsos positivos del 10 %. Se concluyo que las variables maternas, junto con PAM, de las 11 (+0) a 13 (+6) semanas son útiles para identificar un grupo de alto riesgo para el desarrollo de PE <sup>11</sup>

En un trabajo publicado en la revista Americana de Obstetricia y Ginecología en el año 2020, se mencionó que la prueba triple FMF tiene tasas de detección del 90 % y 75 % para la predicción de preeclampsia temprana y pretérmino, respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 10 %. Se ha demostrado que el uso del modelo de predicción de FMF, seguido de la administración de aspirina en dosis bajas, reduce la tasa de preeclampsia prematura en un 62 %. El número necesario para detectar para prevenir 1 caso de preeclampsia prematura mediante la prueba triple de FMF es 250.<sup>107</sup> En esta investigación observamos que efectivamente el no usar aspirina en pacientes con un riesgo elevado de preeclampsia calculado con el algoritmo de la FMF el 73 % desarrollaron preeclampsia antes de la semana 36 y el 53 % antes de la semana 32.

En relación con la edad materna y la preeclampsia en nuestro estudio el grupo de edad más frecuente fue por encima de los 35 años lo que es considerado como gestantes añosas, datos que difieren con un estudio realizado por la doctora Benítez- Rodríguez y colaboradores en el año 2017 en la ciudad de Santiago de los Caballeros encontrando que la prevalencia de preeclampsia fue de un 13.8 %. Entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia, el 83.3% de las pacientes con preeclampsia nulíparas eran menores de 20 años mientras que un 90.9% de

las pacientes preeclámpicas multíparas se encontraban entre los 30-35 años, sin sobrepasar 35 años.<sup>103</sup>

En nuestra investigación encontramos que las arterias uterinas patológicas se asociaron en un 52 % con la aparición de la preeclampsia. Si estas están patológicas significa que tienen un riesgo de 24 veces más de desarrollar preeclampsia. La sensibilidad del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas es del 54 % cuando estas están alteradas y la especificidad es del 91 %. Amaral Pedroso y colaboradores<sup>107</sup> realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia actual sobre el papel del Doppler de la arteria uterina, aislado o en combinación con otros marcadores, en la detección de preeclampsia (PE) y restricción del crecimiento fetal (FGR) en la población general. Para esto treinta artículos fueron incluidos. Como predictor único, el Doppler de arteria uterina detecta menos del 50% de los casos de PE y no más del 40% de los embarazos afectados por FGR. Los modelos basados en regresión logística que permiten el cálculo del riesgo individual a partir de la combinación de múltiples marcadores, a su vez, es capaz de detectar ~ 75% de los casos de PE pretérmino.

En nuestra investigación hubo una asociación estadística con la aparición de la preeclampsia y la edad gestacional siendo los prematuros propiamente dicho y los prematuros tempranos los más frecuentes. En la investigación realizada por Rolnik y colaboradores en el año 2017, examinaron el rendimiento de la detección de preeclampsia (PE) prematura y a término mediante un algoritmo que combina factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de la arteria uterina y proteína plasmática A asociada al embarazo sérico materno y factor de crecimiento placentario de las 11 a las 13 semanas de gestación. Después de ajustar el efecto de la aspirina en las que recibieron este tratamiento, fue del 76,7 % (138/180) para PE prematura y del 43,1 % (194/450) para PE a término, con una tasa de detección positiva de 10,5% (2707/25 797) y tasa de detección negativa de 9,2% (2375/25 797). Finalmente, dentro de sus resultados encontraron que, de 25 797 embarazos, 180 (0,7%) casos terminaron PE pretérmino, 450 (1,7%) de PE a término y 25 167 (97,6%) sin PE<sup>13</sup>.

En conclusión, podemos decir que el tamizaje de preeclampsia utilizando el algoritmo de la FMF tanto en el primer trimestre aprovechando la sonografía genética entre las 11 a 13.6 semanas o en el segundo trimestre en la sonografía morfológica entre la semana 19 a 24 semanas constituyen métodos útiles en nuestro medio para la identificación de la preclamsia precoz y tardía. En relación con la profilaxis con aspirina en dicha población quedo claro que el no usarla en pacientes con un riesgo elevado se asoció en más del 50 % con el desarrollo de preeclampsia. Dado el número de participantes consideramos que se necesitan estudios más grandes para saber la utilidad del algoritmo de preeclampsia a nivel nacional.

## **CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES**

## Capítulo VI: Recomendaciones

- Continuar con el cálculo de riesgo de preeclampsia tanto en el primer trimestre como en el segundo trimestre de manera rutinaria y universal.
- Promover el uso de la calculadora de la fundación de Medicina Fetal en otros escenarios enfatizando que tiene mayor alcance de tamizaje.
- Realizar capacitación continua y promover la certificación en el Doppler de las arterias uterinas con la finalidad de disminuir las tasas de errores en la medición del índice de pulsatilidad de estas.
- Considerar el algoritmo de tamizaje de preeclampsia de la fundación de medicina fetal y su clasificación como paciente de alto riesgo dentro de los protocolos nacionales.
- En pacientes de alto riesgo, según el algoritmo de FMF, promover el uso de aspirina, así como concientizar acerca de las repercusiones materno y fetales cuando no se usa en casos necesitados
- Mejorar la correcta documentación en el sistema electrónico con la finalidad de poder registrar de manera clara y fácil la información de las pacientes en el post parto y los recién nacidos.
- Realizar más estudios relacionados con la detección y profilaxis de la preeclampsia.
- Resaltar que el calculo de riesgo de preeclampsia esta estimado hasta las 37 semanas, y que en base a esto, nuestro protocolo nacional recomienda desembrazo de trastorno hipertensivo no después de las 37 semanas,

## Referencias

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:1066–1074.
2. Papageorghiou, Aris Ta; Campbell, Stuartb. First trimester screening for preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 18(6):p 594-600, December 2006. | DOI: 10.1097/GCO.0b013e328010beda
3. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1367 – 1391.
4. Nacimientos prematuros [Internet]. World Health Organization. [citado 15 de enero de 2021]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010. PMID: 19464502.
6. Sisti G, Colombi I. New blood pressure cut off for preeclampsia definition: 130/80 mmHg. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 Sep;240:322-324. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.07.019. Epub 2019 Jul 26. PMID: 31377460.
7. Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017.
8. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2005 Mar 12;330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0. Epub 2005 Mar 2. PMID: 15743856; PMCID: PMC554027.
9. Ramlakhan KP, Malhamé I, Marelli A, Rutz T, Goland S, Franx A, Sliwa K, Elkayam U, Johnson MR, Hall R, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Hypertensive disorders of pregnant women with heart disease: the ESC EORP ROPAC Registry. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3749-3761. doi: 10.1093/eurheartj/ehac308. PMID: 35727736; PMCID: PMC9840477
10. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.
11. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2008 Apr;51(4):1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18259003.
12. North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, en EH, Stewart AW, Black MA, Taylor RS, Walker JJ, Baker PN, Kenny LC. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011 Apr 7;342:d1875. doi: 10.1136/bmj.d1875. PMID: 21474517; PMCID: PMC3072235.
13. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K,

- Nicolaides KH. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Oct;50(4):492-495. doi: 10.1002/uog.18816. Epub 2017 Aug 24. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Dec;50(6):807. PMID: 28741785.
14. Goto M, Koide K, Tokunaka M, Takita H, Hamada S, Nakamura M, Matsuoka R, Sekizawa A, Poon LC. Correction: Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11-13 weeks of gestation in a Japanese population. *Hypertens Res.* 2021 Jun;44(6):730. doi: 10.1038/s41440-020-00593-y. Erratum for: *Hypertens Res.* 2021 Jun;44(6):685-691. Erratum in: *Hypertens Res.* 2021 Feb 8;: Erratum in: *Hypertens Res.* 2021 Apr 9;: PMID: 33361826.
  15. Lai J, Syngelaki A, Nicolaides KH, von Dadelszen P, Magee LA. Impact of new definitions of preeclampsia at term on identification of adverse maternal and perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 May;224(5):518.e1-518.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.11.004. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33166504.
  16. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, Kenny LC, McCarthy F, Myers J, Poon LC, Rana S, Saito S, Staff AC, Tsigas E, von Dadelszen P. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Mar;27:148-169. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008. Epub 2021 Oct 9. PMID: 35066406.
  17. Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) Practice Bulletin No. 222: Hipertensión gestacional y preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e237.
  18. Payne B, Magee LA, von Dadelszen P. Assessment, surveillance and prognosis in pre-eclampsia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):449-62. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.003. Epub 2011 Apr 1. PMID: 21459048.
  19. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S; Guideline Development Group. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010 Aug 25;341:c2207. doi: 10.1136/bmj.c2207. PMID: 20739360.
  20. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P; Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 May;36(5):416-41. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0. PMID: 24927294.
  21. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L; Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and Determining Clinical Usefulness. *Hypertension.* 2021 May 5;77(5):1430-1441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781. Epub 2021 Mar 29. PMID: 33775113; PMCID: PMC8103569.
  22. Harmon QE, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, Skjærven R, Zhang J, Wilcox AJ. Risk of fetal death with preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015 Mar;125(3):628-635. doi: 10.1097/AOG.0000000000000696. PMID: 25730226; PMCID: PMC4347876

23. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;209(6):544.e1-544.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.019. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23973398.
24. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol.* 2004 May;103(5 Pt 1):981-91. doi: 10.1097/01.AOG.0000126245.35811.2a. PMID: 15121574
25. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Sep;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23746796.
26. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):391-403. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.01.006. Epub 2011 Feb 18. PMID: 21333604.
27. Wallis AB, Saftlas AF, Hsia J, Atrash HK. Secular trends in the rates of preeclampsia, eclampsia, and gestational hypertension, United States, 1987-2004. *Am J Hypertens.* 2008 May;21(5):521-6. doi: 10.1038/ajh.2008.20. Epub 2008 Mar 13. PMID: 18437143
28. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771-781. doi: 10.1097/AOG.0000000000000472. PMID: 25198279.
29. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1986 Nov;155(5):1011-6. doi: 10.1016/0002-9378(86)90336-4. PMID: 3777042.
30. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Oct;140(2):171-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2008.03.004. Epub 2008 Jun 20. PMID: 18571828.
31. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 Feb;92(2):131-40. doi: 10.1111/j.1471-0528.1985.tb01064.x. PMID: 3970893.
32. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Oct;187(4):1013-8. doi: 10.1067/mob.2002.126282. PMID: 12388998.
33. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Nov;179(5):1359-75. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70160-7. PMID: 9822529.
34. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW, Catov JM. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol.* 2018 Oct;132(4):843-849. doi: 10.1097/AOG.0000000000002870. PMID: 30204698; PMCID: PMC6331002.

35. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003 May;14(3):368-74. doi: 10.1097/00001648-200305000-00020. PMID: 12859040.
36. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, McDonald S, Thabane L, Akl EA, Hladunewich M, Akbari A, Joseph G, Sia W, Iansavichus AV, Garg AX. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Nov;6(11):2587-98. doi: 10.2215/CJN.10841210. Epub 2011 Sep 22. PMID: 21940842; PMCID: PMC3359575.
37. Bramham K, Briley AL, Seed PT, Poston L, Shennan AH, Chappell LC. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci*. 2011 Jul;18(7):623-30. doi: 10.1177/19337191110395403. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285450.
38. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod*. 2000 Aug;15(8):1856-64. PMID: 10920117.
39. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2002 Jan 3;346(1):33-8. doi: 10.1056/NEJMoa011379. PMID: 11778000.
40. Nilsson E, Salonen Ros H, Cnattingius S, Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG*. 2004 Mar;111(3):200-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00042x.x. PMID: 14961879.
41. Dawson LM, Parfrey PS, Hefferton D, Dicks EL, Cooper MJ, Young D, Marsden PA. Familial risk of preeclampsia in Newfoundland: a population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Jul;13(7):1901-6. doi: 10.1097/01.asn.0000017224.24670.82. PMID: 12089387.
42. Tsujimoto Y, Kataoka Y, Banno M, Taito S, Kokubo M, Masuzawa Y, Yamamoto Y. Association of low birthweight and premature birth with hypertensive disorders in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2022 Feb 1;40(2):205-212. doi: 10.1097/HJH.0000000000003020. PMID: 34992195.
43. Macedo TCC, Montagna E, Trevisan CM, Zaia V, de Oliveira R, Barbosa CP, Laganà AS, Bianco B. Prevalence of preeclampsia and eclampsia in adolescent pregnancy: A systematic review and meta-analysis of 291,247 adolescents worldwide since 1969. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 May;248:177-186. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.03.043. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32283429.
44. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Feb 13;14:69. doi: 10.1186/1471-2393-14-69. PMID: 24524652; PMCID: PMC3925787.
45. Luke B, Brown MB, Eisenberg ML, Callan C, Botting BJ, Pacey A, Sutcliffe AG, Baker VL. In vitro fertilization and risk for hypertensive disorders of pregnancy: associations with treatment parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Apr;222(4):350.e1-350.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.003. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31629726; PMCID: PMC7141970.
46. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage

- and review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007 Apr;24(4):257-66. doi: 10.1055/s-2007-976548. PMID: 17447188.
47. Skurnik G, Hurwitz S, McElrath TF, Tsen LC, Duey S, Saxena AR, Karumanchi A, Rich-Edwards JW, Seely EW. Labor therapeutics and BMI as risk factors for postpartum preeclampsia: A case-control study. *Pregnancy Hypertens*. 2017 Oct;10:177-181. doi: 10.1016/j.preghy.2017.07.142. Epub 2017 Jul 24. PMID: 29153674; PMCID: PMC5747249.
  48. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006 Sep-Oct;27(9-10):939-58. doi: 10.1016/j.placenta.2005.12.006. Epub 2006 Feb 20. PMID: 16490251.
  49. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997 May 1;99(9):2152-64. doi: 10.1172/JCI119388. PMID: 9151787; PMCID: PMC508045.
  50. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):193-201. doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.009. Epub 2010 Nov 20. PMID: 21094932; PMCID: PMC3369813.
  51. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci*. 2007 Sep;14(6):508-23. doi: 10.1177/1933719107306232. PMID: 17959880.
  52. 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 Feb 23;359(9307):673-4. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07804-2. PMID: 11879865.
  53. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):328-39. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.020. Epub 2015 Nov 25. PMID: 26627731.
  54. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):720-730. doi: 10.1002/uog.18959. Epub 2018 May 8. PMID: 29143991.
  55. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan;196(1):5.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2006.09.016. PMID: 17240219.
  56. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000 Oct;14(5):827-37. doi: 10.1053/beog.2000.0122. PMID: 11023803.
  57. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, Nanan R. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J*

- Immunol. 2009 Dec 1;183(11):7023-30. doi: 10.4049/jimmunol.0901154. Epub 2009 Nov 13. PMID: 19915051.
58. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol.* 2008 Feb;214(3):328-36. doi: 10.1002/path.2257. PMID: 18069648.
59. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med.* 2004 Oct 18;200(8):957-65. doi: 10.1084/jem.20041214. Epub 2004 Oct 11. PMID: 15477349; PMCID: PMC2211839.
60. Saftlas AF, Beydoun H, Triche E. Immunogenetic determinants of preeclampsia and related pregnancy disorders: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul;106(1):162-72. doi: 10.1097/01.AOG.0000167389.97019.37. PMID: 15994633.
61. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, Ramin SM, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension.* 2008 Apr;51(4):1010-9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.097790. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18259044; PMCID: PMC3261612.
62. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ.* 2005 Oct 15;331(7521):877. doi: 10.1136/bmj.38555.462685.8F. Epub 2005 Sep 16. PMID: 16169871; PMCID: PMC1255793.
63. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):965-72. doi: 10.1016/j.ajog.2005.06.034. PMID: 16157095.
64. Van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst AA, Lachmeijer AM, Dekker GA, Blankenstein MA, Oudejans CB. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet.* 2005 May;37(5):514-9. doi: 10.1038/ng1541. Epub 2005 Apr 3. PMID: 15806103.
65. Woo Kinshella ML, et al. A systematic review and network meta-analysis to guide personalised antenatal care. *BJOG.* 2022 Oct. .
66. Paré E, et al. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol.* 2014
67. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021
68. Germain SJ, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol.* 2007.
69. Bibbins-Domingo K, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2017.
70. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive

- Services Task Force. *JAMA*. 2017 Apr 25;317(16):1668-1683. doi: 10.1001/jama.2016.18315. PMID: 28444285.
71. Se encuentra en:  
<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>  
 (Accessed on February 23, 2023)
  72. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med*. 1992 Apr 2;326(14):927-32. doi: 10.1056/NEJM199204023261405. PMID: 1542342.
  73. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, Hobson DT, Bahado-Singh RO, Awonuga AO. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol*. 2011 Nov;118(5):1102-1107. doi: 10.1097/AOG.0b013e318231934c. PMID: 21979459.
  74. Heyborne KD, Chism DM. Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. *J Reprod Med*. 2000 Apr;45(4):360-2. PMID: 10804498.
  75. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Jun;206(6):470-5. doi: 10.1016/j.ajog.2011.09.002. Epub 2011 Sep 16. PMID: 21963308.
  76. Zeeman GG. Neurologic complications of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009 Jun;33(3):166-72. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.003. PMID: 19464507.
  77. Macdonald-Wallis C, Lawlor DA, Heron J, Fraser A, Nelson SM, Tilling K. Relationships of risk factors for pre-eclampsia with patterns of occurrence of isolated gestational proteinuria during normal term pregnancy. *PLoS One*. 2011;6(7):e22115. doi: 10.1371/journal.pone.0022115. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21789220; PMCID: PMC3138774.
  78. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1807-1818. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33212-4. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30948284; PMCID: PMC6497988.
  79. Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990.
  80. Cerdeira AS, O'Sullivan J, Ohuma EO, Harrington D, Szafranski P, Black R, Mackillop L, Impey L, Greenwood C, James T, Smith I, Papageorgiou AT, Knight M, Vatish M. Randomized Interventional Study on Prediction of Preeclampsia/Eclampsia in Women With Suspected Preeclampsia: INSPIRE. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):983-990. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12739. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31401877; PMCID: PMC6756298.
  81. Verlohren S, Stepan H, Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Jan;122(2):43-52. doi: 10.1042/CS20110097. PMID: 21929511.
  82. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Diagnostics consultation document PLGF-based testing to help diagnose

- suspected preterm preeclampsia (update of DG23)  
<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-dg10040/documents>  
 (Accessed on March 29, 2022).
83. Fishel Bartal M, Lindheimer MD, Sibai BM. Proteinuria during pregnancy: definition, pathophysiology, methodology, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S819-S834. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.108. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32882208.
  84. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Apr;184(5):979-83. doi: 10.1067/mob.2001.112905. PMID: 11303208.
  85. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2004 Nov;24(6):588-95. doi: 10.1016/s0270-9295(04)00130-5. PMID: 15529294.
  86. Heilmann L, Siekmann U, Schmid-Schönbein H, Ludwig H. Hemoconcentration and pre-eclampsia. *Arch Gynecol.* 1981;231(1):7-21. doi: 10.1007/BF02110019. PMID: 7332361.
  87. Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, Emamian M, Belanger KP, Hobbins JC, Duffy T. Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol.* 1989 Jan;6(1):32-8. doi: 10.1055/s-2007-999540. PMID: 2783368.
  88. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Nov;159(5):1043-7. doi: 10.1016/0002-9378(88)90407-3. PMID: 3189435.
  89. Lam C, Lim KH, Kang DH, Karumanchi SA. Uric acid and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2005 Jan;25(1):56-60. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.009. PMID: 15660336.
  90. Livingston JR, Payne B, Brown M, Roberts JM, Côté AM, Magee LA, von Dadelszen P; PIERS Study Group. Uric Acid as a predictor of adverse maternal and perinatal outcomes in women hospitalized with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014 Oct;36(10):870-877. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30435-7. PMID: 25375299.
  91. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):148-55. doi: 10.1067/mob.2000.105735. PMID: 10920323.
  92. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2003 Mar;101(3):575-83. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03071-5. PMID: 12636965.
  93. von Dadelszen P, Payne B, Li J, Ansermino JM, Broughton Pipkin F, Côté AM, Douglas MJ, Gruslin A, Hutcheon JA, Joseph KS, Kyle PM, Lee T, Loughna P, Menzies JM, Merialdi M, Millman AL, Moore MP, Moutquin JM, Ouellet AB, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Walters BN, Widmer M, Lee SK, Russell JA, Magee LA; PIERS Study Group. Prediction of adverse maternal outcomes in pre-eclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet.* 2011 Jan 15;377(9761):219-27. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61351-7. Epub 2010 Dec 23. PMID: 21185591.
  94. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2010;29(3):294-300. doi: 10.3109/10641950902777747. PMID: 20670153.

95. Berks D, Steegers EAP, Molas M, Visser W. Resolution of hypertension and proteinuria after preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1307-1314. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c14e3e. PMID: 19935034.
96. Ragab A, Goda H, Raghieb M, Barakat R, El-Samanoudy A, Badawy A. Retraction Note: Does immediate postpartum curettage of the endometrium accelerate recovery from preeclampsia-eclampsia? A randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Feb;307(2):655. doi: 10.1007/s00404-022-06829-1. PMID: 36326849.
97. Cobo E, Canaval H, Fonseca J. Severe preeclampsia and postpartum eclampsia associated with placenta previa and cesarean and hysterectomy: a case report. *Am J Perinatol.* 1994 Jul;11(4):288-9. doi: 10.1055/s-2007-994594. PMID: 7945623.
98. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010. PMID: 19464502.
99. Chang J, Elam-Evans LD, Berg CJ, Herndon J, Flowers L, Seed KA, Syverson CJ. Pregnancy-related mortality surveillance--United States, 1991--1999. *MMWR Surveill Summ.* 2003 Feb 21;52(2):1-8. PMID: 12825542.
100. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):217-20. doi: 10.1016/s0029-7844(02)03053-3. PMID: 12576241.
101. Aukes AM, Arion K, Bone JN, Li J, Vidler M, Bellad MB, Charantimath U, Goudar SS, Hoodbhoy Z, Katageri G, Macuacua S, Mallapur AA, Munguambe K, Qureshi RN, Saco C, Sevene E, Sheikh S, Valá A, Lewis G, Bhutta ZA, von Dadelszen P, Magee LA; CLIP Trials Study Group. Causes and circumstances of maternal death: a secondary analysis of the Community-Level Interventions for Pre-eclampsia (CLIP) trials cohort. *Lancet Glob Health.* 2021 Sep;9(9):e1242-e1251. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00263-1. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34332699; PMCID: PMC8370879.
102. Ramlakhan KP, Malhamé I, Marelli A, Rutz T, Goland S, Franx A, Sliwa K, Elkayam U, Johnson MR, Hall R, Cornette J, Roos-Hesselink JW. Hypertensive disorders of pregnant women with heart disease: the ESC EORP ROPAC Registry. *Eur Heart J.* 2022 Oct 11;43(38):3749-3761. doi: 10.1093/eurheartj/ehac308. PMID: 35727736; PMCID: PMC9840477.
103. Benítez-Rodríguez A, et al. Efecto de la paridad en el desarrollo de preeclampsia. *Anales de Medicina PUCMM [Internet]* 2017; Volumen 7 (número 1): Disponible en [http://medicina.pucmm.edu.do/wp-content/themes/Medicina%20Pucmm/pdfs/Vol.%207,%20Núm.%201%20\(2017\).pdf#:~:text=Varios%20estudios%20realizados%20en%20un%20hospital%20público%20de,20%20semanas%20de%20embarazo%2C%20en%20conjunto%20con%20proteinuria.](http://medicina.pucmm.edu.do/wp-content/themes/Medicina%20Pucmm/pdfs/Vol.%207,%20Núm.%201%20(2017).pdf#:~:text=Varios%20estudios%20realizados%20en%20un%20hospital%20público%20de,20%20semanas%20de%20embarazo%2C%20en%20conjunto%20con%20proteinuria.)
104. Pichardo R, et al. Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico en la Republica Dominicana, EFRICARD II, 2011.
105. Lugo, R. Incidencia de Pre eclampsia en pacientes adolescentes de la Republica Dominicana, Hospital de la Mujer Dominicana, 2006.

106. Rafael Pichardo, Investigador Principal, Ángel R. González M, Coordinador Ejecutivo, Wilson Ramírez, Coordinador clínico, Félix Escaño, Coordinador metabólico, Carmen Rodríguez, Subcoordinadora, Ramón O. Jiménez. Estudio de los Factores de Riesgo Cardiovascular y Síndrome Metabólico en la Republica Dominicana, EFRICARD II, 2011.
107. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol. 2022 doi: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

# Apendices

## Instrumento de recolección de datos

Fecha De Examen:     /     /

### 1. Tipo De Embarazo:

1. Único
2. Múltiple

### 2. Datación del embarazo

1. 11-13.6 semanas
2. 19 a 24.6 semanas

### 3. Datación Del Embarazo (Aplica si 1er Trimestre): Longitud Corona-Rabadilla Fetal (45-84 Milímetro) :

### 4. Datación Del Embarazo (Aplica si 2do Y 3er Trimestre) Edad Gestacional:

## 5. CARACTERISTICAS MATERNAS

### 5.1 Edad

1. Menos de 15 años
2. 15-19
3. 20-24
4. 25-29
5. 30-34
6. > 35 años

### 5.2 Talla

1. Por debajo de 1.50 m
2. Entre 1.50 – 1.70 m
3. Mayor de 1.70 m

### 5.3. Peso

1. Menor de 125 Libras.
2. 125- 150 Libras
3. 151- 175 Libras
4. Mayor de 175 libras

### 5.4 Índice de masa Corporal (IMC) Kg/m<sup>2</sup>

1. Menor 18.5 (Bajo peso)
2. Entre 18.5- 24.9 (Normopeso)
3. Entre 25- 29.9 (Sobrepeso)
4. Mayor de 30 (Obesidad)



### 9. Mediciones Bioquímicas

Suero PLGF	
Suero PAPP-A	

### 10. Clasificación de riesgo de la paciente según el teorema de la FETAL MEDICINE FOUNDATION

1. Alto
2. Bajo

### 11. ¿Se administro aspirina 162 mg?

1. Si
2. No

### 3. Edad Gestacional al momento de la finalización del embarazo.

1. Menos de 28 semanas
2. De 28 a 30.6 semanas
3. De 31 a 33.6 semanas
4. De 34 a 36.6 semanas
5. De 37 a 38.6 semanas
6. De 39 a 41.6 semanas
7. Mas de 42 semanas

### 4. ¿Diagnostico Final de Preeclampsia?

1. Si
2. No

# Aprobación comité de ética UNIBE

Titulo	APLICACION SCREENER ESTUDIANTIL AL AUTOMATIZADO
Descripción	COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
Código de Aplicación	CE12023-0143
Contador de Investigaciones en la Investigación	1
Nombre del Estudiante	SIGENIA DALBERTO RODRIGUEZ PEREZ
Matrícula del Estudiante #1	070066
Correo Electrónico UNIBE Estudiante #1	edrodriguezperz@gmail.com
Correo Electrónico PERSONAL del Estudiante #1	edrodriguezperz@gmail.com
Teléfono del Estudiante #1	(829) 5464486
Nombre del Estudiante #2	
Matrícula del Estudiante #2	
Correo Electrónico UNIBE del Estudiante #2	
Correo Electrónico PERSONAL del Estudiante #2	
Teléfono del Estudiante #2	()
Nombre del Estudiante #3	
Matrícula del Estudiante #3	
Correo Electrónico del Estudiante #3	
Teléfono del Estudiante #3	()
Nombre del Estudiante #4	
Matrícula del Estudiante #4	
Correo Electrónico del Estudiante #4	
Teléfono del Estudiante #4	()
Nombre del Estudiante #5	
Matrícula del Estudiante #5	
Correo Electrónico del Estudiante #5	
Teléfono del Estudiante #5	()
Carrera:	Medicina
Nombre del Profesor o Asesor:	VIOLETA GONZALEZ
Correo Electrónico del Profesor o Asesor:	vgonzalez@hgsps.org.do
Nombre del Proyecto	Efectividad del algoritmo de tamizaje de preeclampsia de la Fundación de Medicina Fetal en el Hospital General de la Plaza de Salud, y su aplicación en República Dominicana, 2023
El estudio es:	Retrospectivo
El estudio tiene un enfoque:	Cualitativo
El diseño del estudio es:	No Experimental
La selección de la muestra será:	Probabilística
La muestra está conformada por:	Mayores de 18 años
Indique si sus participantes serán seleccionados por alguna de las siguientes características (seleccione todas las que aplican)	Embarazo
Describa brevemente el problema de la investigación y el procedimiento que utilizará en su investigación. Incluya la HIPÓTESIS y describa los procedimientos con detalle.	La preeclampsia, es la causa del 15 por ciento (alrededor de 3 de cada 20) de los nacimientos prematuros, afectando del 2 al 8 por ciento de los embarazos en todo el mundo (2 a 8 de cada 100). Esta puede ser devastadora y potencialmente mortal. La mayoría de las muertes causadas por la preeclampsia y la eclampsia se pueden evitar prestando atención oportuna y eficaz a las mujeres que tienen estas complicaciones. El

mayor problema en nuestro entorno es que, el país no cuenta con protocolos para prevenir la preeclampsia, pero tampoco con datos y/o estudios que permitan probar si el tamizaje de preeclampsia basado en el tipo de embarazo, las características físicas de la paciente, los antecedentes personales, familiares, la medición de la presión arterial media y la medición de las arterias uterinas por sonografía doppler de manera rutinaria; pudiera impactar de manera significativa en la reducción de la incidencia de preeclampsia y por tanto en la incidencia de parto pretérmino, muerte neonatal y muerte materna en nuestra población. Si se demostrara la efectividad del tamizaje de preeclampsia según el teorema de la Fundación de Medicina Fetal en nuestro país, se pudiera tomar acciones específicas aplicables por todos los ginecólogos obstetras, como la administración de aspirina, a aquellas mujeres consideradas de alto riesgo y de esta manera bajar el impacto a nivel de salud que la preeclampsia causa en nuestro país.

Describe si existe algún riesgo para los participantes y como protegerá a los participantes del mismo

No hay riesgo para los participantes.

Describe el mecanismo a través del cual asegurará la confidencialidad de los datos

El estudio implica el manejo de datos de identificación al evaluar los records de las pacientes. Los mismos serán manejados con confidencialidad, e introducidos en la base de datos que se creará con esta información, la cual estará protegida por una clave asignada y manejada únicamente por los investigadores.

Su recolección de datos será en:

Fecha estimada de recolección de datos

01/06/2023

Formulario de consentimiento informado

[CONSENTIMIENTO INFORMADO DE SEGUIMIENTO SONOGRAFICO DURANTE EL EMBARAZO CORRECCION.docx](#)

Carta de clinica/hospitales o instituciones externas (Puede subir varios documentos)

[hgsps.investigacion.dra.rodriguez.pdf](#)

Necesita una carta de pre-aprobación para solicitar la carta de la institución externa?

No

Cuestionarios, escalas u otros anexos. Anexe a esta aplicación una copia de los cuestionarios o pruebas que se utilizarán en la investigación. En caso de que estas pruebas no estén disponibles (porque no se han comprado o su reproducción no está permitida por la ley de derecho de autor y propiedad intelectual) describalas propiedades psicométricas de este e incluya una breve descripción del uso de esta prueba en investigaciones previas o similares a esta. Si en esta investigación se van a crear los instrumentos, describa los procedimientos que utilizará para establecer la validez y confiabilidad de los instrumentos.

Instrumento de recolección de datos .docx

Comentarios adicionales

Esperando sus comentarios en la mayor brevedad posible. Pido disculpas por los inconvenientes que esto pueda ocasionar.

Muchas Gracias

ESTADO DE LA APLICACIÓN

APROBADO

Comentarios del evaluador

Signature



Fecha de revisión

07-06-2023

Comentarios adicionales	Esperando sus comentarios en la mayor brevedad posible. Pido disculpas por los inconvenientes que esto pueda ocasionar.
	Muchas Gracias
ESTADO DE LA APLICACIÓN	APROBADO
Comentarios del evaluador	
Signature	
Fecha de revisión	07-06-2023