



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Función cardiovascular materna y preeclampsia a término: el papel  
de la ecocardiografía en el tercer trimestre y en el postparto

**D.<sup>a</sup> Coral García González**  
**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**  
**TESIS DOCTORAL**

Función cardiovascular materna y preeclampsia a término: el papel de la ecocardiografía en el tercer trimestre y en el postparto

Autor: D.<sup>a</sup> Coral García González

Director/es: D.<sup>a</sup> Catalina de Paco Matallana,  
D.<sup>a</sup> Marietta Charakida, D. Kypros Nicolaides





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA  
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Coral García González

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Función cardiovascular materna y preeclampsia a término: el papel de la ecocardiografía en el tercer trimestre y en el postparto

y dirigida por,

D./Dña. Catalina de Paco Matallana

D./Dña. Marietta Charakida

D./Dña. Kypros Herodotou Nicolaidis

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 28 de septiembre de 2023

Fdo.: Coral García González

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados

Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

*A Fernando, por su apoyo incondicional.*

*A mi madre, por creer siempre en mí.*

*A Gonzalo y Candela, por los mejores momentos de mi vida.*





## AGRADECIMIENTOS

Esta Tesis Doctoral es el resultado de un largo camino que pasa por Londres, Murcia, y Madrid, en el que he encontrado compañeros de viaje sin los que este trabajo no hubiera sido posible.

Mi primer agradecimiento es para mis directores. Al Profesor Kypros Nicolaidis, por ser una fuente de inspiración y conocimiento inagotables. Gracias por descubrirme el mundo de la Medicina Fetal y abrirme las puertas de la investigación. A Marietta Charakida, por la pasión que le dedicas a tu trabajo y que transmites a todos los que hemos tenido la oportunidad de trabajar contigo. A Katy de Paco, por tu admirable dedicación a la Medicina Fetal y a la investigación, tu determinación para embarcarte en proyectos imposibles y tu constancia para llevarlos a cabo hasta el final.

A mi *Cardiac Team*, que inició conmigo un proyecto largo, difícil y de final incierto, y a pesar todo no perdió la sonrisa y fue mi mejor apoyo durante dos intensos años.

A la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Virgen de la Arrixaca, donde me sentí una más desde el primer día. Gracias por vuestra entrega a la docencia, a la investigación y al trabajo bien hecho.

A Belén Santacruz, por ayudarme a tener el trabajo de mis sueños. Gracias por tu valentía para poner por delante a tu gente y sus proyectos por encima de todo. A Mar Gil, por tu generosidad infinita. Es un placer aprender a tu lado y un lujo poder contar contigo en lo profesional y en lo personal.

A mis amigas Adriana y Elena, con las que crecí profesionalmente en nuestros años en Londres y que se han convertido en el mejor regalo que me dio el *fellowship*.

A mi madre, a la que le debo lo que soy. Estoy eternamente agradecida por todos los sacrificios que has hecho y sigues haciendo por mí y por tu apoyo en cada paso que doy. A mis hermanas, por tener paciencia en mis malos momentos y por acompañarme siempre a celebrar los buenos.

Y a Fernando. Gracias por tu apoyo incondicional todos estos años, por entenderme, por acompañarme siempre en mis decisiones y por crear conmigo el mejor proyecto de nuestras vidas.



## **ÍNDICE DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>6</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>12</b>
<b>1. Epidemiología de los trastornos hipertensivos del embarazo.....</b>	<b>12</b>
<b>2. Clasificación y criterios diagnósticos de los trastornos hipertensivos del embarazo .....</b>	<b>13</b>
Preeclampsia.....	13
Hipertensión gestacional.....	16
Síndrome HELLP .....	16
Eclampsia.....	16
<b>3. Factores de riesgo de preeclampsia.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Fisiopatología de la preeclampsia .....</b>	<b>19</b>
Placentación fisiológica .....	19
Adaptación cardiovascular al embarazo normal.....	20
Fisiopatología de la preeclampsia.....	23
Adaptación cardiovascular a la preeclampsia.....	26
<b>5. Cribado de preeclampsia y marcadores predictivos .....</b>	<b>28</b>
Presión arterial media (PAM).....	29
Factores relacionados con la angiogénesis: sFLT1 y PLGF.....	29
Doppler de las arterias uterinas .....	31
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>34</b>
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>36</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>38</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>40</b>
Diseño del estudio .....	40
Características maternas .....	41
Características infantiles.....	41
Ecocardiografía materna e infantil .....	42
Resultado del embarazo.....	42
<b>RESULTADOS: PUBLICACIONES CIENTÍFICAS .....</b>	<b>44</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>56</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>70</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>72</b>



## RESUMEN

### **Función cardiovascular materna y preeclampsia a término: el papel de la ecocardiografía en el tercer trimestre y en el postparto**

La preeclampsia (PE) es un trastorno hipertensivo específico de la gestación que se asocia a un daño vascular sistémico materno y representa una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal a nivel mundial. La PE pretérmino es la forma con mayor riesgo de complicaciones graves maternas y perinatales y requiere parto antes de las 37 semanas, mientras que la PE a término supone dos terceras partes de los casos y, en términos absolutos, es la forma clínica de PE que genera mayor morbilidad. A pesar de los grandes esfuerzos realizados para entender su fisiopatología y para establecer unos criterios diagnósticos precisos, la PE sigue siendo una enfermedad compleja e impredecible, que habitualmente genera dificultades a los clínicos en su diagnóstico y su manejo, y que confiere tanto a la madre como a su descendencia mayor riesgo de desarrollar hipertensión crónica y complicaciones cardiovasculares a largo plazo.

La presente tesis trata, en primer lugar, de caracterizar la hemodinámica de la gestación a término y la relación existente entre los índices ecocardiográficos maternos, los factores angiogénicos sFLT-1 y PLGF, la perfusión placentaria y el crecimiento fetal; en segundo lugar, de evaluar la utilidad de estas herramientas en la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar PE a término, y, en tercer lugar, de evaluar el impacto de los trastornos hipertensivos del embarazo en la función cardiovascular materna e infantil tras el parto.

Como parte de la estructura de la tesis, en primer lugar, se realiza un repaso actualizado sobre la fisiopatología e importancia de la preeclampsia, su asociación con la función cardiovascular materna y las herramientas disponibles para su predicción. Seguidamente, se presentan los tres trabajos de investigación original que integran el cuerpo de esta tesis y que estudian los siguientes aspectos: i) la relación existente entre las características maternas, la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, el peso fetal estimado, los factores angiogénicos sFLT-1 y PLGF y los índices ecocardiográficos maternos en gestaciones a término no complicadas; ii) la utilidad de la ecocardiografía materna en comparación con el cribado combinado de tercer trimestre para la predicción de PE a término; iii) las modificaciones cardiovasculares maternas y

neonatales tras el parto en gestaciones no complicadas y en aquellas afectas de trastornos hipertensivos del embarazo (THE).

Los principales hallazgos de los estudios reseñados se resumen a continuación: i) las características maternas se asocian tanto con parámetros hemodinámicos maternos como con índices de estructura y función cardíaca. El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas se asocia con la masa del ventrículo izquierdo y con la función global longitudinal sistólica. Existen asociaciones significativas no lineales entre PLGF y el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica, y entre sFLT-1 y la resistencia vascular periférica. El peso fetal estimado se asocia directamente con el gasto cardíaco materno e inversamente con la resistencia vascular periférica; ii) los parámetros ecocardiográficos  $E/e'$  y la masa indexada del ventrículo izquierdo están aumentados en gestantes normotensas que posteriormente desarrollan PE, y preceden a la aparición de disbalance angiogénico. La adición de  $E/e'$  y la masa indexada del ventrículo izquierdo al modelo predictivo de PE a término mejora la predicción de ésta de un 88% a un 92% para una tasa de falsos positivos de 25%; iii) las mujeres que desarrollan THE presentan alteraciones persistentes en la función y estructura cardíaca a los 6 meses tras el parto, pero no se observan alteraciones cardiovasculares significativas en su descendencia.

En relación con el momento en el que comenzaron las investigaciones recogidas en esta tesis, hoy poseemos un mayor conocimiento en cuanto a la relación entre la PE y la función cardiovascular materna. Sin embargo, estos hallazgos no se han traducido en cambios en la práctica clínica y no existe consenso internacional en el diagnóstico, manejo y seguimiento de esta compleja enfermedad. En un futuro próximo, la prioridad en medicina materno-fetal debería encaminarse a la evaluación sistemática del estado hemodinámico en las pacientes que desarrollen o tengan mayor riesgo de desarrollar PE, a la consideración de la función cardiovascular materna para optimizar el tratamiento antihipertensivo, y al establecimiento de un protocolo de seguimiento a largo plazo de las pacientes que desarrollen PE, a fin de mejorar su salud cardiovascular futura.



## **SUMMARY**

### **Maternal cardiovascular function and term preeclampsia: the role of echocardiography in the third trimester and in the postpartum period**

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder specific of pregnancy, characterized by placental and maternal endothelial dysfunction, and remains a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Preterm PE has the greater adverse effects on the mother and fetus and requires delivery before 37 weeks, but term PE is the most prevalent form of PE and, in absolute terms, it has the highest morbidity. Despite the huge efforts to clarify its pathogenic basis and to establish adequate diagnostic criteria, PE remains a complex and unpredictable disease that challenges clinicians in its diagnosis and management and confers higher risk of developing chronic hypertension and cardiovascular disease to the mother and offspring.

This thesis aims, firstly, to describe maternal hemodynamics in term pregnancy and the relationship between echocardiographic indices, angiogenic factors, placental perfusion and fetal growth; secondly, to evaluate the performance of new tools that could identify those pregnant women that have higher risk of developing term PE, which is the most prevalent form of PE and has the highest morbidity; and thirdly, to assess the impact of hypertensive disorders of pregnancy in maternal and offspring cardiovascular function in the postpartum period.

The first section of this thesis will focus on a state-of-the art review of this disease, its association with maternal cardiovascular function and the available predictive tools. Following this, three original research articles will be presented, which center on the following topics: i) the relationship between maternal characteristics, mean arterial pressure, uterine artery pulsatility index, estimated fetal weight, angiogenic factors sFlt-1 and PlGF and maternal echocardiographic parameters in non-complicated pregnancies at term; ii) the usefulness of maternal echocardiography at 35-37 weeks in comparison with the combined third trimester preeclampsia screening test for the prediction of term PE; iii) the differences in maternal and neonatal cardiac indices in non-complicated pregnancies versus pregnancies complicated with hypertensive disorders of pregnancy (HDP) in the postpartum period.



The main findings of these studies are summarized here: i) maternal characteristics are associated with both maternal hemodynamics and functional and structural indices. Uterine artery pulsatility index is associated with left ventricular mass and global longitudinal systolic function. There are significant non-linear associations between PLGF and cardiac output and peripheral vascular resistance, and between sFLT-1 and peripheral vascular resistance. Estimated fetal weight is associated with maternal cardiac output and peripheral vascular resistance; ii) the echocardiographic indices E/e' and left ventricular mass index are increased in normotensive women that subsequently develop PE and precede the onset of angiogenic imbalance. Addition of E/e' and left ventricular mass index in the predictive model improves the detection rate for PE from 88% to 92% at the fixed false-positive rate of 25%; iii) mothers with HDP have higher blood pressure, left ventricular mass, and reduced left ventricular diastolic function. However, in their offspring, cardiac function is preserved.

Our understanding of this field is ever evolving and since commencing our presented research, we have increased our knowledge on the relationship between PE and maternal cardiovascular function. However, scientific evidence has not yet been implemented in clinical practice and there isn't an international consensus for the management of this complex disease. In the near future, priorities in maternal-fetal medicine should encompass the systematic study of the maternal hemodynamic profile in patients that do or could develop PE, the implementation of a hemodynamically targeted management of hypertension, and the establishment of a long-term follow-up protocol for patients that develop PE in order to improve their future cardiovascular health.



## LISTA DE ABREVIATURAS

AI: aurícula izquierda

CIR: crecimiento intrauterino restringido

FC: frecuencia cardiaca

FE: fracción de eyección

GC: gasto cardiaco

GLS: *global longitudinal strain*

HELLP (síndrome): *hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets syndrome*

HTA: hipertensión arterial

IMC: índice de masa corporal

IPAUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas

LES: lupus eritematoso sistémico

LVMI: *left ventricular mass index*

PAM: presión arterial media

PE: preeclampsia

PLGF: *placental growth factor*

PFE: peso fetal estimado

PRES: *posterior reversible encephalopathy syndrome*

RVP: resistencia vascular periférica

SAF: síndrome antifosfolípido

sFLT-1: *soluble fms-like tyrosine kinase-1*

ST: *speckle tracking*

TDI: *tissue Doppler imaging*

THE: trastornos hipertensivos del embarazo

VD: ventrículo derecho

VEGF: *vascular endothelial growth factor*

VI: ventrículo izquierdo

VL: volumen latido

VS: volumen sistólico



## INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una enfermedad enigmática, compleja y multisistémica. Se ha definido como “la enfermedad de las teorías”(1) por la dificultad para dilucidar los aspectos fundamentales de sus bases fisiopatológicas, que hoy en día siguen sin estar claros.

Clásicamente se ha postulado que el origen de la PE es la isquemia placentaria: la restricción de aporte sanguíneo desencadenaría la liberación de factores tóxicos a la circulación materna, induciendo un daño vascular materno que sería el responsable del cuadro clínico(2). El origen de esta hipótesis se basa en las observaciones realizadas a principios del siglo XX por James Young(3), cuando advirtió la presencia de infartos placentarios en mujeres con eclampsia. En sus estudios con animales, inyectó extractos de placenta de pacientes con eclampsia a conejillos de indias, y observó que esto les provocaba convulsiones, necrosis focal hepática y lesiones renales, similares a las mujeres que fallecían por eclampsia. En 1940, Ogden et al (4) reportaron que el clampaje de la aorta abdominal bajo las arterias renales de perras preñadas provocaba hipertensión que se resolvía tras la retirada del mismo. Dado que esta respuesta hipertensiva no se observó en perras no gestantes, los investigadores concluyeron que las señales responsables de la hipertensión provendrían del útero grávido. Esta investigación fue respaldada por la observación de que, tras histerectomizar a las perras gestantes, el clampaje de la aorta no generaba hipertensión.

Se ha demostrado que la presencia de la placenta es un requisito indispensable para la aparición de la PE, ya que sus signos y síntomas remiten rápidamente tras su expulsión (5). Sin embargo, la PE puede ocurrir en ausencia del feto, ya que puede aparecer en gestaciones molares (6), y también en ausencia de útero, ya que se ha descrito la existencia de PE en gestaciones abdominales (7). Además, situaciones obstétricas como la mola hidatiforme o la gestación múltiple, en las que existe un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo sanguíneo que recibe, aumentan el riesgo de PE.

### **1. Epidemiología de los trastornos hipertensivos del embarazo**

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) afectan hasta a un 10% de las gestaciones y comprenden un espectro que va desde la hipertensión crónica hasta la

eclampsia. La PE es un trastorno multiorgánico que se manifiesta con alteraciones cardiovasculares atribuibles a inflamación sistémica, disfunción endotelial y vasoconstricción generalizada, generando hipertensión e hipoperfusión de órganos diana(8). Se define como hipertensión de nueva aparición a partir de las 20 semanas de gestación asociada a proteinuria o disfunción orgánica materna clínica o analítica, y en su forma grave puede complicarse con insuficiencia renal, cardíaca, pulmonar, hepática, neurológica o con alteraciones hematológicas(9). Complica hasta el 5% de los embarazos en nuestro medio y es responsable de más de 46.000 muertes maternas y 500.000 fetales cada año a nivel mundial (10–12).

La PE está intensamente asociada a crecimiento intrauterino restringido (CIR) y parto pretérmino y es además una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal: constituye la primera causa materna de ingreso en UCI(13) y es responsable de aproximadamente 18% de muertes maternas al año y 40% de las muertes fetales(11,14). A pesar de la extensa investigación llevada a cabo en los últimos años, la incidencia de PE está aumentando en los países desarrollados (15) a consecuencia del incremento en la edad media materna, la inmigración, la obesidad y los embarazos múltiples, principalmente atribuibles al auge de las técnicas de reproducción asistida. Además, la PE se asocia con consecuencias cardiovasculares a largo plazo, como hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, ictus y muerte (16–20). En Estados Unidos se ha estimado que los costes anuales directos debidos a los cuidados maternos y neonatales derivados de la PE ascienden a 7.000 millones de dólares, con un coste medio de 9.000£ por cada caso de PE en países desarrollados de (21).

## **2. Clasificación y criterios diagnósticos de los trastornos hipertensivos del embarazo**

### ***Preeclampsia***

La preeclampsia es una complicación del embarazo que se asocia con hipertensión *de novo* a partir de las 20 semanas de gestación y frecuentemente a término. Aunque generalmente se acompaña de proteinuria, el hecho de que en ocasiones aparezcan otras manifestaciones sistémicas antes de que ésta se detecte (como plaquetopenia o hipertransaminasemia) llevó al *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) a revisar la definición para incluir la afectación de órgano diana, aun en ausencia de

proteinuria, y a excluir la proteinuria significativa como criterios de gravedad (22). Asociaciones como la *International Society for the Study of Hypertension* (ISSHP) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) asumen estos criterios e incluyen además el crecimiento intrauterino restringido y, más recientemente, el desbalance angiogénico, como manifestación de lesión en órganos diana, debido a su asociación con resultados perinatales adversos (23–25) (tabla 1).

<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE PREECLAMPSIA</b>
<b>Hipertensión</b>
Presión arterial sistólica $\geq 140$ mm Hg o diastólica $\geq 90$ mm Hg en 2 ocasiones con 4 h de diferencia en una mujer previamente normotensa
<b>Y proteinuria</b>
$\geq 300$ mg en orina de 24 h
o índice proteína/creatinina $\geq 0.3$
o proteinuria en tira de orina 2+
<b>O 1 criterio de gravedad</b>
Presión arterial sistólica $\geq 160$ mm Hg o diastólica $\geq 110$ mm en 2 ocasiones con 4 h de diferencia
Trombocitopenia ( $< 100\,000/\mu\text{L}$ o $< 150\,000/\mu\text{L}^*$ )
Transaminasas elevadas (2x valores normales) o dolor persistente en hipocondrio derecho o epigastrio
Creatinina sérica $> 1.1$ mg/dL en ausencia de patología renal
Edema pulmonar
Cefalea que no responda a analgesia o síntomas cerebrales o visuales de nueva aparición
Crecimiento intrauterino restringido **
Desbalance angiogénico (PLGF $< p5$ , sFlt-1/PLGF $> 38$ ) *

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de preeclampsia. \*incluido en la definición de ISSHP \*incluido en la definición de la SEGO.

Los criterios actuales están basados en una serie de signos y síntomas que, por otro lado, no son específicos de la PE, y que pueden medirse de forma imprecisa o incluso estar ausentes en el momento de su presentación, por lo que pueden retrasar o sobreestimar el diagnóstico (26,27) y condicionar un aumento final de la morbimortalidad materna y fetal. Por ejemplo, el dolor en hipocondrio derecho se piensa que es debido a necrosis periportal y focal, edema o distensión de la cápsula de Glisson, o una combinación de las anteriores.



Sin embargo, no siempre hay una buena correlación entre la histopatología hepática y las alteraciones analíticas(28). De la misma manera, algunos estudios han encontrado que usar la cefalea como criterio diagnóstico es poco fiable e inespecífico(29,30). Por lo tanto, antes de etiquetar a una PE como grave es preciso valorar cada caso detenidamente cuando no existen otros signos y síntomas que lo indiquen. Por otro lado, existe controversia en cuanto a clasificar la PE según síntomas. Debido a que todas las mujeres con PE están en riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad indistintamente del momento de presentación (23,31,32), las guías de la ISSHP no recomiendan el uso de esta clasificación en la práctica clínica, aunque sí contempla la eclampsia y el síndrome HELLP como formas graves de la enfermedad (23).

Además, la PE se clasifica en función de la edad gestacional en el momento del parto porque la evidencia científica sugiere que las formas precoz y tardía tienen distintas etiologías y mecanismos fisiopatológicos (33)(tabla 2). Las pacientes con PE pretérmino (aquella que requiere parto antes de las 37 semanas de gestación) o precoz (la que requiere parto antes de las 34 semanas) tienen mayor riesgo de complicaciones graves maternas y perinatales que las pacientes con PE a término ( $\geq 37$  semanas de gestación) o tardía ( $\geq 34$  semanas); sin embargo, esta última supone dos terceras partes de los casos de PE y en términos absolutos es el grupo que engloba mayor morbilidad (34).

	<b>PE pretérmino</b>	<b>PE a término</b>
Edad gestacional	$\leq 37$ semanas	$> 37$ semanas
Prevalencia	1/3	2/3
Severidad	Grave	Leve
Signos de hipoxia placentaria	Frecuentes	Raros
Tamaño de placenta	Pequeña	Adecuada o grande
Crecimiento fetal	CIR	Adecuado o GEG
Doppler AUt	Alterado (IP $> p 95$ )	Normal
Balance angiogénico	- sFLT-1 +++ - PlGF -- - Ratio sFLT-1/PlGF +++	- sFLT-1 + - PlGF - - Ratio sFlt-1/PlGF +

**Tabla 2.** Clasificación de la preeclampsia según la edad gestacional

### ***Hipertensión gestacional***

La hipertensión gestacional se define como hipertensión a partir de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, en ausencia de proteinuria o criterios de gravedad(35). A pesar de la distinta nomenclatura, el manejo de la PE leve y la hipertensión gestacional es similar en muchos aspectos, y ambos requieren un seguimiento estrecho. El pronóstico de la hipertensión gestacional es generalmente bueno, pero la idea de que esta enfermedad es menos preocupante que la PE es incorrecta. La hipertensión gestacional se asocia con resultados perinatales adversos(36) y podría no ser una entidad diferente a la PE(26). Hasta el 50% de las mujeres con hipertensión gestacional desarrollará proteinuria u otra disfunción orgánica indicativa de PE, y esto es más probable cuando la hipertensión se diagnostica antes de las 32 semanas de gestación(37,38). Además, la hipertensión gestacional y la PE han mostrado resultados similares en cuanto a riesgo cardiovascular a largo plazo y desarrollo de hipertensión crónica(39,40).

### ***Síndrome HELLP***

La presentación clínica del síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count*) es una de las formas más graves de preeclampsia porque se ha asociado con mayores tasas de morbilidad y mortalidad maternas(41). Los criterios diagnósticos son: lactato deshidrogenasa (LDH) mayor o igual a 600 UI/L, aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) aumentadas más del doble del límite alto de la normalidad y plaquetopenia inferior a 100.000/ $\mu$ L(42). Aunque este síndrome ocurre fundamentalmente en el tercer trimestre, en el 30% de los casos aparece o progresa en el periodo postparto. Además, el síndrome HELLP puede tener un inicio atípico e insidioso, con hasta 15% de las pacientes sin hipertensión o proteinuria (43). Los síntomas principales son dolor en hipocondrio derecho, malestar general y náuseas y vómitos en 50% de los casos(42,44).

### ***Eclampsia***

La eclampsia es la manifestación convulsiva de los trastornos hipertensivos del embarazo y es una de las manifestaciones más graves de la enfermedad. Se define como la aparición de novo de convulsiones tónico-clónicas, focales o multifocales, en ausencia de otras

causas como epilepsia, infarto cerebral, hemorragia intracraneal o uso de drogas, y puede ocurrir antes, durante o tras el parto.

La eclampsia es una causa importante de muerte materna, particularmente en países con pocos recursos. Aunque el daño neurológico residual es raro, algunas mujeres podrían tener consecuencias a corto y largo plazo, como alteraciones de la memoria y de la cognición, especialmente tras convulsiones recurrentes o hipertensión grave no tratada(45). Se ha documentado una pérdida de sustancia blanca permanente en resonancia magnética nuclear (RMN) hasta en una de cada cuatro mujeres, sin embargo, esto no se ha traducido en déficit neurológico significativo(45).

Generalmente, la eclampsia viene precedida de signos premonitorios de irritación cerebral, como cefalea occipital o frontal persistente, visión borrosa, fotofobia y alteración del estado de consciencia. Sin embargo, también puede suceder en ausencia de signos de alarma(46,47). Una proporción significativa de las mujeres (20-38%) no muestran los signos clásicos de preeclampsia (hipertensión y proteinuria) antes del episodio convulsivo(48). Se cree que la cefalea refleja el aumento en la presión de perfusión cerebral, edema y encefalopatía hipertensiva(49).

El término “preeclampsia” implica que la historia natural de estas pacientes es tener convulsiones tónico-clónicas si no se administra tratamiento profiláctico. Sin embargo, los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados indican que las convulsiones ocurren en una pequeña proporción de las pacientes con preeclampsia (1.9%) o preeclampsia grave (3.2%) en el grupo placebo de ambos estudios(50). En un análisis nacional de casos de eclampsia en el Reino Unido, se observó que 38% de los casos de eclampsia ocurrieron sin evidencia previa de hipertensión o proteinuria(51). Por tanto, la idea de que la preeclampsia tiene una progresión lineal de preeclampsia leve a grave y eventualmente a convulsiones eclámpticas es imprecisa.

El síndrome PRES (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) es un conjunto de signos y síntomas neurológicos como déficit o pérdida visual, convulsiones, cefalea y alteraciones de la percepción o confusión(52). Se diagnostica mediante RMN por la presencia de edema vasogénico e hiperintensidades en los aspectos posteriores del cerebro. Las mujeres con eclampsia o preeclampsia con síntomas neurológicos como

cefalea, alteraciones visuales o alteración del estado de consciencia están expuestas a mayor riesgo de desarrollar PRES(53)

### 3. Factores de riesgo de preeclampsia

Se han identificado numerosos factores de riesgo asociados a la PE; sin embargo, de forma individual, ninguno de ellos es lo suficientemente fuerte para predecir el riesgo de PE e, incluso en combinación, su poder de predicción es pobre. Los factores de riesgo son similares en las guías ISSHP, ACOG y *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), y comprenden la historia obstétrica y antecedentes maternos, pero solo ISSHP incluye la obesidad y las técnicas de reproducción asistida(54) (tabla 3)

<b>NIVEL DE RIESGO</b>	<b>ISSHP</b>	<b>ACOG</b>	<b>NICE</b>
<b>RIESGO ALTO</b>	PE previa Enfermedad renal crónica Hipertensión crónica Diabetes mellitus LES o SAF IMC≥30 kg/m <sup>2</sup> Tratamiento de reproducción asistida -	PE previa Enfermedad renal crónica Hipertensión crónica Diabetes mellitus LES o SAF - - Gestación múltiple	PE previa Enfermedad renal crónica Hipertensión crónica Diabetes mellitus LES o SAF - - -
<b>RIESGO BAJO O INTERMEDIO</b>	Primigesta Edad ≥40 Gestación múltiple Antecedente de desprendimiento de placenta Antecedente de muerte intraútero Antecedente de CIR	Primigesta Edad ≥40 - - - - IMC≥35 kg/m <sup>2</sup> Periodo intergenésico >10 años Antecedente familiar de PE - -	Primigesta Edad ≥40 - - - - IMC≥30 kg/m <sup>2</sup> Periodo intergenésico >10 años Antecedente familiar de PE Raza negra Bajo nivel socioeconómico

*Tabla 3. Factores de riesgo de preeclampsia según ISSHP, ACOG y NICE*

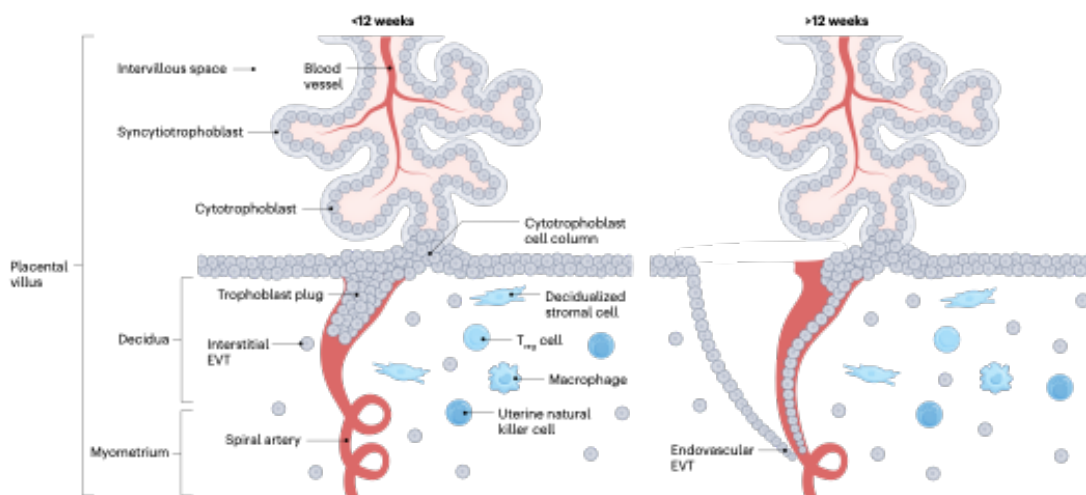
#### **4. Fisiopatología de la preeclampsia**

##### ***Placentación fisiológica***

El embarazo se inicia tras la implantación del blastocisto en el endometrio materno, que se encuentra receptivo durante la mitad de la fase lútea del ciclo menstrual(55). Tras la implantación, la placenta se desarrolla a partir de los linajes extraembrionarios del blastocisto: las células del trofotodermo se diferencian en citotrofblastos, que se fusionan para formar el sincitiotrofblasto o se diferencian en trofblasto extraveloso invasivo, y mesodermo extraembrionario que se diferencia en tejido estromal y vasos sanguíneos(56). La vellosidad corial se compone de dos capas de trofblasto: el sincitiotrofblasto, que cubre la totalidad de la placenta y está en contacto directo con la sangre materna, y el citotrofblasto, que forma el trofblasto extraveloso y fija la vellosidad a la decidua materna mediante columnas de anclaje. La invasión del trofblasto extraveloso alcanza el tercio superior del miometrio y comienza a los 14 días tras la implantación hasta las 18 semanas de gestación(57).

Simultáneamente, se produce una remodelación vascular en la que el trofblasto extraveloso sustituye el revestimiento endotelial materno y destruye el tejido músculo-elástico en las paredes de las arterias espirales, que son las ramificaciones últimas de las arterias uterinas. De esta forma, estos vasos estrechos y tortuosos se transforman en grandes canales carentes de músculo que permiten acomodar la creciente perfusión placentaria. Esta transformación es iniciada por células inmunitarias uterinas, incluyendo células NK (*natural killer*) y células T reguladoras, que causan la pérdida de músculo liso que rodea a las arterias espirales y regulan la invasión mediante la secreción de factores de crecimiento angiogénico y citoquinas(58).

Al finalizar la placentación, las vellosidades se encuentran inmersas en sangre materna. Es en el espacio intervelloso donde se realiza el intercambio fetomaterno de nutrientes y gases que llegan a través de los vasos umbilicales, creando así un circuito en serie que actúa como *shunt* arteriovenoso(59)(figura 1).

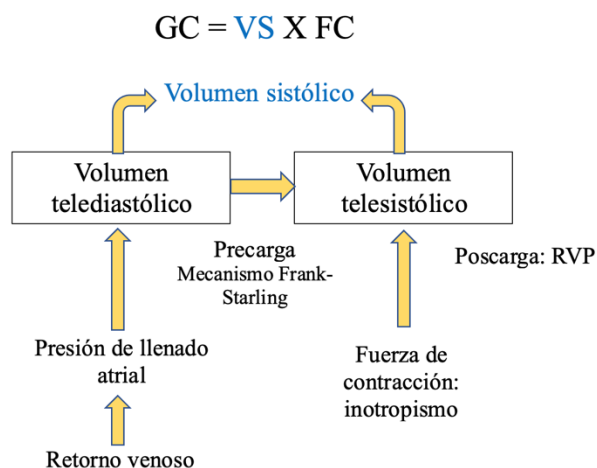


**Figura 1.** Placentación fisiológica. Dimitriadis et al. 2023

### ***Adaptación cardiovascular al embarazo normal***

Con el fin de garantizar el adecuado suministro de sangre y nutrientes al feto, no solo la vascularización uterina sino la totalidad del sistema cardiovascular materno sufre una gran transformación fisiológica (60).

Inicialmente se produce una vasodilatación periférica mediada por factores endoteliales, como óxido nítrico, estradiol y prostaglandinas. Esta vasodilatación conduce a un descenso de 20-30% de la resistencia vascular periférica (RVP), que es la resistencia que el ventrículo izquierdo (VI) debe superar para conseguir que la sangre circule. Para compensarlo, se produce un aumento del volumen sistólico (VS), esto es, la cantidad de sangre eyectada por ciclo cardíaco, y de la frecuencia cardíaca (FC), lo que se traduce en un aumento del gasto cardíaco (GC), que es el producto de ambas, de hasta 40% durante todo el embarazo(61). En el embarazo a término el VS disminuye, pero la FC se incrementa entre 10 y 20 latidos por minuto, y de esta manera el GC se mantiene (62) (figura 2). La hipoperfusión arterial relativa que sucede en el embarazo estimula los barorreceptores arteriales, activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, que promueven la liberación de hormona antidiurética. Estos cambios llevan a retener sodio y agua, creando el estado hipervolémico e hipoosmolar característico del embarazo. El volumen extracelular aumenta 30-50% y el volumen plasmático 30-40%, lo cual permite que se mantengan el volumen circulante, la presión arterial y la perfusión uteroplacentaria durante el embarazo(63).



**Figura 2.** Determinantes del gasto cardiaco

Los cambios hemodinámicos originados por el embarazo generan alteraciones morfológicas reversibles en el corazón materno que son comparables a las que aparecen en atletas(64). El aumento del volumen sanguíneo, y por tanto de la precarga, hace que la aurícula izquierda (AI) aumente de tamaño 15%, y el aumento de la poscarga condiciona un incremento de la masa del VI de hasta 50%. La hipertrofia reduce la distensibilidad del VI y aumenta la presión telediastólica, por lo que el llenado pasivo disminuye progresivamente en el embarazo y es necesaria la contribución auricular para mantener un llenado ventricular adecuado.

La fracción de eyección (FE) se define como el porcentaje de volumen sanguíneo que el corazón expulsa en cada contracción. Los estudios que reportan la función sistólica muestran resultados dispares (65–77), pero esto parece deberse a los diferentes métodos empleados para su estudio y al pequeño tamaño muestral de algunos de ellos.

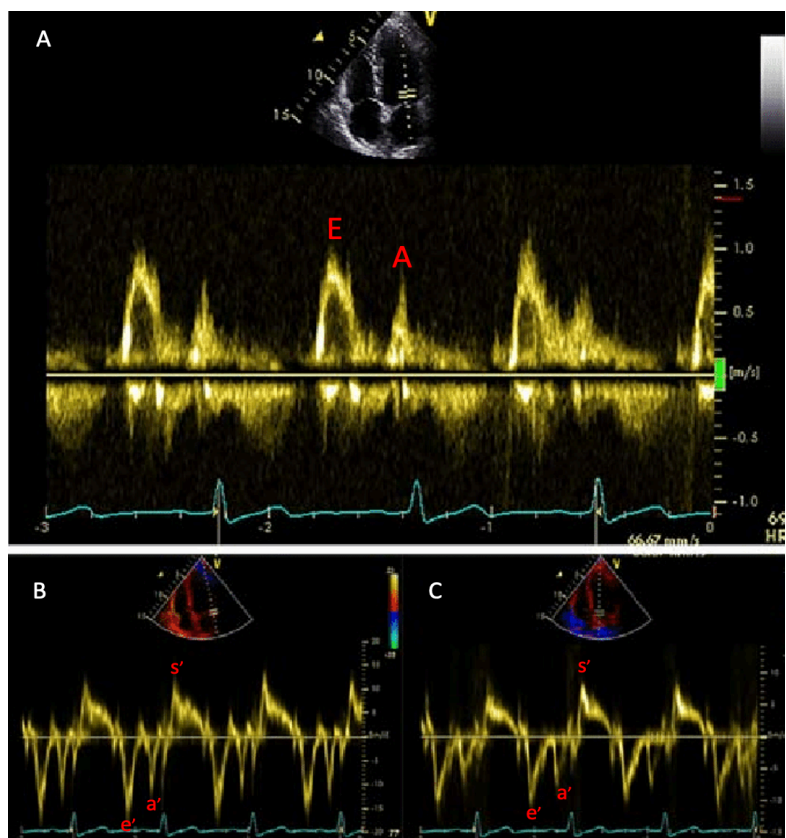
La función diastólica es un fenómeno complejo que se evalúa mediante índices funcionales y de remodelado teniendo en cuenta las condiciones de llenado, combinando la dimensión de la AI, las velocidades de llenado ventricular y el flujo venoso pulmonar. Posteriormente se introdujo la evaluación del Doppler tisular (TDI, *tissue Doppler imaging*) en el anillo mitral, que es menos dependiente de las condiciones de llenado. En el primer trimestre del embarazo no complicado hay un incremento del llenado pasivo del VI, lo que se refleja en una mayor onda E (llenado temprano) que onda A (llenado diastólico tardío impulsado por la AI) con Doppler pulsado. Esto se origina por un mayor gradiente entre la AI y el VI debido a una menor poscarga de la AI, mayor volumen

extracelular y mayor frecuencia respiratoria (64,78–80). El VI se adapta a la tensión continua que genera el aumento de volumen plasmático mediante la hipertrofia, lo cual reduce su distensibilidad y aumenta la presión telediastólica. En el estudio Doppler, este fenómeno se manifiesta como un descenso progresivo de la onda E. A fin de mantener un llenado ventricular adecuado, la AI favorece el llenado activo, lo que dará lugar a un aumento de la onda A. El ratio E/A, por tanto, disminuye a lo largo del embarazo.

El Doppler tisular del anillo mitral evalúa la velocidad del movimiento de esta estructura en las diferentes fases del ciclo cardíaco, y es un método de análisis de la función diastólica ventricular relativamente independiente de la precarga. Al inicio de la diástole, el anillo mitral asciende durante el llenado rápido del VI, lo que se refleja en la onda e' de llenado precoz. Tras la contracción de la AI, el anillo mitral vuelve a desplazarse, generando la onda a' (figura 3). Varios estudios han demostrado una disminución del ratio e'/a' en el anillo mitral conforme avanza la gestación (81–83), acompañada de un deterioro progresivo de la función diastólica (84,85).

El ratio entre el llenado ventricular precoz y la velocidad del anillo mitral, denominado ratio E/e', es el marcador más fiable y reproducible para evaluar la presión de llenado, de forma que cuando existe una menor distensibilidad en el VI, el ratio E/e' aumenta(86). Recientemente, E/e' se ha correlacionado con la medición ambulatoria de la presión en la AI en 60 estudios, con un área bajo la curva >0.9(87). Varios estudios han evaluado este parámetro en el embarazo, sin embargo, no se han reportado cambios significativos cuando el embarazo transcurre sin complicaciones(64,81,88).





**Figura 3.** A. Velocidad de llenado del VI con Doppler pulsado. B. Doppler tisular del anillo mitral lateral. C. Doppler tisular del anillo mitral septal. Nagueh et al. 2016.

### ***Fisiopatología de la preeclampsia***

El origen de la PE sigue siendo una incógnita. El mecanismo más plausible es que se deba a una combinación de factores maternos y placentarios y que exista un solapamiento entre la patogénesis de la PE pretérmino y a término, pero lo cierto es que hay una llamativa falta de evidencia científica acerca del origen de la PE a término. Para tratar de explicar la fisiopatología de la PE se ha propuesto el llamado “modelo en dos etapas”.

La primera etapa ocurre en el primer y segundo trimestre. Esta fase está condicionada por factores genéticos e inmunológicos que incapacitan al citotrofoblasto para invadir la decidua materna y llevar a cabo el remodelado de las arterias espirales. Como consecuencia, la invasión de la decidua es superficial y se produce una remodelación vascular defectuosa que compromete la perfusión materno-fetal, generando una situación de isquemia útero placentaria. La segunda etapa se da en el tercer trimestre. Consecuencia de la placentación anómala, se genera un estado inflamatorio y de estrés oxidativo que provoca una alteración en el equilibrio entre factores proangiogénicos (disminuyen PLGF

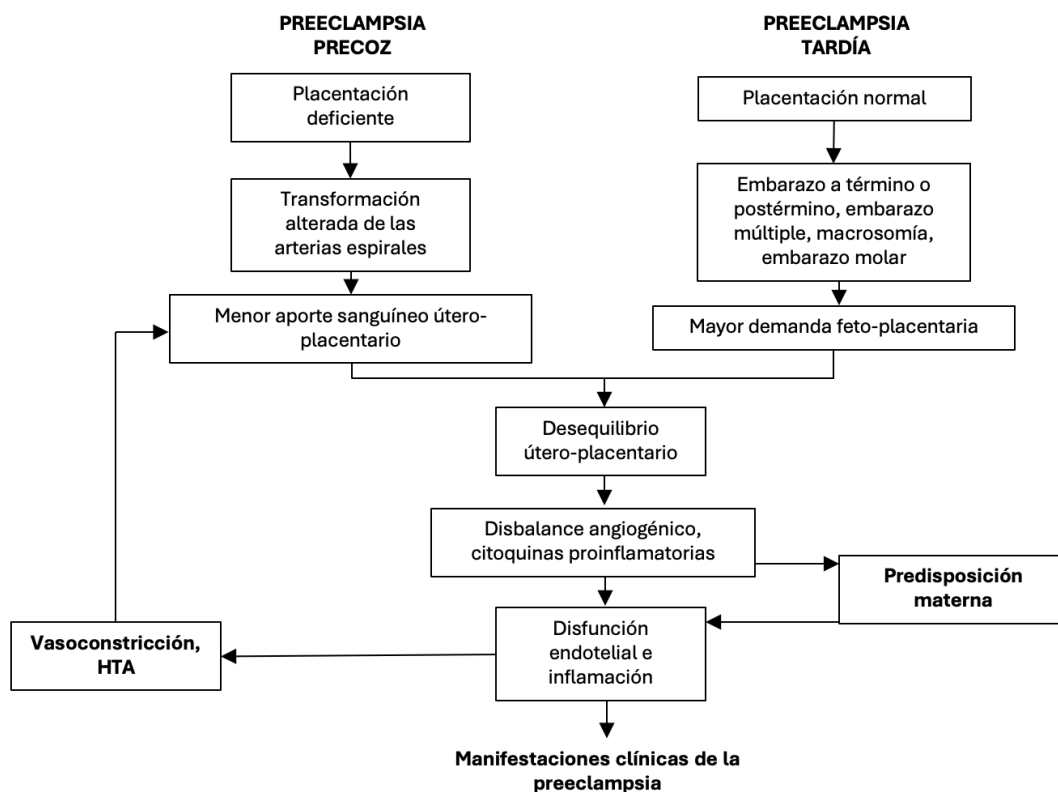
y VEGF) y anti-angiogénicos (aumentan sFLT-1 y sEng) producidos por la placenta. Todo ello contribuye al desarrollo de la disfunción endotelial que es responsable de las manifestaciones clínicas de la PE, como HTA, proteinuria, fallo hepático, alteraciones neurológicas y hematológicas (89).

Sin embargo, simplificar la fisiopatología de la PE según el modelo descrito es arriesgado, ya que como hemos dicho la etiología es multifactorial y los distintos subtipos de PE pueden responder a mecanismos diferentes.

A nivel genético, se han observado diferencias en placentas de embarazos afectados de PE precoz y tardía. Dos pequeños estudios en los que se estudiaron biopsias coriales de embarazos que posteriormente desarrollaron PE precoz identificaron alteraciones en la regulación de la expresión génica al final del primer trimestre (90–92). El tejido placentario presentaba alteraciones en la expresión de genes asociados con la angiogénesis y el estrés oxidativo, en la placenta, y de genes asociados con inflamación, motilidad celular, decidualización y funcionalidad de las células NK, en la decidua. Estos factores han sido validados posteriormente en casos de PE pretérmino (93,94), pero hasta el momento ningún estudio ha evaluado la expresión génica en biopsias coriales de embarazos que desarrollan PE a término. Por otro lado, se ha observado en placentas estudiadas analizadas tras el parto que existe una mayor expresión de genes involucrados en procesos metabólicos en casos de PE precoz, mientras que las placentas de PE tardía expresan más genes relacionados con procesos inmunes (95,96).

Las alteraciones inmunológicas también parecen contribuir al desarrollo de PE. En la gestación normal, los linfocitos T *helper* se diferencian en su forma Th2, el fenotipo antiinflamatorio. Sin embargo, en la PE, adoptan el fenotipo Th1, aumentando la liberación de citoquinas proinflamatorias como interleuquina (IL)-1 e IL-8, y disminuyendo IL-10, que conlleva apoptosis y menor invasión trofoblástica(9). Además, el aumento de linfocitos B CD19 y CD5 presente en la PE contribuiría al aumento de factores antiangiogénicos. Las células NK uterinas y los neutrófilos también están aumentadas en comparación con embarazos no complicados. Debido a la alteración generalizada del sistema inmune materno en la PE, el sistema del complemento se sobreestimula como mecanismo compensador, y esta disfunción inmunológica se ha observado de forma más pronunciada en casos de PE pretérmino que en PE a término (97)

En la PE pretérmino el mecanismo previamente descrito de placentación anómala parece el responsable del estrés del sincitiotrofoblasto que precipita el síndrome. Sin embargo, los hallazgos histopatológicos comunes en la PE pretérmino, como el fallo en la transformación de las arterias espirales, que conservan su capa muscular, y la presencia de aterosclerosis (el equivalente a la arteriosclerosis coronaria) son poco comunes en la enfermedad a término(98). En la PE a término, el desarrollo placentario es normal y el estrés del sincitiotrofoblasto ocurre en etapas avanzadas de la gestación. Se han propuesto dos mecanismos por los que esto puede suceder: por compresión de las vellosidades coriales debido a un mayor tamaño placentario, y por el envejecimiento prematuro de la placenta (figura 4). El estrés en el sincitiotrofoblasto aumenta a medida que el embarazo progresa, incluso en gestaciones no complicadas, debido al desequilibrio progresivo entre la perfusión materna y las crecientes demandas metabólicas de la placenta y el feto(99). Este hecho ha llevado a la hipótesis de que la PE es inevitable si la gestación continúa más allá de la capacidad de la placenta(58).



**Figura 4.** Fisiopatología de la preeclampsia. Adaptado de Magee et al. 2022

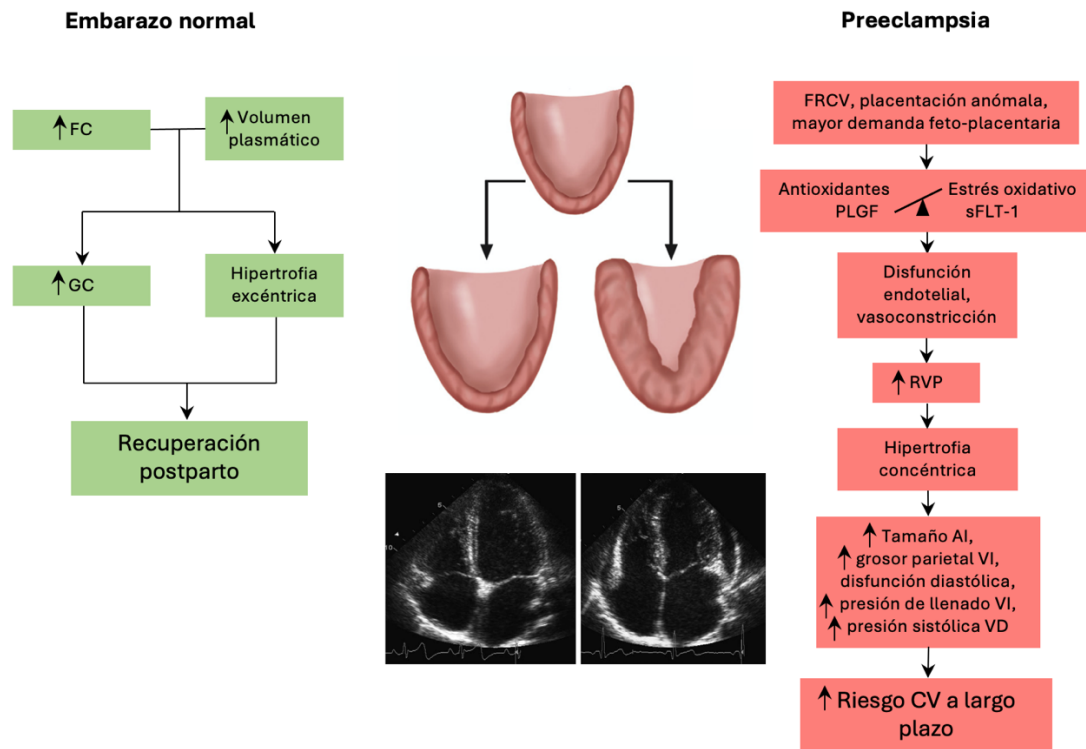
En el momento actual existe un amplio debate acerca de si el mecanismo iniciador de la disfunción placentaria que ocurre en la PE es la causa o la consecuencia de la disfunción cardiovascular que se observa en estas pacientes. La hipótesis del origen placentario de la PE se fundamenta en los hallazgos histológicos y en la evidencia del papel que juegan los factores angiogénicos, derivados de la placenta, en la fisiopatología de PE, mientras que el modelo hemodinámico se basa en la evidencia de disfunción cardiovascular materna antes, durante y después de la enfermedad (100–102).

### ***Adaptación cardiovascular a la preeclampsia***

La evidencia recopilada a lo largo de los últimos años demuestra que la PE está asociada con alteraciones en la función cardiovascular materna, que desencadena una inadecuada adaptación a las demandas del embarazo(8,103,104).

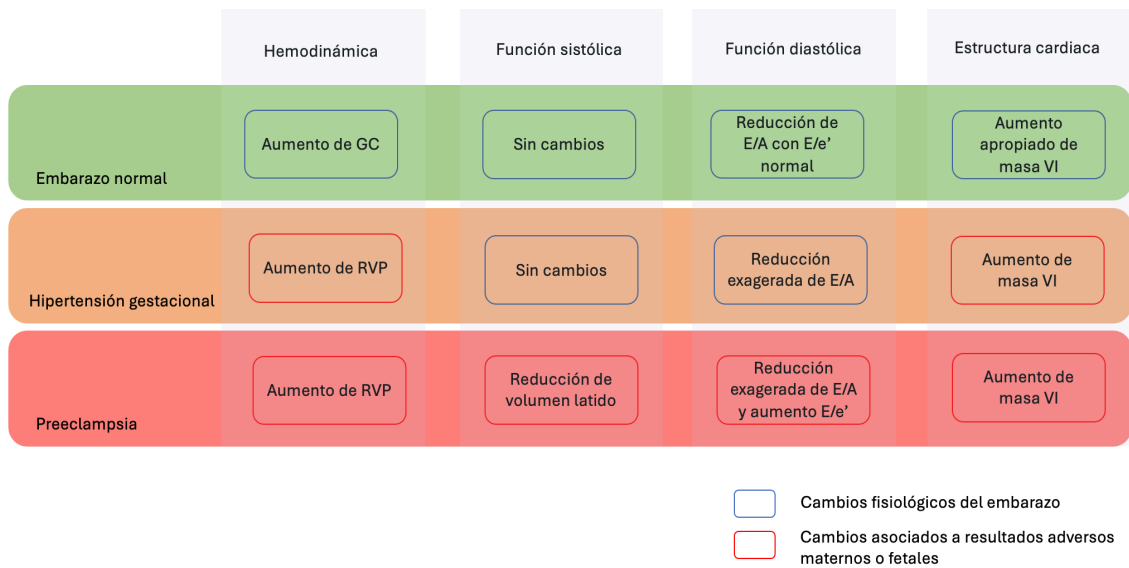
En el primer trimestre, las pacientes que posteriormente desarrollan PE presentan una circulación hiperdinámica con alto GC y baja RVP(101,105,106). Una vez la enfermedad se manifiesta, estos parámetros se invierten, disminuyendo el GC y aumentando la RVP(107,108), y estos cambios son más prominentes cuanto antes aparezca la enfermedad(101,109) y en casos de PE recurrente(110). El perfil hemodinámico descrito en la PE varía en función del momento de aparición de la enfermedad, de manera que en la PE precoz o pretérmino existe menor GC y mayor RVP, mientras que la PE tardía o a término el GC puede estar aumentado y la RVP es variable(111).

En el embarazo normal, la proporción entre el volumen telediastólico y el grosor parietal, representado por el espesor parietal relativo, permanece estable y genera lo que se denomina hipertrofia excéntrica. Sin embargo, cuando hay un aumento crónico de la poscarga, el grosor parietal aumenta. En la PE, el aumento prolongado de la presión arterial y la RVP provoca un menor acortamiento de las fibras musculares y genera hipertrofia concéntrica (65,69,73,112)(figura 6). El remodelado del VI en la PE es característicamente asimétrico e implica fundamentalmente la hipertrofia del segmento basal anteroseptal un hallazgo consistente con los patrones de remodelado existentes en la hipertensión temprana(113). La reducción de la distensibilidad miocárdica se refleja en la función diastólica, que también se ve comprometida, con reducción del ratio E/A y aumento de E/e'.



**Figura 6.** Fisiopatología de la disfunción cardíaca en el embarazo normal y en preeclampsia. Adaptado de Ives et al. 2020

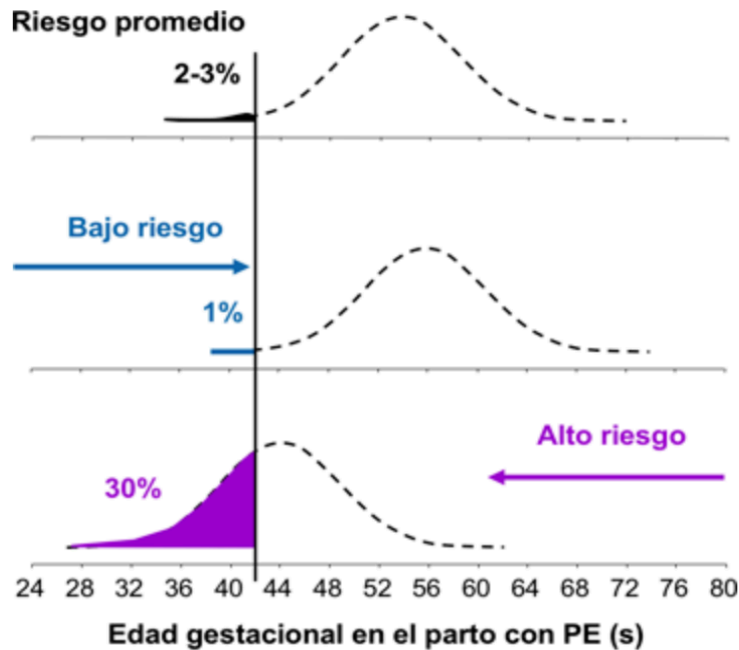
El volumen latido es menor en PE que en el embarazo normal(114,115), y en el primer trimestre se ha visto que es un predictor independiente para el desarrollo de PE(106). Existe una gran variabilidad entre estudios en cuanto al efecto de la PE sobre la fracción de eyección del VI (FEVI), pero se ha observado que en casos de PE pretérmino con hipertrofia ventricular marcada existe disfunción sistólica incluso antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente(101,116) (figura 7)



**Figura 7.** Alteraciones cardiovasculares fundamentales en el embarazo normal, hipertensión gestacional y preeclampsia. Adaptado de Castleman et al. 2016

## 5. Cribado de preeclampsia y marcadores predictivos

Para poder reducir las complicaciones de la PE y desarrollar posibles tratamientos preventivos es importante identificar a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Tradicionalmente, el cribado de PE se ha basado en un sistema de puntuación que tiene en cuenta las características maternas y los factores de riesgo, pero que resulta muy insuficiente por su bajo rendimiento(117). La Fetal Medicine Foundation (FMF) ha propuesto un modelo de cribado(118) que se basa en una curva de supervivencia que asume que, si el embarazo continuase indefinidamente, todas las mujeres desarrollarían PE, y que lo hagan o no antes de determinada edad gestacional depende de la competición entre el advenimiento del parto antes o después del desarrollo de PE. El efecto de las variables maternas y los biomarcadores es modificar la media de la distribución de la edad gestacional al parto con PE, de forma que en los embarazos con bajo riesgo de PE la distribución de la edad gestacional se desplazará a la derecha, implicando que en la mayoría de los embarazos el parto ocurrirá antes que el desarrollo de la PE, y en los embarazos de alto riesgo la curva se desplazará a la izquierda (119)(figura 8). El resultado es un algoritmo que combina factores de riesgo maternos, presión arterial media, estudio Doppler de las arterias uterinas y factores angiogénicos que, usado en distintos momentos del embarazo, permite detectar las pacientes con alto riesgo de PE y ofrecer distintas intervenciones.



*Figura 8. Modelo de riesgos competitivos de preeclampsia de la FMF. Wright D et al, 2016*

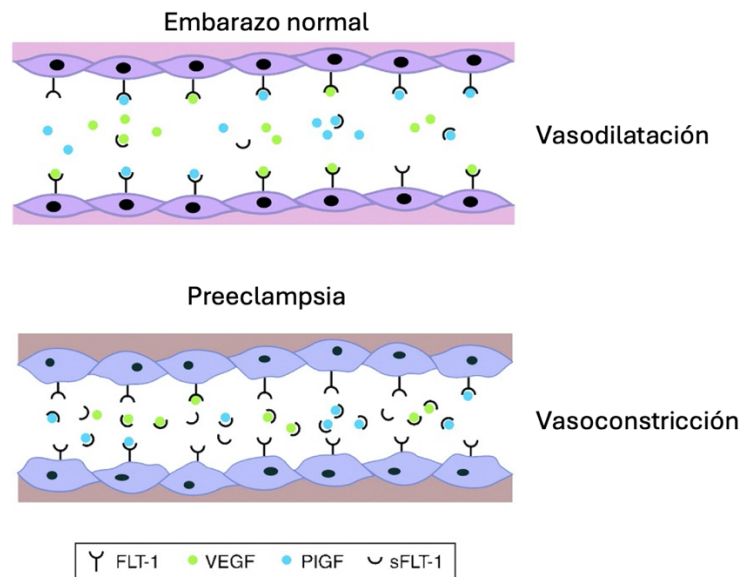
### ***Presión arterial media (PAM)***

La PAM se define como la media de presión arterial durante un ciclo cardíaco y puede medirse de forma sencilla y estandarizada(120). La PAM tiene una relación directa con el GC y la RVP ( $PAM = GC \times RVP$ ) y se eleva significativamente en pacientes que posteriormente desarrollan PE, reflejando probablemente una menor elasticidad arterial y una mayor vasoconstricción periférica(120). Esto ha hecho que su medición se incorpore en múltiples algoritmos diagnósticos, como el de la FMF previamente citado, mejorando sus tasas de detección(117,121).

### ***Factores relacionados con la angiogénesis: sFLT1 y PLGF***

*Placental growth factor* (PLGF) es una proteína secretada por el sincitiotrofoblasto que favorece la angiogénesis placentaria. Durante el embarazo, las concentraciones de PLGF aumentan conforme avanza la gestación, alcanzando sus valores máximos entre las 26 y las 30 semanas, y disminuyen en el embarazo normal a término (122,123) y en gestantes con PE (124). *Soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFLT-1) es una proteína antiangiogénica que se adhiere a los dominios de unión de los factores proangiogénicos PLGF y VEGF (*vascular endothelial growth factor*) variando su configuración e impidiendo su interacción con los receptores de membrana de las células endoteliales,

promoviendo así la disfunción endotelial. La concentración de sFLT-1 aumenta en el embarazo normal a término y también se eleva de forma prematura en la PE (122). Un hecho relevante es que, hasta cinco semanas antes del inicio de la clínica de PE, se pueden detectar niveles aumentados de sFLT-1 y disminuidos de PLGF en la sangre periférica materna (122). El desequilibrio existente entre estos factores en las pacientes con PE se ha denominado “disbalance angiogénico” (125) (figura 9).



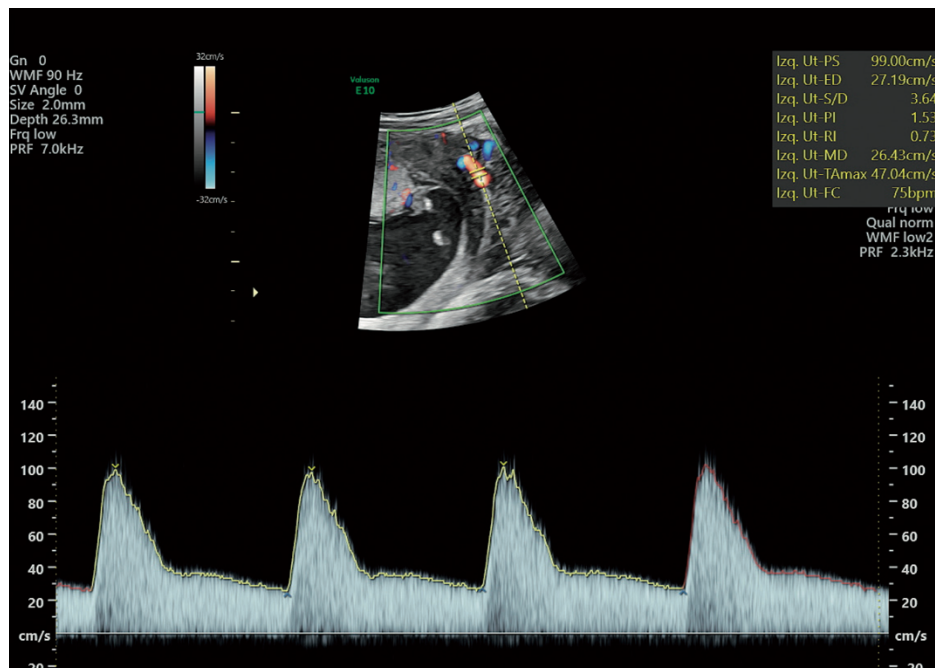
**Figura 9.** Arriba, FLT-1 en células endoteliales con escaso sFLT-1 circulante. VEGF y PLGF pueden ocupar FLT-1. Abajo, vaso de una paciente con preeclampsia con abundante sFLT-1 que captura VEGF y PLGF, de forma que los factores de crecimiento no pueden ocupar FLT-1 en la superficie vascular. Adaptado de Davison JM et al. 2004.

La concentración de sFLT-1 se ha relacionado con la sintomatología, tanto en el embarazo complicado con PE(126) como después del parto, momento en el que disminuye rápidamente y se produce una mejoría clínica significativa(122). Por tanto, se piensa que el exceso de sFLT-1 circulante es el principal responsable de una disfunción endotelial generalizada y consecuentemente de las manifestaciones clínicas de la PE.



### *Doppler de las arterias uterinas*

El estudio Doppler de las arterias uterinas (figura 10) refleja la resistencia vascular en la circulación uteroplacentaria y se considera un marcador subrogado del grado de invasión trofoblástica(127). En el embarazo normal, el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt) desciende conforme avanza la gestación, pero en pacientes con PE, el IPAUt está aumentado con respecto a mujeres con un embarazo normal, a pesar de que también desciende progresivamente. Este incremento de IPAUt está presente semanas e incluso meses antes de que la enfermedad se desarrolle(128,129) y su medición se utiliza para mejorar la detección de las gestantes con mayor riesgo de desarrollar PE. Sin embargo, esta prueba acusa dos inconvenientes: por un lado, su bajo valor predictivo positivo (10-30%)(130), de modo que solamente 1 de cada 7-9 embarazadas con aumento de resistencia en las arterias uterinas acaba padeciendo PE, y por otro, su baja tasa de detección para la PE a término.

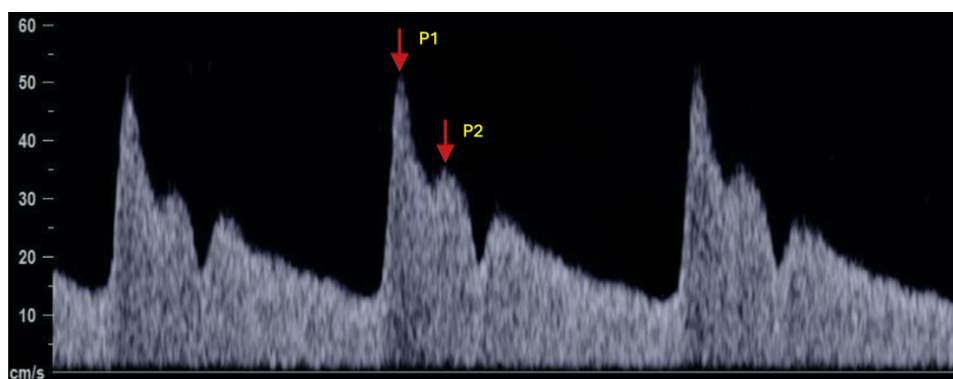


*Figura 10. El Doppler de las arterias uterinas es un marcador predictivo de preeclampsia*

Publicaciones recientes sugieren que la resistencia de las arterias uterinas no está determinada tan solo por el grado de desarrollo del trofoblasto, sino también por la función cardiovascular materna (131–133). Esta hipótesis se basa en el hallazgo de asociaciones significativas e independientes entre el estudio Doppler de las arterias

uterinas y parámetros hemodinámicos maternos, con una relación directa entre el aumento del IPAUt con la resistencia vascular periférica (RVP) e inversa con el gasto cardiaco (GC)(134).

Para confirmarla, en los últimos años varios estudios han dirigido su atención al estudio de la arteria oftálmica. En esta arteria, la onda Doppler muestra un patrón bifásico, con un primer pico sistólico (P1) causado por la eyección del VI, y un segundo pico sistólico (P2) causado por el reflejo de la onda de pulso en el sistema arterial(135) (figura 11). Dado que esta onda refleja está modulada por la presencia de vasoconstricción y vasodilatación, P2 puede aumentar o disminuir. El ratio de la velocidad pico sistólica de la arteria oftálmica (OA-PSV) es el cociente entre el segundo y el primer pico sistólico, y se ha demostrado que es un marcador útil en la predicción de PE(136). Más aún, su incremento en mujeres que desarrollan PE se asocia a un aumento de la poscarga y la masa del ventrículo izquierdo.



**Figura 11.** Onda de velocidad de flujo (OVF) de la arteria oftálmica. P1: primer pico sistólico. P2: segundo pico sistólico. Adaptado de Nicolaides et al, 2022

Estos hallazgos respaldan el concepto de que el aumento del IPAUt refleja la inadaptación cardiaca al embarazo en vez de la deficiente invasión trofoblástica, que la circulación uteroplacentaria tiene un mecanismo autorregulador limitado y que la función cardiaca influye de forma directa en el desarrollo del embarazo.



## JUSTIFICACIÓN

La preeclampsia es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y fetal. El reto de la obstetricia moderna es la identificación precoz de las gestaciones con alto riesgo de complicaciones para tratar de tomar las medidas necesarias que consigan disminuir la incidencia de la enfermedad. A lo largo de la última década múltiples estudios han llevado al desarrollo de un cribado de PE en primer trimestre y a su prevención con el uso de aspirina, que administrada desde la semana 12 a la 36 de gestación a 150 mg/d consigue reducir un 62% la tasa de PE pretérmino. Sin embargo, ni el cribado de PE en primer trimestre ni la profilaxis con aspirina permiten predecir o prevenir la PE a término, que es mucho más común y genera mayor morbilidad en términos absolutos. Para predecir el desarrollo de PE a término, es preciso aplicar el modelo predictivo de la FMF entre las 35 y 37 semanas de gestación, mediante la combinación de factores maternos, PAM, sFLT-1 y PLGF, pero hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento que prevenga el desarrollo de la enfermedad.

El estudio ecocardiográfico en el embarazo es una herramienta no invasiva, indolora y aplicable en cualquier momento del embarazo y el postparto. Su implementación en la práctica clínica, complementada con otros marcadores biofísicos y bioquímicos, permitiría entender de forma holística la respuesta orgánica de la madre en las distintas etapas de la gestación, y las alteraciones derivadas de estados patológicos del embarazo, incluso antes de su expresión clínica.

Existe amplia evidencia de la relación entre PE y enfermedad cardiovascular a largo plazo, que es la causa más común de muerte en mujeres. Comparado con gestaciones no complicadas, aumenta por cuatro el riesgo de HTA, particularmente en los dos primeros años tras el parto, y dobla el riesgo de diabetes tipo 2 y dislipemia. Además, la descendencia de mujeres con PE tiene mayor riesgo de ser obesa e hipertensa en la infancia, y estos factores de riesgo cardiovascular pueden persistir en la adolescencia y juventud.

Dada la complejidad de esta enfermedad, su imprevisibilidad y potencial gravedad a corto y largo plazo, resulta imprescindible la implementación de nuevas herramientas que nos ayuden a predecir y diagnosticar estas complicaciones, y que permitan evaluar las implicaciones para la salud futura de la mujer y de su descendencia.



## **HIPÓTESIS**

Esta Tesis Doctoral permitirá, en primer lugar, describir los cambios cardiovasculares en la gestación normal a término y su asociación con factores placentarios y fetales; en segundo lugar, validar la utilidad del estudio cardiovascular en tercer trimestre para predecir la preeclampsia a término y, en tercer lugar, averiguar la afectación del corazón materno y neonatal tras el parto de embarazos afectados de trastornos hipertensivos del embarazo.



## OBJETIVOS

Tras la revisión realizada sobre el conocimiento actual de la preeclampsia y la función cardiovascular materna, y teniendo en cuenta la importancia de esta enfermedad, ha quedado patente la necesidad de ampliar el conocimiento en este campo. Los objetivos de las publicaciones que componen esta Tesis Doctoral son:

- Determinar si la función placentaria y el peso fetal están asociados con la función cardiovascular materna entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación.
- Evaluar si el estudio de la función cardiovascular materna junto con las características maternas y factores angiogénicos es útil en la predicción de preeclampsia entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación.
- Comparar la función y morfología del corazón materno y neonatal a los 6 meses postparto de embarazos no complicados y de aquellos que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación.





## MATERIAL Y MÉTODOS

### *Diseño del estudio*

La presente Tesis Doctoral es un compendio de tres publicaciones basadas en los resultados del estudio *Advanced Cardiovascular Assessment in Pregnancy* realizado en King's College Hospital, Londres, Reino Unido. El estudio fue aprobado por el National Research Ethics Committee (REC No 18/NI/0013, IRAS ID:237936). A todas las pacientes se les entregó una hoja informativa y firmaron un consentimiento informado previo a su participación (anexo).

Los dos primeros artículos de esta Tesis Doctoral se basan en los resultados obtenidos de un estudio longitudinal prospectivo en el que se reclutaron pacientes que acudieron a la ecografía de rutina de tercer trimestre, entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación. Esta visita incluyó:

- Registro de las características maternas, demografía y antecedentes médicos
- Ecografía fetal para evaluar la anatomía y el crecimiento, mediante el uso de la fórmula descrita por Hadlock et al(137), que combina la medición de la circunferencia cefálica, la circunferencia abdominal y la longitud femoral, ya que una revisión sistemática la señaló como el modelo de estimación de peso fetal más preciso(138)
- Ecografía Doppler transabdominal para medir el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas derecha e izquierda y el cálculo de la media de ambas mediciones(130)
- Medición de la presión arterial media con dispositivos validados y aplicando un protocolo estandarizado(139)
- Ecocardiografía materna
- Medición del factor angiogénico PLGF y del factor antiangiogénico sFLT-1 en suero materno mediante un analizador automático (Brahms Kryptor Compact Plus, Thermo Fisher Scientific Hennigsdorf, Alemania) y conversión de los valores obtenidos en múltiplos de la media tras ajustar por características maternas y gestacionales(140,141)

Los criterios de inclusión fueron gestaciones únicas no complicadas por trastornos hipertensivos o diabetes que concluyeran con el nacimiento de un recién nacido sin

malformaciones. Los criterios de exclusión fueron el desconocimiento del idioma y la presencia de implantes mamarios, por la dificultad que suponen para obtener ventanas acústicas adecuadas para la ecocardiografía(142).

El tercer artículo se basa en los resultados de un estudio transversal en el que se reclutaron pacientes que sufrieron THE (hipertensión gestacional y PE) y un número igual de pacientes con embarazos no complicados a los 3-6 meses tras el parto. Además, se solicitó a las participantes que acudieran con sus hijos para su evaluación cardiovascular. Esta visita incluía:

- Registro de las características maternas, demografía y antecedentes médicos
- Registro de las características infantiles
- Medición de la presión arterial media con dispositivos validados y aplicando un protocolo estandarizado(139)
- Ecocardiografía materna
- Ecocardiografía infantil
- Revisión de resultado del embarazo

### ***Características maternas***

Recopilamos información sobre la edad materna, peso, altura, raza (blanca, negra, asiática o mestiza), método de concepción (natural o asistido por fecundación in vitro o uso de medicación para inducción de la ovulación), consumo de tabaco durante el embarazo, antecedentes médicos, tratamientos y paridad (nulíparas en caso de que no hubiera embarazo que culminara en parto a partir de las 24 semanas de gestación). En multíparas, registramos si los embarazos previos estuvieron afectados de preeclampsia o fueron neonatos pequeños para la edad gestacional.

### ***Características infantiles***

Recopilamos información sobre la edad en meses, peso y altura. Obtuvimos información acerca del tipo de alimentación (lactancia materna, artificial o mixta) y el peso al nacimiento, que convertimos en *z-score* según la edad gestacional en el momento del parto.

### ***Ecocardiografía materna e infantil***

Realizamos una ecocardiografía transtorácica bidimensional y Doppler a todas las participantes en decúbito lateral izquierdo y los datos se obtuvieron durante espiración no forzada. El protocolo incluyó planos paraesternales y apicales estandarizados que se adquirieron con un ecógrafo Canon Aplio i900 (Canon Medical Systems Europe BV, Zoetermeer, The Netherlands) siguiendo las guías de la Asociación Europea de Ecocardiografía y la Sociedad Americana de Ecocardiografía(143). El estudio materno fue realizado por siete *fellows* de Medicina Fetal entrenados para la adquisición y análisis de ecocardiografías. La reproducibilidad de los *fellows* se validó al comparar las mediciones obtenidas en 10 participantes entre ellos (interobservador) y con un cardiólogo acreditado en ecocardiografía, que repitió las mediciones y era considerado el *gold standard*.

Calculamos el gasto cardiaco a partir del volumen latido (derivado de la integral velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo) multiplicado por el gasto cardiaco. Obtuvimos el área de la aurícula izquierda en telesístole en el plano apical de cuatro cámaras. Calculamos la masa del ventrículo izquierdo con la fórmula de Devereux utilizando medidas del modo-M anatómico en el plano paraesternal de eje largo. Medimos las velocidades pico mitrales temprana (E) y tardía (A) en diástole, y a partir de ellas calculamos el ratio E/A. Medimos el Doppler tisular del anillo mitral en el plano apical de cuatro cámaras y calculamos el ratio E/e' con el valor medio de las velocidades e' septal y lateral. Además, utilizamos *speckle tracking* para evaluar la función longitudinal global del ventrículo izquierdo.

### ***Resultado del embarazo***

Los datos del embarazo se recopilaron de la historia clínica del hospital o a través del médico de familia. Basamos el diagnóstico de hipertensión gestacional y preeclampsia en los criterios definidos por el *American College of Obstetrics and Gynecology*(144). El peso al nacimiento se convirtió a *z-score* basándonos en las tablas de peso fetal y neonatal de la Fetal Medicine Foundation(145).

Con los datos obtenidos en el estudio se plantearon diferentes análisis, y con los resultados obtenidos se redactaron y publicaron los siguientes 3 artículos.



## RESULTADOS: PUBLICACIONES CIENTÍFICAS

**Artículo de investigación original número 1: *Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35-37 weeks' gestation***

Coral Garcia-Gonzalez, Samira Abdel-Azim, Slavyana Galeva, Georgios Georgiopoulos, Kypros H. Nicolaidis, Marietta Charakida. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jun;222(6):604.e1-604.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.011. Epub 2020 Jan 15. PMID: 31954157.

**Artículo de investigación original número 2: *Maternal cardiac assessment at 35 to 37 weeks improves prediction of development of preeclampsia***

Coral Garcia-Gonzalez, Georgios Georgiopoulos, Samira Abdel Azim, Fernando Macaya, Nikos Kametas, Petros Nihoyannopoulos, Kypros H. Nicolaidis, Marietta Charakida. Hypertension. 2020 Aug;76(2):514-522. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14643. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32564692.

**Artículo de investigación original número 3: *Maternal and offspring cardiovascular function following pregnancy with hypertensive disorder***

Coral Garcia-Gonzalez, Elena Nunez, Huijing Zhang, Kypros Nicolaidis, Marietta Charakida. Diagnostics (Basel). 2023 Jun 8;13(12):2007. doi: 10.3390/diagnostics13122007. PMID: 37370902; PMCID: PMC10297391.



## ARTÍCULO 1

### **Placental function and fetal weight are associated with maternal hemodynamic indices in uncomplicated pregnancies at 35-37 weeks of gestation**

Coral Garcia-Gonzalez<sup>1</sup>, Samira Abdel-Azim<sup>1</sup>, Slavyana Galeva<sup>1</sup>, Georgios Georgiopoulos<sup>2</sup>, Kypros H Nicolaides<sup>1</sup>, Marietta Charakida<sup>1,2</sup>

#### **Afiliaciones:**

- <sup>1</sup>Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, Fetal Medicine Research Institute, King's College London, London, United Kingdom.
- <sup>2</sup>School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom.

**American Journal of Obstetrics & Gynecology**

**PMID: 31954157**

**DOI: [10.1016/j.ajog.2020.01.011](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.011)**

#### **Resumen**

Estudio monocéntrico observacional prospectivo en gestantes de entre 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas en el que se evalúa la relación existente entre características maternas, presión arterial media, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, peso fetal estimado, factores angiogénicos e índices ecocardiográficos maternos.

En este estudio incluimos 1386 pacientes de entre 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas con embarazos no complicados, a las que realizamos una ecocardiografía para evaluar el estado hemodinámico y las alteraciones estructurales y funcionales en el corazón materno. Además, recogimos datos sobre las características maternas, medimos la presión arterial media (PAM), analizamos PLGF y sFLT-1 en suero materno y realizamos una ecografía para evaluar el peso fetal estimado (PFE) y el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt).

Encontramos que las características maternas se asocian tanto con parámetros hemodinámicos maternos como con índices de estructura y función cardíaca.



Al estudiar la perfusión placentaria encontramos hallazgos significativos. En el análisis univariante, encontramos una asociación lineal entre IPAUt con la masa indexada del VI (LVMI) y el *strain* longitudinal global (GLS). PLGF estaba asociada de forma no lineal con el GC y con la RVP. De la misma forma, observamos una asociación no lineal de sFLT-1 con la RVP. No encontramos asociaciones entre los marcadores de función placentaria e índices funcionales cardíacos. En el análisis multivariante, la asociación de PLGF con el perfil hemodinámico materno se mantuvo.

El peso fetal estimado se asoció con el GC y con la RVP en el análisis univariante. El aumento del peso fetal se asoció con mayor presión de llenado auricular, con menor E/A y mayor LVMI. En el análisis multivariante, el peso fetal estimado no se asoció con índices hemodinámicos, pero sí con LVMI.

En conclusión, estos resultados evidencian una asociación entre índices feto-placentarios y respuestas hemodinámicas en el embarazo que nos ayuda a comprender las respuestas fisiológicas en el embarazo normal pero también pueden ser de utilidad para interpretar situaciones patológicas.



## ARTÍCULO 2

Coral Garcia-Gonzalez <sup>1</sup>, Georgios Georgiopoulos <sup>2</sup>, Samira Abdel Azim <sup>1</sup>, Fernando Macaya <sup>1</sup>, Nikos Kametas <sup>1</sup>, Petros Nihoyannopoulos <sup>3</sup>, Kypros H Nicolaides <sup>1</sup>, Marietta Charakida <sup>1,2</sup>

### Afiliaciones:

- <sup>1</sup>Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, Fetal Medicine Research Institute, King's College London, London, United Kingdom.
- <sup>2</sup>School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom.
- Cardiology Unit, Hammersmith Hospital, Imperial College London, United Kingdom.

### Hypertension

PMID: 32564692

DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14643](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14643)

### Resumen

Estudio monocéntrico observacional prospectivo en gestantes de entre 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas en el que se determinan las diferencias en el estado cardiovascular materno de gestantes que posteriormente desarrollaron PE a término y las que cursan embarazos no complicados, y se evalúa la utilidad de los índices cardíacos en la predicción de PE a término.

En este estudio incluimos 1602 pacientes de entre 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas con embarazos no complicados en el momento de su inclusión, a las que realizamos una ecocardiografía para evaluar el estado hemodinámico y las alteraciones estructurales y funcionales en el corazón materno. Además, recogimos datos sobre las características maternas, medimos la presión arterial media (PAM), analizamos PLGF y sFLT-1 en suero materno y realizamos una ecografía para evaluar el peso fetal estimado (PFE) y el índice de pulsatilidad de las arteras uterinas (IPAUt).

De 1602 mujeres, 50 (3.12%) desarrollaron PE. En las mujeres que desarrollaron PE, en comparación con las que no la padecieron, hubo más prevalencia de diabetes mellitus, mayor índice de masa corporal, mayor puntuación en el *score* de riesgo, mayor sFLT-1, menor PLGF, más partos que finalizaron en cesárea y menor peso al nacimiento.

Las mujeres que desarrollaron PE tuvieron mayor LVMI, PAM, RVP y menor frecuencia cardíaca que las mujeres con embarazos no complicados, pero no vimos diferencias significativas en GC. En cuanto a función sistólica, la fracción de eyección y el Doppler tisular fueron mayores en las mujeres que posteriormente desarrollaron PE.

En cuanto a función diastólica, el tiempo de relajación isovolumétrica, E/A, E/e', volumen de la aurícula izquierda y e' también fueron mayores. Según las guías de la *American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging* ninguna paciente presentó signos de disfunción sistólica, 208 mujeres presentaron al menos un criterio de disfunción diastólica (probabilidad intermedia) y solo una paciente presentó 2 criterios (diagnóstico)(142). Se observó mayor proporción de disfunción diastólica en el grupo que desarrolló PE comparado con el que no la desarrolló (23.2% vs 12.6%).

50 pacientes (3.12%) desarrollaron PE con una mediana de seguimiento de 23 días (RIQ 16-29). Los índices que se mostraron predictivos de desarrollo de PE en el análisis multivariante fueron E/e' (HR 1.19 por 1 unidad [95% CI, 1.03–1.37]) y LVMI (HR, 1.03 por g [95% CI, 1.003–1.051]), que se asociaron independientemente con la incidencia de PE. Las curvas de dosis-respuesta indican una asociación lineal de E/e' y LVMI con el riesgo de desarrollar PE.

En el análisis de supervivencia las curvas ROC demostraron que el punto de corte óptimo de E/e' y LVMI para discriminar desarrollo de PE es 7.3 y 63.2 g/m<sup>2</sup>, respectivamente. Estos puntos de corte se asociaron con más de riesgo de desarrollo de PE, independientemente del *score* de riesgo de PE y la frecuencia cardíaca. La combinación de E/e' y LVMI elevados incrementa progresivamente el riesgo de PE tras controlar por *score* de riesgo de PE y frecuencia cardíaca (HR, 3.09 por grupo ascendente [95% CI, 2.06–4.62],  $P < 0.001$ ; Figure [A]).

Las mujeres con bajo riesgo de PE (<5%) y E/e' y LVMI elevados ( $\geq 7.3$  y  $63.2 \text{ g/m}^2$  respectivamente) tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar PE (HR, 20.1 [95% CI, 10.5–38.7];  $P < 0.001$ ) comparado con gestaciones con bajo score y menor E/e' (<7.3) y LVMI (<63.2  $\text{g/m}^2$ ). Las mujeres con bajo score de riesgo de PE y E/e' y LVMI elevados tuvieron mayor incidencia de PE comparadas con las que presentaron alto score de riesgo y E/e' y LVMI inferiores (HR, 5.89 [95% CI, 2.34–14.8];  $P < 0.001$ ).

Los índices cardiacos reclasificaron como de alto riesgo 2 gestaciones que posteriormente desarrollaron PE, y también reestratificaron en el grupo de bajo riesgo 27 embarazos no complicados. La adición de E/e' y LVMI en el modelo predictivo mejoró la tasa de detección de PE de 88% a 92% con una tasa de falsos positivos de 25%. Con estos datos, puede concluirse que la adición de E/e' y LVMI mejora la predicción de PE.

En conclusión, demostramos que los parámetros ecocardiográficos E/e' y la masa indexada del ventrículo izquierdo están aumentados en gestantes normotensas que posteriormente desarrollan PE, y preceden a la aparición de disbalance angiogénico. La adición de E/e' y la masa indexada del ventrículo izquierdo al modelo predictivo de PE a término mejora la predicción de esta de un 88% a un 92% para una tasa de falsos positivos de 25%.



## ARTÍCULO 3

### **Maternal and Offspring Cardiovascular Function following Pregnancy with Hypertensive Disorder**

Coral Garcia-Gonzalez<sup>1</sup>, Elena Nunez<sup>1</sup>, Huijing Zhang<sup>1</sup>, Kypros H Nicolaidis<sup>1</sup>, Marietta Charakida<sup>1 2</sup>

#### **Afiliaciones:**

- <sup>1</sup>Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, Fetal Medicine Research Institute, King's College London, London, United Kingdom.
- <sup>2</sup>School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London, London, United Kingdom.

#### **Diagnostics (Basel)**

**PMID: 37370902**

**DOI: [10.3390/diagnostics13122007](https://doi.org/10.3390/diagnostics13122007)**

#### **Resumen**

Estudio monocéntrico trasversal en el que se evalúa el estado cardiovascular materno e infantil a los 3-9 meses tras el parto en mujeres que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo (THE) y en las que cursaron embarazos no complicados.

En este estudio incluimos 33 mujeres con THE, 20 de las cuales desarrollaron PE y 13, hipertensión gestacional, y 33 pacientes con embarazos no complicados, y realizamos una ecocardiografía tanto a las pacientes como a su descendencia para evaluar el estado hemodinámico y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas.

Las mujeres que desarrollaron THE tuvieron mayor PAM (media 92.3 (DS 7.3) vs. 86.8 (8.3) mmHg,  $p = 0.007$ ), mayor LVMI (64.5 (10.5) vs. 56.8 (10.03),  $p < 0.003$ ) y mayor E/e' (3.6 (0.8) vs. 3.1 (0.9),  $p = 0.022$ ) que las mujeres con embarazos no complicados. No se observaron diferencias significativas en índices de función sistólica ni en la función cardíaca de la descendencia.

En conclusión, a los 3-9 meses tras el parto, las mujeres que padecen THE tienen mayor tensión arterial, mayor masa ventricular y peor función diastólica. Sin embargo, la función cardíaca de la descendencia no parece verse afectada. Estos hallazgos sugieren que las mujeres que padecen THE se beneficiarían de un seguimiento cardio-obstétrico en el periodo postparto.





## DISCUSIÓN

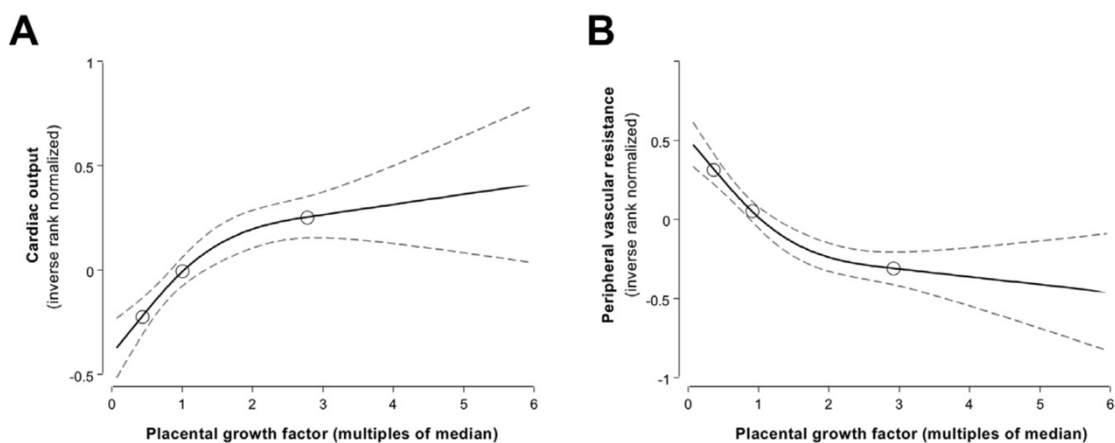
### *La interacción corazón-placenta en el embarazo no complicado*

Múltiples estudios han demostrado que la función cardiaca materna está alterada en gestaciones con placentación deficiente que desarrollan PE y CIR, pero no están establecidos los mecanismos que subyacen a estas asociaciones(103). En los últimos años ha cobrado importancia la teoría de que el origen de la PE está en una función cardiovascular materna alterada que se encuentra en forma silente antes del embarazo y que se desenmascara debido a la sobrecarga que supone la gestación para estas pacientes, desencadenando el cuadro clínico (104). Si bien es cierto que esta enfermedad ocurre generalmente en mujeres con factores de riesgo cardiovascular conocidos (obesidad, hipertensión, diabetes, sedentarismo), también lo es que la padecen mujeres jóvenes, delgadas y sin ningún factor de riesgo cardiovascular, por lo que de la misma manera podría especularse que los cambios hemodinámicos que ocurren en la PE son consecuencia de una placenta disfuncional.

Para poder conocer las asociaciones existentes entre la función placentaria y la función cardiovascular materna, llevamos a cabo un estudio de fenotipado en una gran cohorte de pacientes que acudieron a la visita de rutina del tercer trimestre. Utilizamos la técnica *gold standard*, la ecocardiografía, para evaluar no solo el estado hemodinámico sino también las alteraciones estructurales y funcionales en el corazón materno. Además, recogimos datos sobre las características maternas, medimos la PAM, tomamos muestras de sangre para medir PLGF y sFLT-1 y realizamos una ecografía para evaluar el PFE y el IPAUt.

En línea con observaciones previas, hemos mostrado en nuestro estudio que el peso y altura maternos afectan a numerosos parámetros cardiacos (82,146). La edad solo se asoció con índices de función cardiaca, al igual que en población no obstétrica, y no observamos asociaciones con GC ni RVP. Al contrario que otras publicaciones, no observamos relación alguna entre IPAUt e índices cardiacos maternos. Aunque no podemos excluir que exista una asociación en etapas previas del embarazo, es remarcable considerar que el estudio Doppler de las arterias uterinas, a diferencia de los cribados de primer y segundo trimestre, no contribuye a la predicción de PE a término.

El equilibrio entre factores proangiogénicos (PLGF) y antiangiogénicos (sFLT-1) es necesario para mantener una función placentaria óptima(122). En nuestro estudio observamos asociaciones entre angiogénesis placentaria y el estado hemodinámico que fueron independientes de las características maternas. A menor valor de PLGF, menor GC y mayor RVP; sin embargo, a medida que aumenta el valor de PLGF, la relación con los parámetros hemodinámicos cambia, de forma que niveles altos de PLGF tienen una repercusión mínima en el GC y la RVP (figuras 12 A y B). Las mujeres con PLGF bajo y sFLT-1 elevada tienen mayor riesgo de complicaciones en el embarazo (118,147–151), por lo que, según estos datos, también presentarán disminución del GC y aumento de RVP. Sin embargo, estos resultados no permiten descifrar cuál es la causa primaria de esta asociación.



**Figura 12.** Gráficas que muestran la relación entre (A) gasto cardíaco y (B) resistencia vascular periférica y el nivel de PLGF en suero materno.

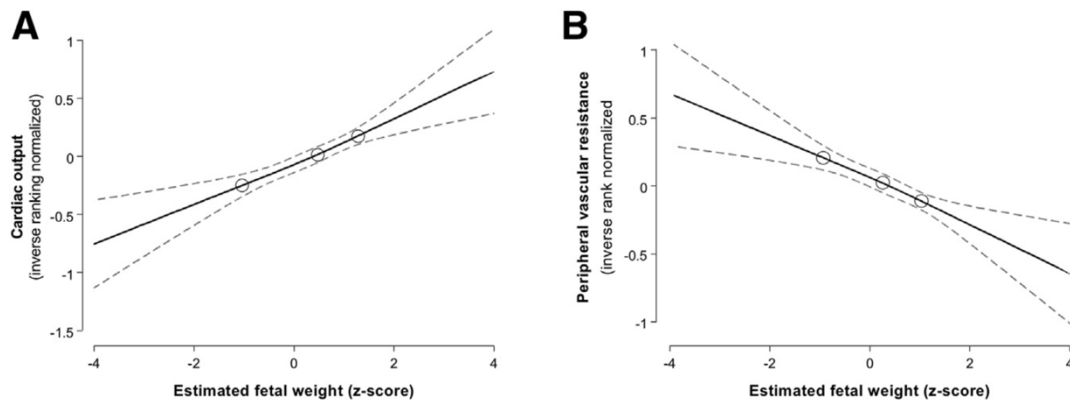
Para intentar averiguar el origen de la interacción corazón-placenta sería preciso evaluar los mismos parámetros con semanas de antelación. Para ello, un reciente estudio de nuestro grupo llevó a cabo el fenotipado de 4795 gestantes entre 19 y 23 semanas de gestación, aunque en este caso no se excluyó a pacientes con patologías previas ni complicaciones del embarazo(152). Entre otros hallazgos, en el análisis no se encontró relación entre función y perfusión placentaria (IPAUt, sFLT-1, PLGF) y parámetros cardiovasculares en el segundo trimestre, pero sí entre RVP, función sistólica y desarrollo de PE. Por otro lado, Benschop et al. demostraron que las concentraciones de PLGF en el segundo trimestre se asocian de forma inversa con las dimensiones de la aurícula izquierda y con la masa de ventrículo izquierdo después del embarazo (153).

En nuestro estudio, sin embargo, no pudimos confirmar remodelado cardiaco en relación con PLGF, ya que no se observó asociación alguna entre valores de PLGF y parámetros funcionales o estructurales. Teniendo en cuenta que en nuestro análisis excluimos a las mujeres con mayor riesgo cardiovascular a largo plazo (pacientes con hipertensión crónica, diabetes o preeclampsia), es posible que esta asociación fuera más evidente si hubiéramos incluido embarazos complicados.

Estos datos aportan distintas lecturas. Por un lado, podríamos pensar que niveles bajos de PLGF solo se reflejan en cambios en la función y estructura cardíacas cuando su efecto se produce a largo plazo, derivado de un aumento persistente de la RVP y, por tanto, de la poscarga. También, que niveles bajos de PLGF podrían no solo reflejar un estado cardiovascular subóptimo durante el embarazo, sino conferir un mayor riesgo cardiovascular en el postparto y a largo plazo. Cabe recordar que este factor también constituye parte fundamental de cribado de PE de primer trimestre(154), por lo que un descenso de PLGF en cualquier trimestre del embarazo podría considerarse un factor de riesgo cardiovascular independiente. Sin embargo, la causa por la que PLGF sí se correlaciona con el estado hemodinámico materno en tercer trimestre y no a mitad del embarazo no está clara. Podríamos especular que las pacientes con enfermedad cardiovascular subclínica presentan mayor RVP, y que la disminución de PLGF sería secundaria a una hipoxia placentaria que se haga patente de forma más tardía conforme aumenten los requerimientos feto-placentarios. Sin embargo, este punto precisa de más estudios, posiblemente seleccionando participantes sin diabetes, hipertensión o preeclampsia, para eliminar factores de confusión.

Las alteraciones de la placentación también se asocian con menor crecimiento fetal(105,150,155). En nuestro estudio, utilizamos el peso fetal estimado por ecografía para entender la asociación entre hemodinámica materna y crecimiento fetal. Al igual que en estudios previos(105,156,157), existe una asociación lineal entre el peso fetal con el GC y la RVP (figura 13), sin poder evidenciar diferencias entre fetos con una situación patológica de restricción de crecimiento y fetos pequeños para edad gestacional. Además de cambios hemodinámicos maternos, observamos una asociación entre el peso fetal y la masa del VI, que es independiente de características maternas y parámetros placentarios. Este hallazgo implicaría que las madres de fetos macrosómicos tendrían mayor hipertrofia

ventricular izquierda que, de persistir tras el embarazo, podría empeorar el riesgo cardiovascular materno a largo plazo.



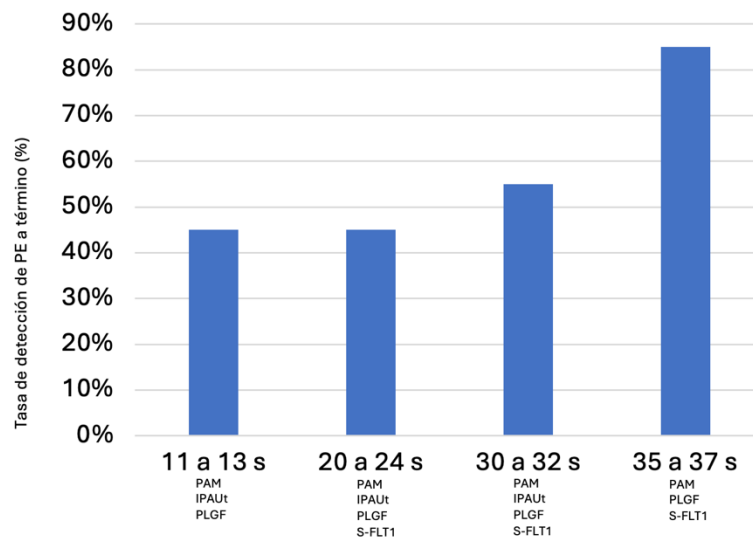
**Figura 13.** Gráficas que muestran la relación entre (A) gasto cardiaco y (B) resistencia vascular periférica y el peso fetal estimado.

Nuestro estudio demuestra que, en el embarazo no complicado entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas, la función placentaria se asocia con las características y hemodinámica maternas, mientras que no hay evidencia de que exista un vínculo con parámetros funcionales y estructurales cardiacos. Aunque no es posible establecer una relación de causalidad, estos hallazgos sugieren, en primer lugar, que existe un fuerte vínculo entre las respuestas hemodinámicas maternas y las necesidades de la unidad feto-placentaria en el embarazo normal, y además que, en embarazos con alteraciones de la placentación, sería recomendable realizar un estudio ecocardiográfico para evidenciar respuestas cardiovasculares anómalas.

### ***Predicción de preeclampsia a término y el papel del estudio de la función cardiovascular materna***

El estudio ASPRE demostró que el cribado combinado de PE en primer trimestre que combina características maternas, presión arterial media, PLGF e índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, seguido de un tratamiento profiláctico dirigido con aspirina a bajas dosis (150 mg) consigue una reducción de 60% de PE pretérmino(154). La PE pretérmino es una enfermedad generalmente grave, pero debido a su mayor prevalencia, la PE a término es la que engloba mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, el cribado de primer trimestre solo consigue identificar el 45% de las pacientes que desarrollarán PE a término(118,158,159), y la profilaxis con aspirina no tiene efecto sobre su incidencia.

El cribado con mejor rendimiento para PE a término se consigue cuando se realiza entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación e incluye características maternas, PAM, sFLT-1 y PLGF, con una tasa de detección de 85% para una tasa de falsos positivos de 10% (figura 14)(160). En un intento de emular los resultados del ASPRE, nuestro grupo estudió recientemente la utilidad de la pravastatina para prevenir PE a término en pacientes de alto riesgo, en un ensayo clínico randomizado que implicó el cribado de casi 30.000 pacientes(161,162). Se eligió este medicamento por su efectividad preventiva en pacientes con enfermedad cardiovascular, ya que tanto ésta como la PE se caracterizan por disfunción endotelial e inflamación, comparten múltiples factores de riesgo y podrían tener el mismo origen. Sin embargo, los resultados no evidenciaron una reducción significativa en la incidencia de PE, ni se observaron diferencias en los niveles de sFLT-1 y PLGF entre grupo intervención y placebo.



**Figura 14.** Tasa de detección de PE a término a las 11-13, 20-24, 30-32 y 35-37 semanas. Andrietti et al. 2016.

La edad gestacional a la que aparece la PE ha atraído mucho interés a la hora de entender la fisiopatología de la enfermedad. En los últimos años, distintos estudios han evaluado la función cardiovascular materna en su fase preclínica; sin embargo, este es el primer estudio ecocardiográfico prospectivo que se realiza en una etapa tan avanzada de la gestación. Distintos estudios mostraron que las alteraciones cardiovasculares diferían entre PE pretérmino y a término, implicando que constituyen dos entidades diferentes. Valensise et al (109) publicaron que, a las 24 semanas, las mujeres que posteriormente desarrollaron PE precoz muestran un patrón de alta RVP y bajo GC, mientras que las que padecieron PE mostraban menor RVP y mayor GC. Por otro lado, Melchiorre et al (101)

examinaron 269 mujeres entre 20 y 23 semanas de gestación y reportaron hallazgos similares: las mujeres con PE pretérmino exhibían un estado de hipovolemia y alta resistencia y mayor prevalencia de disfunción diastólica y sistólica, alteraciones que no se observaron en las pacientes que desarrollaron PE a término. Más recientemente, Kalafat et al (163), en un estudio que incluyó 298 mujeres con hipertensión crónica o hipertensión gestacional a partir de las 20 semanas de gestación, demostraron que aquellas mujeres que tenían RVP aumentada y GC normal o bajo en tenían mayor riesgo de desarrollar PE precoz que aquellas sin alteraciones hemodinámicas.

En este estudio prospectivo realizamos una evaluación ecocardiográfica sistemática a 1602 mujeres entre 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación. Para evitar posibles sesgos de selección y poder distinguir respuestas cardiovasculares fisiológicas y inadaptadas, reclutamos una gran población no seleccionada y normotensa en el momento de la evaluación. Mediante esta evaluación longitudinal hemos demostrado que unas semanas antes del desarrollo de PE las mujeres presentan cambios hemodinámicos y funcionales distintivos: la PAM, RVP, LVMI y los índices de disfunción diastólica están aumentados. Aunque en la mayoría de las pacientes los valores estaban dentro del rango de normalidad, la incidencia de disfunción diastólica fue casi el doble en mujeres que desarrollaron PE que en aquellas con embarazos no complicados.

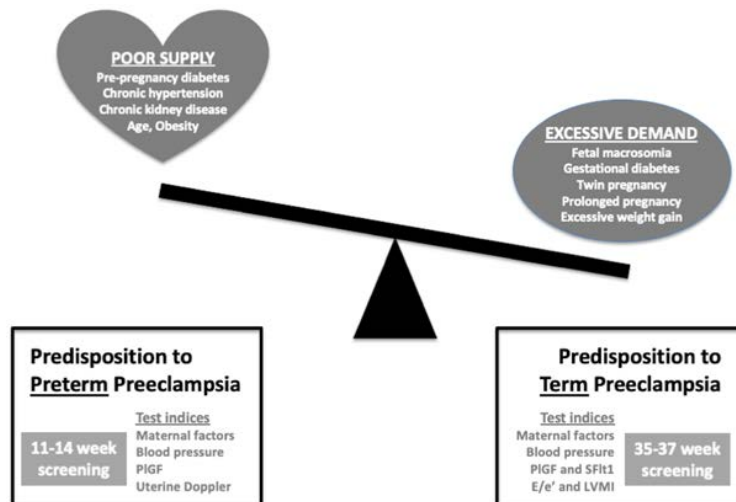
De los múltiples parámetros estudiados, LVMI y E/e', que es considerado uno de los marcadores más fiables de función diastólica con alto valor predictivo para complicaciones cardiovasculares a largo plazo en adultos(164), son los que se asocian más fuertemente con la incidencia de PE a término. Considerando también que los valores de E son menores en pacientes que posteriormente desarrollaron PE, los hallazgos sugieren un cambio en la distensibilidad miocárdica propia del ventrículo hipertrofiado. En este estudio también hemos confirmado resultados obtenidos previamente por nuestro grupo, en los que reportamos que la evaluación de la hemodinámica materna (RVP y GC) no mejora el rendimiento del cribado de PE (165). Aunque la evaluación hemodinámica se utiliza habitualmente como indicador de función cardíaca materna, los resultados de nuestro estudio indican que hemodinámica y estado morfo-funcional no deben utilizarse indistintamente, y que se necesita un estudio detallado para identificar las pacientes en riesgo.

El incremento de  $E/e'$  y LVMI se ha descrito incluso en gestaciones normales en el tercer trimestre, y se considera la consecuencia de la adaptación cardiaca al aumento de volumen, dificultando la diferenciación entre una respuesta fisiológica y patológica (64). Sin embargo, en nuestro estudio, fuimos capaces de definir valores límite, que podrían ayudar en la práctica clínica a identificar a las pacientes con mayor riesgo de PE. Hemos demostrado que la combinación de  $E/e' \geq 7.4$  y  $LVMI \geq 63.5 \text{ g/m}^2$  entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas de gestación aumenta más del doble la probabilidad de una gestante de desarrollar PE a término.

Las mujeres con riesgo inminente de PE, comparadas con las que tuvieron embarazos no complicados, tuvieron mayor FEVI y *strain* circunferencial. Estos hallazgos serían consistentes con la fisiopatología de la de disfunción diastólica con FE preservada, y contradice otros estudios en los que las mujeres con PE mostraron menor *strain* longitudinal global (103). Es posible que la discrepancia se deba a las diferencias en el momento de evaluación de las pacientes, o que sean necesarias mayores cifras tensionales para que la disfunción sistólica sea evidente.

La aparición de PE está precedida de un descenso en los niveles en suero materno del factor angiogénico PLGF y del factor antiangiogénico sFLT-1(122). Previamente, se ha demostrado que el uso del modelo de predicción de la FMF que combina factores maternos con PAM, PLGF, sFLT-1, utilizado entre las 35<sup>+0</sup> y 36<sup>+6</sup> semanas, es superior al PLGF por sí mismo o el ratio sFLT-1/ PIGF para predecir PE a término(160,166). En este estudio, hemos mostrado que la adición de parámetros cardiacos a este modelo puede ayudar a discriminar y mejorar el valor pronóstico al identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar PE a término (figura 15).





**Figura 15.** La adición de E/e' y LVMI al cribado combinado de preeclampsia en el tercer trimestre mejora tu valor pronóstico y evidencia la sobrecarga del sistema cardiovascular materno ante las excesivas demandas del embarazo. Thilaganathan 2020.

En conclusión, hemos mostrado que las mujeres que tienen riesgo de desarrollar PE a término, comparado con las que cursan un embarazo sin complicaciones, tienen cambios distintivos en el estudio cardiovascular antes de desarrollar el evento antihipertensivo. Además, hemos mostrado por primera vez que la adición de índices del VI puede mejorar la estratificación de riesgo y discriminación de pacientes comparado con el modelo de cribado actual. Se necesitan más estudios para determinar el curso clínico de los cambios funcionales descritos, y para evaluar si un tratamiento antihipertensivo agresivo en pacientes de alto riesgo podría modificar la adaptación cardíaca, como ocurre con pacientes no gestantes que padecen hipertensión leve(167), y reducir potencialmente la incidencia de PE a término.

### ***Riesgo cardiovascular tras el parto en embarazos con trastornos hipertensivos del embarazo***

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) ocurren el 5-8% de los embarazos en países desarrollados, e implican la aparición de hipertensión después de las 20 semanas de gestación, con o sin afectación multiorgánica(12). Grandes estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres con THE tienen el doble de riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos y cuatro veces más probabilidades de desarrollar hipertensión tras el parto, comparado con mujeres sin hipertensión en el embarazo(168,169). Sin embargo, no es posible asegurar si estas asociaciones reflejan una disfunción cardíaca

progresiva que se inicia en el embarazo o una exposición prolongada a factores de riesgo cardiovascular subyacentes que podrían preceder a la gestación(170), aunque sí se ha demostrado que estas pacientes padecen una inadaptación cardiaca subclínica durante el embarazo(104,152,171). Aunque algunos de los cambios funcionales que aparecen en el embarazo complicado con THE persisten en el periodo periparto, existe escasa información acerca de las modificaciones que ocurren en los meses subsiguientes(102,172), y hay una llamativa falta de seguimiento e información a pesar de la evidencia científica disponible que señala las consecuencias adversas que estos eventos tienen en la salud cardiovascular de la mujer.

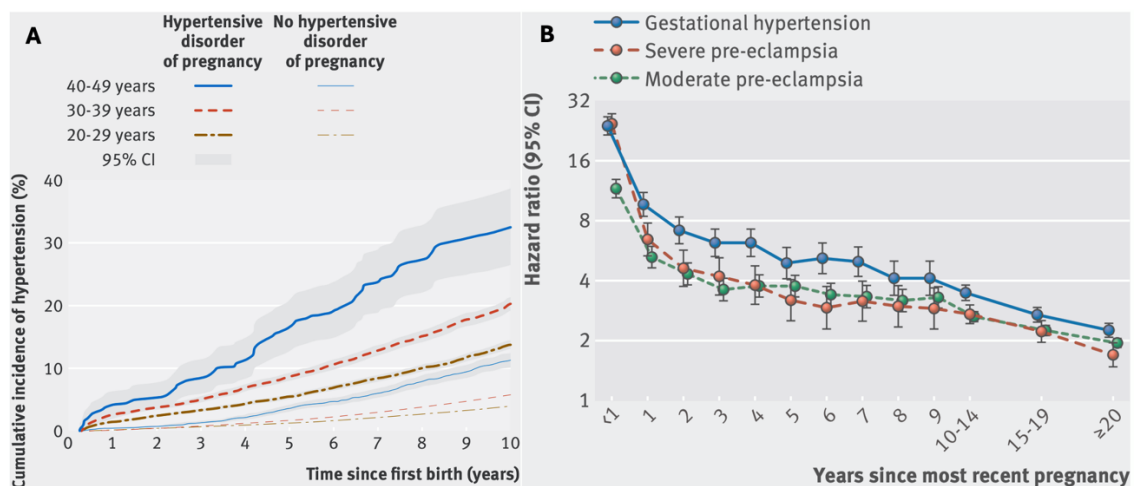
Además del riesgo que supone para la madre, los THE repercuten en el feto(173,174) y varios estudios han documentado que los hijos que fueron expuestos a THE tienen mayor riesgo de ser hipertensos y obesos(175,176). Timpka et al(177) mostraron en un estudio epidemiológico que los adolescentes expuestos a PE materna tienen mayor grosor miocárdico y menor volumen telediastólico de VI. Considerando que el miocardio fetal es muy sensible a los cambios en la poscarga y a la hipoxia, y dado que la proliferación de miocitos se estanca en etapas tempranas de la vida, podría argumentarse que la exposición a THE afecta a la estructura y función cardiacas de la descendencia, y que estos signos tempranos de remodelado concéntrico aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular futura.

En nuestro estudio, decidimos hacer una evaluación más allá de los 3 meses tras el parto para evitar el periodo periparto y los importantes cambios hemodinámicos que se producen en la madre. Los resultados de nuestro estudio muestran que las mujeres con THE, comparadas con mujeres sanas, tienen mayor masa del VI y una función diastólica deprimida, como muestra el leve aumento de  $E/e'$ , mientras que la función sistólica no es significativamente diferente entre ambos grupos. La PAM fue mayor en las mujeres que desarrollaron THE, sin embargo, ninguna de ellas recibió tratamiento antihipertensivo tras el parto y todos los cambios morfológicos y funcionales fueron subclínicos.

Giorgione et al (178) han descrito recientemente que, en algunas mujeres que han padecido THE, existe un remodelado cardiaco persistente y cambios funcionales en el VI tras el parto, mientras que otros estudios muestran una recuperación de los índices cardiacos un año después (112,179). El grado de disfunción cardiaca parece depender de la severidad de la PE y el momento de su aparición. De la misma manera que la afectación

cardiaca es mayor en la PE pretérmino, las secuelas de la PE son más importantes en las formas más precoces y graves (102,180), con un riesgo relativo 5 veces mayor de desarrollar enfermedad cardiovascular comparadas con las que padecen PE a término.

Varios estudios epidemiológicos han aportado evidencia sólida de que las mujeres que padecen THE tienen más riesgo de desarrollar hipertensión crónica(178). Los riesgos reportados varían según el tipo de THE y el tiempo transcurrido desde el evento. Por ejemplo, Heida et al(40) mostraron que en las mujeres con PE el riesgo relativo de desarrollar hipertensión crónica es de 2.8 y este riesgo es similar al de las mujeres que sufrieron hipertensión gestacional. Un reciente estudio de cohortes basado en el registro danés(168) en el que se analizaron datos de 1.5 millones de mujeres, mostró que, en el primer año tras el parto, la tasa de hipertensión es entre 12 y 25 veces mayor que en mujeres con embarazos no complicados, y hasta los 5 años, de 4 a 10 veces mayor. Más de 20 años después, las mujeres con THE tenían el doble de posibilidades de tener hipertensión crónica que las mujeres con embarazos sin hipertensión. Curiosamente, en los cinco primeros años tras el parto la tasa de hipertensión crónica fue mayor en mujeres con hipertensión gestacional; a partir de entonces, el riesgo fue mayor para mujeres con PE (figura 16 A y B)



**Figura 16. A.** Incidencia acumulada de hipertensión en función del tiempo desde el primer parto con o sin THE. **B.** Riesgo de hipertensión según la gravedad del THE en función del tiempo desde el embarazo más reciente. Behrens et al. 2017.

Estudios previos han demostrado que los THE se asocian con remodelado cardíaco fetal, con corazones globulares y disminución de la función miocárdica fetal (174). Tanto los parámetros placentarios como hemodinámicos se vieron como potenciales responsables de estas alteraciones. En nuestro estudio no tuvimos información acerca de la función

cardíaca fetal, pero realizamos un ecocardiograma antes del año de vida para evaluar alteraciones cardíacas persistentes en la infancia. El perfil de riesgo era comparable en ambos grupos, sin diferencias significativas en peso al nacimiento, ganancia ponderal y tipo de alimentación. Los resultados del análisis no mostraron diferencias significativas en cuanto a la masa del VI ni evidencia de remodelado concéntrico, y los índices funcionales sistólicos y diastólicos del VI fueron similares en ambos grupos. Estos hallazgos contradicen los resultados de otros estudios, que por otro lado fueron realizados en etapas más avanzadas de la infancia (176,177,181–183). Fugelseth et al reportaron que los niños de 5 a 8 años que habían estado expuestos a PE (N=25) tenían corazones de menor tamaño comparados con los no expuestos, pero el grupo de referencia incluía a una mayor proporción de niños diabéticos(181). Timpka et al, en 289 niños de 17.7 años, demostraron mayor grosor relativo y menor volumen telediastólico del VI(177). Lewandowski et al, mediante resonancia magnética, reportó en 29 adultos de 20 a 39 a los que estuvieron expuestos a PE materna una disminución en el *strain* longitudinal global(183). Por el contrario, Himmelmann et al(182) no encontraron diferencias en expuestos y no expuestos a THE en cuanto al grado de incremento de masa de VI de niños evaluados durante 5 años hasta la adolescencia. Estas discrepancias en la edad a la que se realizó la evaluación hacen que las comparaciones entre estudios no sean posibles.

Las guías americanas y británicas recomiendan que tras el diagnóstico de PE, las mujeres deben recibir una evaluación y seguimiento ya que este evento supone una modificación en su perfil de riesgo cardiovascular(184,185). Sin embargo, no existen estrategias efectivas para llevar a cabo esta monitorización y esto supone que en la práctica clínica se pierda el seguimiento. En nuestro estudio hemos demostrado que las mujeres que padecen THE tienen alteraciones funcionales y estructurales en el corazón más allá del periodo periparto que no puede explicarse por diferencias en la tensión arterial ni por características maternas. Por el contrario, la función cardiovascular en sus hijos no parece alterada por este evento durante el embarazo. Aunque los cambios reportados son leves y subclínicos, nuestros datos apoyan las guías actuales en la necesidad de vigilancia de las mujeres que padecen THE en el periodo postparto.

### ***Apreciaciones finales y perspectivas futuras***

La preeclampsia es una enfermedad obstétrica cuyo origen sigue siendo una incógnita a pesar de los intensos esfuerzos llevados a cabo en la última década para desentrañar su

fisiopatología. Esta Tesis Doctoral, con sus hallazgos y la discusión de éstos en el marco contemporáneo del estado del arte de esta patología, aporta nuevos datos sobre la implicación del estado cardiovascular materno en el origen, desarrollo e implicaciones de la preeclampsia.

Ha quedado patente la interrelación existente en condiciones fisiológicas entre la función placentaria, peso fetal y hemodinámica materna en el tercer trimestre del embarazo. La utilización de dispositivos no invasivos, más baratos y no operador-dependientes, que permiten igualmente estudiar el estado hemodinámico, podrían ser una buena alternativa a considerar por los obstetras; sin embargo, en gestaciones en las que existe una alteración de la placentación, sería recomendable un estudio cardiovascular más extenso para identificar alteraciones funcionales. En la fase preclínica de la preeclampsia a término, las gestantes presentan mayor masa indexada del VI y peores índices de función diastólica de VI; la adición de  $E/e'$  y LVMI al cribado de preeclampsia mejora la predicción de la enfermedad. Estos hallazgos señalan la oportunidad de evaluar en futuros estudios si esta inadaptación cardíaca y el desarrollo de preeclampsia son prevenibles con la instauración de un tratamiento antihipertensivo más agresivo en pacientes de alto riesgo. Las alteraciones funcionales y estructurales de las pacientes que padecen trastornos hipertensivos del embarazo persisten a los seis meses tras el parto; sin embargo, la función cardiovascular infantil no parece afectada por este evento. La evidencia científica debe traducirse en práctica clínica, y resulta indispensable la instauración de protocolos de seguimiento efectivo que aseguren la reducción de riesgo en estas pacientes, así como la concienciación sobre las implicaciones de los trastornos hipertensivos del embarazo. Nuevos estudios con mayor número de pacientes y posiblemente con seguimiento longitudinal desde la etapa intrauterina deberán aclarar los efectos de los trastornos hipertensivos en la descendencia en función del tipo de evento y del tiempo de exposición a la enfermedad, además de valorar los efectos de un tratamiento antihipertensivo adecuado en el embarazo para la reducción de riesgo cardiovascular futuro.



## CONCLUSIONES

- Existe una asociación fisiológica entre la función placentaria y la respuesta hemodinámica materna.
- En embarazos no complicados, valores de PLGF bajos a las 35-37 semanas de gestación se correlacionan con menor gasto cardiaco y mayor resistencia vascular periférica. De forma similar, el peso fetal estimado está directamente relacionado con el gasto cardiaco, e inversamente relacionado con la resistencia vascular periférica.
- Antes de la aparición de preeclampsia a término existen alteraciones en los índices ecocardiográficos maternos que reflejan una adaptación cardiovascular inadecuada.
- La adición de los parámetros  $E/e' \geq 7.4$  y  $LVMI \geq 63.5 \text{ g/m}^2$  al cribado de preeclampsia en el tercer trimestre aumenta su valor predictivo de 88% a 92% para una tasa de falsos positivos de 25%.
- Las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo tienen signos de alteraciones funcionales y estructurales cardiacas a los 6 meses postparto.
- Se necesitan más estudios para determinar las implicaciones de los trastornos hipertensivos del embarazo en la descendencia.
- El estudio ecocardiográfico materno permite comprender la adaptación del sistema cardiovascular al embarazo normal, proporciona marcadores adicionales que mejoran la predicción de preeclampsia a término y permite identificar a aquellas mujeres con mayor riesgo cardiovascular en el postparto.

## CONCLUSIONS

- There is a physiologic association between placental function and maternal hemodynamic response.
- In non-complicated pregnancies, low PLGF levels at 35-37 weeks' gestation are associated with reduced cardiac output and greater peripheral vascular resistance. Similarly, estimated fetal weight is directly associated with cardiac output and inversely correlated with peripheral vascular resistance.
- Maladaptation of the maternal cardiovascular system precedes the development of preeclampsia at term.
- Addition of E/e' and LVMI improves the detection rate of the predictive model of preeclampsia from 88% to 92% at the fixed false-positive rate of 25%.
- Women with hypertensive disorders of pregnancy have cardiac functional and structural alterations within the first six months post-delivery.
- More studies are needed to determine the implications of hypertensive disorders of pregnancy in offspring.
- Maternal echocardiography allows a better understanding of the cardiovascular adaptation to pregnancy, provides additional markers that can improve the prediction of term preeclampsia and can identify women with increased cardiovascular risk in the postpartum period.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Jeffcoate TN. Pre-eclampsia and eclampsia: the disease of theories. *Proc R Soc Med.* 1966 May;59(5):397–404.
2. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Aug;10(8):466–80.
3. Young J. The Etiology of Eclampsia and Albuminuria and Their Relation to Accidental Hæmorrhage. *Trans Edinb Obstet Soc.* 1914;39:153–202.
4. Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of Blood Pressure During Ischemia of the Gravid Uterus. *Exp Biol Med [Internet].* 1940 Jan 1 [cited 2022 Nov 23];43(1):49–51. Available from: <http://ebm.sagepub.com/lookup/doi/10.3181/00379727-43-11091P>
5. Silasi M, Cohen B, Karumanchi SA, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2010 Jun;37(2):239–53.
6. Scott JS. Pregnancy toxæmia associated with hydrops foetalis, hydatidiform mole and hydramnios. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1958 Oct;65(5):689–701.
7. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1993 Mar;21(3):310–3.
8. Melchiorre K, Giorgione V, Thilaganathan B. The placenta and preeclampsia: villain or victim? *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S954–62.
9. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia—Pathophysiology and Clinical Presentations. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2020 Oct [cited 2022 Nov 2];76(14):1690–702. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720362987>
10. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res [Internet].* 2019 Mar 29 [cited 2022 Nov 2];124(7):1094–112. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
11. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *The Lancet [Internet].* 2006 Apr [cited 2022 Nov 2];367(9516):1066–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606683979>
12. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. Longo DL, editor. *N Engl J Med [Internet].* 2022 May 12 [cited 2022 Nov 2];386(19):1817–32. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2109523>
13. Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO, So AP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl).* 1997 Dec;110(12):936–41.
14. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol.* 2001 Apr;97(4):533–8.
15. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Apr;25(2):124–32.
16. Brouwers L, van der Meiden-van Roest AJ, Savelkoul C, Vogelvang TE, Lely AT, Franx A, et al. Recurrence of pre-eclampsia and the risk of future hypertension and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018 Dec;125(13):1642–54.
17. Ghossein-Doha C, van Neer J, Wissink B, Breetveld NM, de Windt LJ, van Dijk APJ, et al. Pre-eclampsia: an important risk factor for asymptomatic heart failure.

Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2017 Jan;49(1):143–9.

18. Grand'Maison S, Pilote L, Schlosser K, Stewart DJ, Okano M, Dayan N. Clinical Features and Outcomes of Acute Coronary Syndrome in Women With Previous Pregnancy Complications. *Can J Cardiol*. 2017 Dec;33(12):1683–92.
19. Theilen LH, Meeks H, Fraser A, Esplin MS, Smith KR, Varner MW. Long-term mortality risk and life expectancy following recurrent hypertensive disease of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Jul;219(1):107.e1-107.e6.
20. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):238–44.
21. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2008 Mar;12(6):iii–iv, 1–270.
22. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019 Jan;133(1):e1–25.
23. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Mar;27:148–69.
24. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obstet Ginecol*. 2020;(63):244–72.
25. Lim S, Li W, Kemper J, Nguyen A, Mol BW, Reddy M. Biomarkers and the Prediction of Adverse Outcomes in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2021 Jan 1;137(1):72–81.
26. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]*. 2012 Jan [cited 2022 Nov 22];160(1):6–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211511005689>
27. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2008 Dec [cited 2022 Nov 22];199(6):625.e1-625.e6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937808006194>
28. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathologic condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1992 Dec [cited 2023 May 7];167(6):1538–43. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/000293789291735S>
29. Sperling JD, Dahlke JD, Huber WJ, Sibai BM. The Role of Headache in the Classification and Management of Hypertensive Disorders in Pregnancy. *Obstet Gynecol [Internet]*. 2015 Aug [cited 2023 May 7];126(2):297–302. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201508000-00012>
30. Thangaratinam S, Gallos ID, Meah N, Usman S, Ismail KMK, Khan KS, et al. How accurate are maternal symptoms in predicting impending complications in women with preeclampsia? A systematic review and meta-analysis: Symptoms in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]*. 2011 Jun [cited 2023 May 7];90(6):564–73. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0412.2011.01111.x>
31. Roberts JM, Rich-Edwards JW, McElrath TF, Garmire L, Myatt L, for the Global Pregnancy Collaboration. Subtypes of Preeclampsia: Recognition and

- Determining Clinical Usefulness. *Hypertension* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Mar 18];77(5):1430–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>
32. Paul TD, Hastie R, Tong S, Keenan E, Hiscock R, Brownfoot FC. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia at term. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2019 Oct [cited 2023 Mar 18];18:75–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778919304283>
  33. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health* [Internet]. 2013 Jan [cited 2023 Mar 18];3(1):44–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778912003686>
  34. 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):771–81.
  35. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):S1–22.
  36. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2008 Feb [cited 2023 May 7];26(2):295–302. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-200802000-00022>
  37. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 May [cited 2023 Jan 30];200(5):481.e1-481.e7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937808008661>
  38. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious Perinatal Complications of Non-Proteinuric Hypertension: An International, Multicentre, Retrospective Cohort Study. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet]. 2003 May [cited 2023 May 7];25(5):372–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1701216316305795>
  39. Williams D. Long-Term Complications of Preeclampsia. *Semin Nephrol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2023 May 7];31(1):111–22. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0270929510001804>
  40. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJC, Boer JMA, Verschuren MWM, et al. Earlier Age of Onset of Chronic Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus After a Hypertensive Disorder of Pregnancy or Gestational Diabetes Mellitus. *Hypertension* [Internet]. 2015 Dec [cited 2023 May 4];66(6):1116–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06005>
  41. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2023 May 7];31(4):807–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510804000703>
  42. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): Much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Feb [cited 2023 May 7];162(2):311–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937890903761>
  43. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: Comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. *Am J Obstet*

- Gynecol [Internet]. 1999 Jun [cited 2023 May 7];180(6):1373–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937899700220>
44. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1995 Jun [cited 2023 May 7];172(6):1876–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937895914269>
45. Zeeman GG. Neurologic Complications of Pre-eclampsia. *Semin Perinatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 May 7];33(3):166–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014600050900007X>
46. Sibai BM. Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia: *Obstet Gynecol* [Internet]. 2005 Feb [cited 2023 May 7];105(2):402–10. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-200502000-00031>
47. Cooray SD, Edmonds SM, Tong S, Samarasekera SP, Whitehead CL. Characterization of Symptoms Immediately Preceding Eclampsia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2023 May 7];118(5):995–9. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-201111000-00005>
48. Noraihan MN, Sharda P, Jammal ABE. Report of 50 cases of eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2005 Aug [cited 2023 May 7];31(4):302–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1447-0756.2005.00292.x>
49. Belfort MA, Saade GR, Grunewald charlotta, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1999 Aug [cited 2023 May 7];106(8):814–21. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1999.tb08403.x>
50. Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J. A randomised controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1998 Mar [cited 2023 May 7];105(3):300–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10090.x>
51. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *BMJ* [Internet]. 1994 Nov 26 [cited 2023 May 7];309(6966):1395–400. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.309.6966.1395>
52. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A, et al. A Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 1996 Feb 22 [cited 2023 May 7];334(8):494–500. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199602223340803>
53. Wagner SJ, Acquah LA, Lindell EP, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Eclampsia: Pressing the Case for More Aggressive Blood Pressure Control. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 May 7];86(9):851–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619611652154>
54. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primer* [Internet]. 2023 Feb 16 [cited 2023 Mar 24];9(1):8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00417-6>
55. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, Menkhorst E, Nie G, Gargett CE, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2023 Apr 23];12(11):654–67. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrendo.2016.116>
56. Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C, Vesce F. Control of human trophoblast function. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2023 Apr

23];5(1):6. Available from: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7827-5-6>

57. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta* [Internet]. 1983 Oct [cited 2023 Mar 11];4(4):397–413. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400483800435>

58. Lash GE, Naruse K, Robson A, Innes BA, Searle RF, Robson SC, et al. Interaction between uterine natural killer cells and extravillous trophoblast cells: effect on cytokine and angiogenic growth factor production. *Hum Reprod* [Internet]. 2011 Sep [cited 2023 Mar 11];26(9):2289–95. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article-lookup/doi/10.1093/humrep/der198>

59. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The “Great Obstetrical Syndromes” are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Nov 16];204(3):193–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937810009981>

60. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Heart* [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2022 Feb 15];68(12):540–3. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/hrt.68.12.540>

61. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Dec;24(6):413–21.

62. Duvkot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Dec;169(6):1382–92.

63. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2014 Jan 15;306(2):R91-101.

64. Melchiorre K, Sharma R, Khalil A, Thilaganathan B. Maternal Cardiovascular Function in Normal Pregnancy: Evidence of Maladaptation to Chronic Volume Overload. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016 Apr;67(4):754–62.

65. Robson SC, Dunlop W, Moore M, Hunter S. Combined Doppler and echocardiographic measurement of cardiac output: theory and application in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987 Nov;94(11):1014–27.

66. Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular Function Before, During, and After the First and Subsequent Pregnancies. *Am J Cardiol* [Internet]. 1997 Dec [cited 2022 Feb 16];80(11):1469–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002914997007388>

67. Desai DK, Moodley J, Naidoo DP. Echocardiographic Assessment of Cardiovascular Hemodynamics in Normal Pregnancy: *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 Feb 21];104(1):20–9. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-200407000-00005>

68. Vered Z, Mark Poler S, Gibson P, Wlody D, Pérez JE. Noninvasive detection of the morphologic and hemodynamic changes during normal pregnancy. *Clin Cardiol* [Internet]. 1991 Apr [cited 2022 Feb 16];14(4):327–34. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.4960140409>

69. Geva T, Mauer MB, Strikera L, Kirshon B, Pivarnik JM. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* [Internet]. 1997 Jan [cited 2022 Feb 16];133(1):53–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870397702473>

70. Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, Sibai BM, Arheart KL. A longitudinal

- study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Mar;170(3):849–56.
71. Mone SM, Sanders SP, Colan SD. Control mechanisms for physiological hypertrophy of pregnancy. *Circulation*. 1996 Aug 15;94(4):667–72.
72. Gilson G, Samaan S, Crawford M, Quails C, Curet L. Changes in hemodynamics, ventricular remodeling, and ventricular contractility during normal pregnancy: A longitudinal study. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1997 Jun [cited 2022 Feb 16];89(6):957–62. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784497857651>
73. Valensise H, Novelli GP, Vasapollo B, Borzi M, Arduini D, Galante A, et al. Maternal cardiac systolic and diastolic function: relationship with uteroplacental resistances. A Doppler and echocardiographic longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000 Jun;15(6):487–97.
74. Kametas NA, McAuliffe F, Hancock J, Chambers J, Nicolaides KH. Maternal left ventricular mass and diastolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):460–6.
75. Kametas NA, McAuliffe F, Cook B, Nicolaides KH, Chambers J. Maternal left ventricular transverse and long-axis systolic function during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Nov;18(5):467–74.
76. Mashini IS, Albazzaz SJ, Fadel HE, Abdulla AM, Hadi HA, Harp R, et al. Serial noninvasive evaluation of cardiovascular hemodynamics during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1987 May [cited 2022 Feb 18];156(5):1208–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937887901463>
77. Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, Hibbard JU, Berger DS, Lindheimer MD, et al. Serial Assessment of the Cardiovascular System in Normal Pregnancy: Role of Arterial Compliance and Pulsatile Arterial Load. *Circulation* [Internet]. 1997 May 20 [cited 2022 Feb 21];95(10):2407–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.95.10.2407>
78. De Haas S, Ghossein-Doha C, Geerts L, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Cardiac remodeling in normotensive pregnancy and in pregnancy complicated by hypertension: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Dec;50(6):683–96.
79. Cong J, Yang X, Zhang N, Shen J, Fan T, Zhang Z. Quantitative analysis of left atrial volume and function during normotensive and preeclamptic pregnancy: a real-time three-dimensional echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2015 Apr;31(4):805–12.
80. Chung E, Leinwand LA. Pregnancy as a cardiac stress model. *Cardiovasc Res*. 2014 Mar 15;101(4):561–70.
81. Bamfo JEAK, Kametas NA, Nicolaides KH, Chambers JB. Reference ranges for tissue Doppler measures of maternal systolic and diastolic left ventricular function. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2022 Feb 16];29(4):414–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.3966>
82. Bamfo J, Kametas N, Nicolaides K, Chambers J. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2007 Oct [cited 2022 Feb 16];8(5):360–8. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcimaging/article-lookup/doi/10.1016/j.euje.2006.12.004>
83. Fok WY, Chan LY, Wong JT, Yu CM, Lau TK. Left ventricular diastolic function during normal pregnancy: assessment by spectral tissue Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006 Nov;28(6):789–93.

84. Zentner D, du Plessis M, Brennecke S, Wong J, Grigg L, Harrap SB. Deterioration in cardiac systolic and diastolic function late in normal human pregnancy. *Clin Sci* [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2022 Feb 22];116(7):599–606. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/116/7/599/68538/Deterioration-in-cardiac-systolic-and-diastolic>
85. Estensen ME, Beitnes JO, Grindheim G, Aaberge L, Smiseth OA, Henriksen T, et al. Altered maternal left ventricular contractility and function during normal pregnancy: Maternal left ventricular contractility. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Feb 22];41(6):659–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.12296>
86. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2016 Apr [cited 2022 Feb 22];29(4):277–314. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731716000444>
87. Ritzema JL, Richards AM, Crozier IG, Frampton CF, Melton IC, Doughty RN, et al. Serial Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the detection of elevated directly measured left atrial pressure in ambulant subjects with chronic heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Sep;4(9):927–34.
88. Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, Adam K, Brown D, Vaughn WK, et al. Left Ventricular Diastolic Function in Normal Human Pregnancy. *Circulation* [Internet]. 1999 Feb 2 [cited 2022 Feb 16];99(4):511–7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.99.4.511>
89. Lain KY. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. *JAMA* [Internet]. 2002 Jun 26 [cited 2023 Mar 29];287(24):3183. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.287.24.3183>
90. Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, Purwosunu Y, Okai T, Cha DH, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat Diagn* [Internet]. 2008 Oct [cited 2023 Apr 24];28(10):956–61. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pd.2109>
91. Founds SA, Conley YP, Lyons-Weiler JF, Jeyabalan A, Allen Hogge W, Conrad KP. Altered Global Gene Expression in First Trimester Placentas of Women Destined to Develop Preeclampsia. *Placenta* [Internet]. 2009 Jan [cited 2023 Apr 24];30(1):15–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400408003147>
92. Rabaglino MB, Conrad KP. Evidence for shared molecular pathways of dysregulated decidualization in preeclampsia and endometrial disorders revealed by microarray data integration. *FASEB J* [Internet]. 2019 Nov [cited 2023 Apr 24];33(11):11682–95. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.201900662R>
93. Wang X, Bai T, Liu S, Pan H, Wang B. Association between thrombophilia gene polymorphisms and preeclampsia: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(6):e100789.
94. Ahmed NA, Hamdan HZ, Kamis AH, Adam I. The association of the prothrombin G20210A single-nucleotide polymorphism and the risk of preeclampsia: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Apr 24];253:162–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301211520305169>



95. Ren Z, Gao Y, Gao Y, Liang G, Chen Q, Jiang S, et al. Distinct placental molecular processes associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Theranostics* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 24];11(10):5028–44. Available from: <https://www.thno.org/v11p5028.htm>
96. Saei H, Govahi A, Abiri A, Eghbali M, Abiri M. Comprehensive transcriptome mining identified the gene expression signature and differentially regulated pathways of the late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [Internet]. 2021 Aug [cited 2023 Apr 24];25:91–102. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778921000386>
97. Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L. Mechanisms of Key Innate Immune Cells in Early- and Late-Onset Preeclampsia. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Aug 18 [cited 2023 Mar 11];11:1864. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.01864/full>
98. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb [cited 2022 Nov 4];226(2):S844–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937821025850>
99. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb [cited 2023 Mar 11];226(2):S907–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820311157>
100. Foo FL, Mahendru AA, Masini G, Fraser A, Cacciatore S, MacIntyre DA, et al. Association Between Prepregnancy Cardiovascular Function and Subsequent Preeclampsia or Fetal Growth Restriction. *Hypertension* [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Nov 14];72(2):442–50. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11092>
101. Melchiorre K, Sutherland G, Sharma R, Nanni M, Thilaganathan B. Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2020 Feb 12];120(4):496–504. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/1471-0528.12068>
102. Melchiorre K, Sutherland GR, Liberati M, Thilaganathan B. Preeclampsia Is Associated With Persistent Postpartum Cardiovascular Impairment. *Hypertension* [Internet]. 2011 Oct [cited 2023 May 2];58(4):709–15. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176537>
103. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2011 Jan;57(1):85–93.
104. Thilaganathan B, Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension* [Internet]. 2019 Mar [cited 2022 Nov 14];73(3):522–31. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>
105. De Paco C, Kametas N, Rencoret G, Strobl I, Nicolaides KH. Maternal Cardiac Output Between 11 and 13 Weeks of Gestation in the Prediction of Preeclampsia and Small for Gestational Age. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Nov 28];111(2):292–300. Available from: <https://journals.lww.com/00006250-200802000-00007>
106. Khaw A, Kametas N, Turan O, Bamfo J, Nicolaides K. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2008 Feb [cited 2022 Nov 28];115(3):369–76. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471->

0528.2007.01577.x

107. Bosio P. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1999 Dec [cited 2022 Feb 21];94(6):978–84. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0029784499004305>
108. Estensen ME, Remme EW, Grindheim G, Smiseth OA, Segers P, Henriksen T, et al. Increased arterial stiffness in pre-eclamptic pregnancy at term and early and late postpartum: a combined echocardiographic and tonometric study. *Am J Hypertens*. 2013 Apr;26(4):549–56.
109. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia: Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension* [Internet]. 2008 Nov [cited 2020 Feb 12];52(5):873–80. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.117358>
110. Sep S, Schreurs M, Bekkers S, Kruse A, Smits L, Peeters L. Early-pregnancy changes in cardiac diastolic function in women with recurrent pre-eclampsia and in previously pre-eclamptic women without recurrent disease: Diastolic function early in recurrent pre-eclampsia. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 May 8];118(9):1112–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2011.02951.x>
111. Masini G, Foo LF, Tay J, Wilkinson IB, Valensise H, Gyselaers W, et al. Preeclampsia has two phenotypes which require different treatment strategies. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1006–18.
112. Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Oct;283(4):H1627-1633.
113. Baltabaeva A, Marciniak M, Bijmens B, Moggridge J, He F, Antonios T, et al. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodelling in mild to moderate hypertension. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2023 May 8];S1525216707002326. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcmaging/article-lookup/doi/10.1016/j.euje.2007.08.004>
114. Kuźniar J, Piela A, Skret A, Szmigiel Zb, Zaczek T. Echocardiographic estimation of hemodynamics in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1982 Oct [cited 2023 May 8];144(4):430–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937882902496>
115. Kuzniar J, Piela A, Skrt A, Palczak R, Spawiski J, Michna M. Hemodynamic Profile of Mild Pregnancy Induced Hypertension. *Clin Exp Hypertens B* [Internet]. 1992 Jan [cited 2023 May 8];11(2–3):131–46. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10641959209031039>
116. Melchiorre K, Sutherland GR, Watt-Coote I, Liberati M, Thilaganathan B. Severe myocardial impairment and chamber dysfunction in preterm preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2012;31(4):454–71.
117. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2022 Nov 22];49(6):756–60. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17455>
118. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jun 3];214(1):103.e1-103.e12. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000293781500900X>
119. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012 [cited 2023 May 22];32(3):171–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/338470>
120. Wright A, Wright D, Ispas CA, Poon LC, Nicolaides KH. Mean arterial pressure in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Jun [cited 2023 Mar 29];45(6):698–706. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14783>
121. Anderson UD, Gram M, Åkerström B, Hansson SR. First Trimester Prediction of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2015 Sep [cited 2023 Mar 29];17(9):74. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-015-0584-7>
122. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Feb 12 [cited 2019 Aug 2];350(7):672–83. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031884>
123. Saffer C, Olson G, Boggess KA, Beyerlein R, Eubank C, Sibai BM. Determination of placental growth factor (PlGF) levels in healthy pregnant women without signs or symptoms of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens Int J Womens Cardiovasc Health* [Internet]. 2013 Apr [cited 2022 Mar 4];3(2):124–32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210778913000196>
124. Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2022 Mar 4];17(1):3–18. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767050400028816>
125. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response--a review. *Placenta*. 2003 Apr;24 Suppl A:S21-27.
126. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jun;190(6):1541–7; discussion 1547-1550.
127. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict preeclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2008 Mar 11;178(6):701–11.
128. Gallo DM, Poon LC, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler at 20-24 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(4):241–7.
129. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in uterine artery Doppler and blood pressure and risk of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014 May;43(5):541–7.
130. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol*. 2000 Oct;96(4):559–64.
131. Khandelwal M, Rasanen J, Ludormirski A, Addonizio P, Reece EA. Evaluation of fetal and uterine hemodynamics during maternal cardiopulmonary bypass. *Obstet Gynecol*. 1996 Oct;88(4 Pt 2):667–71.

132. Collins SL, Grant D, Black RS, Vellayan M, Impey L. Abdominal pregnancy: A perfusion confusion? Placenta [Internet]. 2011 Oct [cited 2022 Nov 23];32(10):793–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0143400411002906>
133. Binder J, Monaghan C, Thilaganathan B, Carta S, Khalil A. De-novo abnormal uteroplacental circulation in third trimester: pregnancy outcome and pathological implications. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jul;52(1):60–5.
134. Perry H, Lehmann H, Mantovani E, Thilaganathan B, Khalil A. Correlation between central and uterine hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jul [cited 2022 Nov 24];54(1):58–63. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.19197>
135. Nicolaides KH, Sarno M, Wright A. Ophthalmic artery Doppler in the prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Feb [cited 2023 Mar 11];226(2):S1098–101. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937820313752>
136. Sapantzoglou I, Wright A, Arozena MG, Campos RV, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 19–23 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2023 Mar 11];57(1):75–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23528>
137. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1985 Feb [cited 2023 Apr 30];151(3):333–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002937885902984>
138. Hammami A, Mazer Zumaeta A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Ultrasonographic estimation of fetal weight: development of new model and assessment of performance of previous models. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2023 Apr 30];52(1):35–43. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.19066>
139. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for Measurement of Mean Arterial Pressure at 11-13 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2012 [cited 2023 Apr 30];31(1):42–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/335366>
140. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum placental growth factor in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history: Serum PlGF in three trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 May [cited 2023 Apr 30];45(5):591–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14811>
141. Tsiakkas A, Duvdevani N, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 in the three trimesters of pregnancy: effects of maternal characteristics and medical history: sFlt-1 in three trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 May [cited 2023 Apr 30];45(5):584–90. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.14817>
142. Movahed M. Impairment of echocardiographic acoustic window by breast implants. *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2006 Dec 6 [cited 2023 Apr 30];S1525216706002113. Available from: <https://academic.oup.com/ehjcimaging/article-lookup/doi/10.1016/j.euje.2006.10.006>
143. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European

- Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 Apr 30];28(1):1-39.e14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731714007457>
144. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2023 Mar 18];135(6):e237–60. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.00000000000003891>
145. Nicolaides KH, Wright D, Syngelaki A, Wright A, Akolekar R. Fetal Medicine Foundation fetal and neonatal population weight charts. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 Jul [cited 2019 Jul 2];52(1):44–51. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/uog.19073>
146. Vinayagam D, Patey O, Thilaganathan B, Khalil A. Cardiac output assessment in pregnancy: comparison of two automated monitors with echocardiography: CO monitors vs echocardiography in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2023 May 3];49(1):32–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.15915>
147. Gallo DM, Wright D, Casanova C, Campanero M, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 19–24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016 May [cited 2022 Nov 22];214(5):619.e1-619.e17. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815023455>
148. Tsiakkas A, Saiid Y, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 30-34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jul;215(1):87.e1-87.e17.
149. Ciobanu A, Wright A, Panaitescu A, Syngelaki A, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of imminent preeclampsia at 35–37 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Nov 14];220(6):584.e1-584.e11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937819302893>
150. Ciobanu A, Rouvali A, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of small for gestational age neonates: screening by maternal factors, fetal biometry, and biomarkers at 35–37 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 May [cited 2023 Apr 29];220(5):486.e1-486.e11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937819302571>
151. Chaiworapongsa T, Romero R, Korzeniewski SJ, Kusanovic JP, Soto E, Lam J, et al. Maternal plasma concentrations of angiogenic/antiangiogenic factors in the third trimester of pregnancy to identify the patient at risk for stillbirth at or near term and severe late preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 Apr 29];208(4):287.e1-287.e15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937813000525>
152. Gibbone E, Huluta I, Wright A, Nicolaides KH, Charakida M. Maternal Cardiac Function at Midgestation and Development of Preeclampsia. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 4;79(1):52–62.
153. Benschop L, Schalekamp-Timmermans S, Broere-Brown ZA, Roeters van Lennep JE, Jaddoe VWV, Roos-Hesselink JW, et al. Placental Growth Factor as an Indicator of Maternal Cardiovascular Risk After Pregnancy. *Circulation* [Internet]. 2019 Apr 2 [cited 2023 Apr 30];139(14):1698–709. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036632>
154. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2019 Jul 2];377(7):613–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704559>

155. Yu CKH, Khouri O, Onwudiwe N, Spiliopoulos Y, Nicolaides KH, for The Fetal Medicine Foundation Second-Trimester Screening Group. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2023 Apr 30];31(3):310–3. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.5252>
156. Guy GP, Ling HZ, Machuca M, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35-37 weeks' gestation: relationship with birth weight: Maternal cardiac function and birth weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2023 Apr 30];49(1):67–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17316>
157. Stott D, Papastefanou I, Paraschiv D, Clark K, Kametas NA. Longitudinal maternal hemodynamics in pregnancies affected by fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jun [cited 2023 Apr 30];49(6):761–8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17340>
158. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2022 Nov 14];213(1):62.e1-62.e10. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937815001544>
159. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019 Feb [cited 2022 Nov 14];220(2):199.e1-199.e13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937818321124>
160. Andrietti S, Silva M, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jul;48(1):72–9.
161. Döbert M, Wright A, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Rehal A, et al. STATIN trial: predictive performance of competing-risks model in screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Jan [cited 2022 Nov 14];59(1):69–75. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.24789>
162. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin Versus Placebo in Pregnancies at High Risk of Term Preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2021 Aug 31 [cited 2022 Nov 14];144(9):670–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053963>
163. Kalafat E, Perry H, Bowe S, Thilaganathan B, Khalil A. Prognostic Value of Maternal Cardiovascular Hemodynamics in Women With Gestational Hypertension and Chronic Hypertension in Pregnancy. *Hypertension* [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 May 3];76(2):506–13. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14982>
164. Sharp ASP, Tapp RJ, Thom SAM, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, et al. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy. *Eur Heart J* [Internet]. 2010 Mar 2 [cited 2023 May 2];31(6):747–52. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehp498>
165. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiac function at 35-37 weeks' gestation: prediction of pre-eclampsia and gestational hypertension: Maternal cardiac function and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*

- [Internet]. 2017 Jan [cited 2023 May 2];49(1):61–6. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.17300>
166. Lai J, Garcia-Tizon Larroca S, Peeva G, Poon LC, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia by Serum Placental Growth Factor and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 at 30-33 Weeks' Gestation. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2014 [cited 2023 May 2];35(4):240–8. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/359968>
167. Solomon SD, Janardhanan R, Verma A, Bourgoun M, Daley WL, Purkayastha D, et al. Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial. *The Lancet* [Internet]. 2007 Jun [cited 2023 May 2];369(9579):2079–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673607609805>
168. Behrens I, Basit S, Melbye M, Lykke JA, Wohlfahrt J, Bundgaard H, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2017 Jul 12 [cited 2023 May 4];j3078. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j3078>
169. Benschop L, Duvekot JJ, Roeters van Lennep JE. Future risk of cardiovascular disease risk factors and events in women after a hypertensive disorder of pregnancy. *Heart* [Internet]. 2019 Aug [cited 2023 May 4];105(16):1273–8. Available from: <https://heart.bmj.com/lookup/doi/10.1136/heartjnl-2018-313453>
170. Retnakaran R, Shah BR. The adverse cardiovascular risk factor profile of women with pre-eclampsia develops over time in the years before pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2022 Aug [cited 2023 May 4];129(9):1512–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1471-0528.17084>
171. Garcia-Gonzalez C, Georgiopoulos G, Azim SA, Macaya F, Kametas N, Nihoyannopoulos P, et al. Maternal Cardiac Assessment at 35 to 37 Weeks Improves Prediction of Development of Preeclampsia. *Hypertension* [Internet]. 2020 Aug [cited 2023 May 4];76(2):514–22. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14643>
172. Giorgione V, O'Driscoll J, Coutinho CM, Di Fabrizio C, Sharma R, Khalil A, et al. Peripartum echocardiographic changes in women with hypertensive disorders of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 May 4];59(3):365–70. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23745>
173. Semmler J, Garcia-Gonzalez C, Sanchez Sierra A, Gallardo Arozena M, Nicolaides KH, Charakida M. Fetal cardiac function at 35–37 weeks' gestation in pregnancies that subsequently develop pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Mar [cited 2023 May 9];57(3):417–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.23521>
174. Youssef L, Miranda J, Paules C, Garcia-Otero L, Vellvé K, Kalapotharakos G, et al. Fetal cardiac remodeling and dysfunction is associated with both preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jan;222(1):79.e1-79.e9.
175. Alsnes IV, Vatten LJ, Fraser A, Bjørngaard JH, Rich-Edwards J, Romundstad PR, et al. Hypertension in Pregnancy and Offspring Cardiovascular Risk in Young Adulthood: Prospective and Sibling Studies in the HUNT Study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension* [Internet]. 2017 Apr [cited 2023 May 4];69(4):591–8. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414>
176. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, et al. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from

- experimental studies. *Clin Sci* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2023 May 4];123(2):53–72. Available from: <https://portlandpress.com/clinsci/article/123/2/53/69023/Pre-eclampsia-and-offspring-cardiovascular-health>
177. Timpka S, Macdonald-Wallis C, Hughes AD, Chaturvedi N, Franks PW, Lawlor DA, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Offspring Cardiac Structure and Function in Adolescence. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Oct 26 [cited 2023 May 4];5(11):e003906. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.116.003906>
178. Giorgione V, Jansen G, Kitt J, Ghossein-Doha C, Leeson P, Thilaganathan B. Peripartum and Long-Term Maternal Cardiovascular Health After Preeclampsia. *Hypertension* [Internet]. 2023 Feb [cited 2023 May 4];80(2):231–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18730>
179. Ambrožič J, Lučovnik M, Cvijić M. Evolution of cardiac geometry and function in women with severe preeclampsia from immediately post-delivery to 1 year postpartum. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Jul [cited 2023 May 4];37(7):2217–25. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10554-021-02210-6>
180. McCarthy FP, O’Driscoll JM, Seed PT, Placzek A, Gill C, Sparkes J, et al. Multicenter Cohort Study, With a Nested Randomized Comparison, to Examine the Cardiovascular Impact of Preterm Preeclampsia. *Hypertension* [Internet]. 2021 Nov [cited 2023 May 4];78(5):1382–94. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17171>
181. Fugelseth D, Ramstad HB, Kvehaugen AS, Nestaas E, Støylen A, Staff AC. Myocardial function in offspring 5–8years after pregnancy complicated by preeclampsia. *Early Hum Dev* [Internet]. 2011 Aug [cited 2023 May 4];87(8):531–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378211001666>
182. Himmelmann A, Svensson A, Hansson L. Five-year follow-up of blood pressure and left ventricular mass in children with different maternal histories of hypertension: the Hypertension in Pregnancy Offspring Study. *J Hypertens*. 1994 Jan;12(1):89–95.
183. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm Heart in Adult Life: Cardiovascular Magnetic Resonance Reveals Distinct Differences in Left Ventricular Mass, Geometry, and Function. *Circulation* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2023 May 4];127(2):197–206. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126920>
184. Ying W, Catov JM, Ouyang P. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Future Maternal Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2023 May 4];7(17):e009382. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.009382>
185. Garovic VD, August P. Preeclampsia and the Future Risk of Hypertension: The Pregnant Evidence. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2013 Apr [cited 2023 May 4];15(2):114–21. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-013-0329-4>