



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Cribado de preeclampsia tardía: validación de
modelos predictivos.*

AUTOR/A Clara Jiménez García
DIRECTOR/ES Ana María Palacios Marqués

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Cribado de preeclampsia tardía: validación de
modelos predictivos.*

AUTOR/A Clara Jiménez García

DIRECTOR/ES Ana María Palacios Marqués

2025



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D^ª. Clara Jiménez García, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Cribado de preeclampsia tardía: validación de modelos predictivos

y dirigida por:

D^ª.: Ana María Palacios Marqués

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.

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.

Murcia, a 15 de marzo de 2025

(firma)
C Jiménez

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

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

AGRADECIMIENTOS

A Ana, mi directora de tesis, por confiar en mí desde que le pedí la dirección de este proyecto. Por tu apoyo incondicional e incansable y disponibilidad en todo momento. Tu paciencia y compromiso han hecho que este proceso, aunque exigente, fuera también enriquecedor y motivador. Sin tus correcciones minuciosas, tu experiencia y tus sabios consejos no hubiese sido posible la elaboración de esta tesis. Más allá del ámbito académico, quiero agradecerte tu cercanía y compañía a lo largo de todo el camino.

A todo el servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Dr. Balmis, por haberme ayudado en la realización de esta tesis. En especial a Rocío, por haberme dado la posibilidad de realizar allí el estudio y hacer posible que todo saliera adelante. A las chicas de hormonas, que siempre estuvieron dispuestas a colaborar en la recogida de muestras y pendientes de que no se perdiera ninguna. A Pedro, por su ayuda en el procesamiento de muestras, siempre dispuesto a echar una mano por las tardes. A la sección de genética, por su ayuda con la recogida de las ecografías.

A José Antonio, por su valioso trabajo estadístico y su paciencia infinita, siempre dispuesto a resolver todas mis dudas. Gracias por facilitarme este proceso y por ayudarme a darle sentido a los datos con tu conocimiento y experiencia.

A las 1.580 gestantes que, de forma altruista y desinteresada, han participado en este estudio. Porque sin ellas no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A todos mis amigos y familiares, que de manera indirecta me habéis animado a seguir adelante; por todo lo que hemos compartido juntos y lo que nos queda por compartir.

A mis padres, por ser mi apoyo constante y ejemplo a seguir. Gracias por vuestra comprensión y confianza en cada una de mis decisiones. A mis hermanas, por escucharme, animarme y creer en mí incluso cuando yo misma dudaba.

A Manu, por estar siempre ahí, aportando la calma necesaria en los momentos de agobio. Por empujarme a conseguir, y a luchar por lo que quiero.

A todos, muchas gracias.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	18
1.1 Importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo	18
1.2 Epidemiología de la preeclampsia	19
1.3 Clasificación y definiciones de los trastornos hipertensivos del embarazo.....	20
1.3.1 Clasificación.....	20
1.3.2 Definiciones básicas	23
• Hipertensión arterial durante la gestación.....	23
• Proteinuria.....	23
1.4 Clasificación de la preeclampsia	24
1.4.1 En función de su gravedad	24
• Preeclampsia sin criterios de gravedad.....	24
• Preeclampsia con criterios de gravedad.....	24
1.4.2 En función de su momento de debut.....	25
1.5 Fisiopatología.....	27
1.5.1 El rol de la placenta	28
• Defectos en la diferenciación e invasión del trofoblasto	28
• Defectos en la transformación de las arterias espirales.....	29
• Perfusión placentaria defectuosa.....	30
1.5.2 Factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad	31
• Factores inmunológicos.....	32
• Factores genéticos.....	34
• Factores de susceptibilidad materna y ambiental	35
1.5.3 El papel de los factores angiogénicos y antiangiogénicos.....	35
1.5.4 El modelo unificado: “el modelo en dos etapas”	37
1.5.5 Diferencias entre la fisiopatología de la preeclampsia precoz y tardía	39
• Isquemia uteroplacentaria y remodelación vascular	39
• Rol del feto y la placenta	40
• Disfunción endotelial materna	40
• Implicaciones clínicas y pronóstico	40

1.6	Predictores de preeclampsia	42
1.6.1	Factores de riesgo maternos	42
	• Edad	43
	• Raza/etnia	44
	• Historia previa de preeclampsia	44
	• Historia familiar de preeclampsia	44
	• Enfermedad sistémica materna	44
	• Índice de masa corporal y estatura	46
	• Gestación múltiple	46
	• Número de gestaciones.....	46
	• Intervalo intergenésico	47
	• Técnicas de reproducción asistida.....	47
	• Tabaquismo	48
1.6.2	Marcadores biofísicos.....	49
	• Tensión arterial media	49
	• Estudio Doppler de las arterias uterinas	50
1.6.3	Marcadores bioquímicos	52
	• PAPP-A	52
	• PIGF.....	53
	• sFlt-1	54
	• Ratio sFlt-1/PIGF	55
1.7	Predicción de la preeclampsia	56
1.7.1	Cribado de preeclampsia precoz	56
1.7.2	Cribado de preeclampsia tardía y/o a término	57
	• Cribado con factores maternos, marcadores bioquímicos y biofísicos	59
	✓ Cribado realizado en el primer trimestre.....	59
	✓ Cribado realizado en el segundo trimestre.....	71
	✓ Cribado realizado a principios del tercer trimestre	73
	✓ Cribado realizado a finales del tercer trimestre.....	74
	✓ Estudios longitudinales	76
	• Algoritmos estudiados en la tesis	77
	✓ Modelo Gaussiano (software comercial SsdwLab 6)	77

✓	Modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre.....	79
•	Herramientas o calculadoras.....	81
1.7.3	Validación externa de los modelos de cribado de preeclampsia tardía y/o a término... ..	82
•	Estudios de validación externa realizados en el primer trimestre	82
•	Estudios de validación externa realizados en el tercer trimestre.....	85
1.8	Manejo clínico	85
1.8.1	Prevención.....	85
•	Aspirina.....	86
•	Pravastatina.....	88
1.8.2	Tratamiento	89
2.	JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.....	94
3.	HIPÓTESIS	98
4.	OBJETIVOS	102
4.1	Objetivo general	102
4.2	Objetivos específicos	102
5.	MATERIAL Y MÉTODOS	106
5.1	Diseño del estudio	106
5.2	Pacientes.....	106
5.2.1	Tamaño muestral.....	106
5.2.2	Selección de la población de estudio	106
5.2.3	Población de estudio	106
5.3	Descripción de las variables del estudio.....	107
5.4	Procedimiento	109
5.5	Recogida y procesamiento de las muestras.....	113
5.5.1	Recogida de las muestras	113
5.5.2	Procesamiento analítico de las muestras.....	113
5.6	Cálculo de riesgo de preeclampsia tardía.....	115
5.6.1	Algoritmos utilizados.....	115
•	Modelo Gaussiano.....	115

•	Modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre	122
5.7	Recogida de datos.....	124
5.7.1	Características maternas y neonatales.....	124
5.7.2	Parámetros biofísicos	125
5.7.3	Parámetros bioquímicos.....	125
5.8	Análisis estadístico.....	125
5.9	Consideraciones éticas	126
6.	RESULTADOS.....	131
6.1	Objetivo 1	131
6.1.1	Análisis descriptivo. Características generales de la población a estudio.....	131
•	Características maternas	132
•	Datos clínicos del embarazo.....	135
•	Parámetros biofísicos.....	135
•	Parámetros bioquímicos.....	137
•	Riesgos de preeclampsia	137
•	Resultados obstétricos	139
•	Resultados perinatales	140
6.1.2	Análisis comparativo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.	141
•	Análisis de las características maternas y los datos clínicos del embarazo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía	141
•	Análisis de los parámetros biofísicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	145
•	Análisis de los parámetros bioquímicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	148
•	Análisis de los resultados obstétricos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	150
•	Análisis de los resultados perinatales en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	151
6.2	Objetivo 2	152
6.2.1	Capacidad predictiva de los dos modelos de predicción de preeclampsia tardía.....	152
6.2.2	Validación externa de los dos modelos en nuestra población de gestantes.....	153

6.3	Objetivo 3	156
6.3.1	Modificación de los puntos de corte para nuestra población de gestantes	156
	• Posibles puntos de corte para el modelo de la Fetal Medicine Foundation	157
	• Posibles puntos de corte para el modelo Gaussiano	158
6.3.2	Incorporación de otras variables estudiadas que no son constructoras de estos modelos.....	159
	• Mejora del modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre.....	159
	• Mejora del modelo Gaussiano	160
6.4	Objetivo 4	161
6.4.1	Desarrollo de un modelo predictivo propio	161
6.4.2	Indicadores predictivos del modelo propio según los diferentes puntos de corte	163
7.	DISCUSIÓN	169
7.1	Análisis descriptivo.	170
7.1.1	Características generales de la población a estudio.....	170
7.1.2	Análisis comparativo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía	172
	• Análisis de las características maternas y los datos clínicos del embarazo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía	172
	✓ Características maternas.....	172
	✓ Datos clínicos del embarazo.....	178
	• Análisis de los parámetros biofísicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	180
	• Análisis de los parámetros bioquímicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	183
	• Análisis de los resultados obstétricos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	184
	• Análisis de los resultados perinatales en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.....	186
7.2	Capacidad predictiva de los dos modelos de predicción de preeclampsia tardía.....	187
7.2.1	Validación externa de los dos modelos en nuestra población de gestantes.....	190
	• Sensibilidad y especificidad	191
	• Falsos positivos	191
	• Valores predictivos positivos y negativos	192

• Razón de verosimilitud o Likelihood Ratio.....	193
• Comparación con la literatura previa	196
7.3 Mejora de los dos modelos de predicción.....	198
7.3.1 Modificación de los puntos de corte para nuestra población de gestantes	198
7.3.2 Incorporación de otras variables estudiadas que no son constructoras de estos modelos.....	200
• Mejora del modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre.....	200
• Mejora del modelo Gaussiano	201
7.4 Desarrollo de un modelo predictivo propio	201
7.4.1 Indicadores predictivos del modelo propio según los diferentes puntos de corte.....	204
8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	211
8.1 Fortalezas.....	211
8.2 Limitaciones.....	211
9. CONCLUSIONES.....	215
10. BIBLIOGRAFÍA	220
11. ANEXOS	248
11.1 Anexo I. Resolución favorable comité ético.....	248
11.2 Anexo II. Hoja de recogida de datos.	249
11.3 Anexo III. Hoja de recogida de datos Obstetricia.....	251
11.4 Anexo IV. Hoja de petición para la determinación de los factores angiogénicos.	252
11.5 Anexo V. Consentimiento informado.....	253
11.6 Anexo VI. Hoja de información al paciente.....	254

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Signos y síntomas de disfunción orgánica materna.....	21
Tabla 2. Preeclampsia con criterios de gravedad.....	24
Tabla 3. Diferencias entre la preeclampsia de inicio precoz y tardío.....	27
Tabla 4. Factores de riesgo maternos de PE.....	43
Tabla 5. Estudios de validación externa de los modelos predictivos de PE tardía.....	83
Tabla 6. Estudios de validación externa del modelo de la FMF realizados en primer trimestre para la predicción de PE a término.....	84
Tabla 7. Estudios de validación externa del modelo de riesgos competitivos de la FMF realizados en tercer trimestre para la predicción de PE a término.....	85
Tabla 8. Descriptivo de las características maternas de la población a estudio.....	134
Tabla 9. Descriptivo de los datos clínicos del embarazo de la población a estudio.....	135
Tabla 10. Descriptivo de los parámetros biofísicos del primer trimestre de la población a estudio...	136
Tabla 11. Descriptivo de los parámetros biofísicos del segundo trimestre de la población a estudio.....	136
Tabla 12. Descriptivo de los parámetros biofísicos del tercer trimestre de la población a estudio....	136
Tabla 13. Descriptivo del PIGF medido en el primer trimestre de la población a estudio.....	137
Tabla 14. Descriptivo de los parámetros bioquímicos medidos en el tercer trimestre de la población a estudio.....	137
Tabla 15. Descriptivo del riesgo de PE precoz calculado con el algoritmo Gaussiano de la población a estudio.....	137
Tabla 16. Descriptivo del riesgo de PE tardía calculado con el algoritmo Gaussiano de la población a estudio.....	138
Tabla 17. Descriptivo del riesgo de PE tardía calculado con el algoritmo de la FMF de la población a estudio.....	138
Tabla 18. Descriptivo de los resultados obstétricos de la población a estudio.....	139
Tabla 19. Descriptivo de los resultados perinatales de la población a estudio.....	140
Tabla 20. Comparativa de las características maternas y los datos clínicos del embarazo entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.....	142
Tabla 21. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del primer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.....	145
Tabla 22. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del segundo trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.....	145

Tabla 23. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del tercer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	146
Tabla 24. Comparativa de los valores medios del PIGF del primer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	148
Tabla 25. Comparativa de los valores medios de los parámetros bioquímicos del tercer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	149
Tabla 26. Comparativa de los resultados obstétricos del embarazo entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	151
Tabla 27. Comparativa de los resultados perinatales entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	151
Tabla 28. Indicadores predictivos de cada modelo según puntos de corte recomendados.	154
Tabla 29. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 20.	154
Tabla 30. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 35.	154
Tabla 31. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 100.	157
Tabla 32. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 150.	157
Tabla 33. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 200.	158
Tabla 34. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 100.	158
Tabla 35. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 150.	159
Tabla 36. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 200.	159
Tabla 37. Mejora del modelo de la FMF.	160
Tabla 38. Mejora del modelo Gaussiano.	161
Tabla 39. Modelo logístico multivariante para predecir la preeclampsia tardía.	162
Tabla 40. Indicadores predictivos del modelo según los puntos de corte de probabilidad.	164
Tabla 41. Valores de referencia para la razón de verosimilitud y su utilidad clínica.	194
Tabla 42. Tasas de detección para preeclampsia tardía y/o a término publicadas en los artículos originales y obtenidas en nuestro trabajo para los distintos algoritmos.	197

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Criterios diagnósticos de proteinuria en preeclampsia.....	23
Figura 2. Aumento del flujo sanguíneo en las arterias uterinas maternas debido al mecanismo de transformación de las arterias espirales.....	30
Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la preeclampsia.	31
Figura 4. Efectos de los autoanticuerpos contra los receptores AT1 de la angiotensina II.	34
Figura 5. Esquema representativo del equilibrio normal entre los factores angiogénicos circulantes, comparado con el desequilibrio entre factores antiangiogénicos y proangiogénicos que ocurre en PE..	36
Figura 6. Modelo en dos etapas de la preeclampsia.....	38
Figura 7. Fisiopatología de la preeclampsia.....	41
Figura 8. Curvas de percentiles ajustadas para el índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina (IP medio AUt) según la edad gestacional (EG) de 10 + 0 a 39 + 0 semanas de gestación, en embarazos únicos sanos de bajo riesgo.	51
Figura 9. Concentraciones de PlGF a lo largo de la gestación.....	53
Figura 10. Concentraciones de tirosina quinasa 1 soluble similar a FMS (sFlt-1).	54
Figura 11. Medición de las arterias uterinas en el tercer trimestre del embarazo.	110
Figura 12. Medición de las arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo.	112
Figura 13. Esquema de la reacción electroquimioluminiscente.	115
Figura 14. Introducción de los datos de la paciente en el programa SsdwLab 6.3.	116
Figura 15. Introducción de los datos del embarazo actual en el programa SsdwLab 6.3.	117
Figura 16. Introducción de los datos del cribado en el programa SsdwLab 6.3.....	118
Figura 17. Introducción de los marcadores bioquímicos en el programa SsdwLab 6.3.....	119
Figura 18. Introducción de los datos en la pestaña de ecografía del programa SsdwLab 6.3.	119
Figura 19. Cálculo de riesgo de PE precoz y tardía con SsdwLab 6.3.	121
Figura 20. Calculadora online de riesgo de PE tardía del tercer trimestre de la FMF.	123
Figura 21. Diagrama de flujo de la población a estudio.....	131
Figura 22. Prevalencia de PE tardía en la población de estudio.	132
Figura 23. Distribución de la población estudiada según los hábitos tóxicos.	132
Figura 24. Distribución de la población estudiada en relación con la paridad.	133
Figura 25. Distribución de la población estudiada según las comorbilidades maternas.	133
Figura 26. Distribución de la población estudiada según los riesgos de PE.....	139
Figura 27. Distribución de la población estudiada según si desarrollaron o no complicaciones obstétricas diferentes a la PE tardía.....	140

Figura 28. Distribución de la población estudiada según si el feto fue pequeño para la edad gestacional o no.	141
Figura 29. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución de la edad en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	143
Figura 30. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del IMC en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	144
Figura 31. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución de la ganancia ponderal en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	144
Figura 32. Diagramas de cajas en los que se muestra la distribución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media de los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	147
Figura 33. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas de los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	148
Figura 34. Diagramas de cajas en el que se muestra la distribución de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos medidos en el tercer trimestre del embarazo en el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.	150
Figura 35. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del percentil de peso del recién nacido en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí.	152
Figura 36. Curvas ROC de los dos modelos para la predicción de PE tardía.	153
Figura 37. Nomograma de Fagan para el algoritmo de la FMF.	155
Figura 38. Nomograma de Fagan para el algoritmo Gaussiano.	156
Figura 39. Ecuación del modelo propio.	162
Figura 40. Edad media de maternidad en España según la nacionalidad de la madre.	172

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
ADAM12	Proteína desintegrina y metaloproteasa-12
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIC	Criterio de información de Akaike
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
AT-1	Receptor de angiotensina II tipo 1
AT1-AA	Autoanticuerpos contra el receptor de angiotensina II tipo 1
AUC	Área bajo la curva
AUt	Arterias uterinas
CCEE	Consultas externas del centro de especialidades
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
COX-1	Enzima ciclooxigenasa 1
DBA	Dosis bajas de aspirina
DG	Diabetes gestacional
E	Especificidad
ECLIA	Electroquimioluminiscencia
ECV	Enfermedades cardiovasculares
EG	Edad gestacional
ERO	Especies reactivas de oxígeno
FIV	Fecundación in vitro
FM	Factores maternos
FMF	Fetal Medicine Foundation
FP	Fasos positivos
GP	Ganancia ponderal
GWAS	Estudio de asociación del genoma completo
%hCG-h	Proporción sérica de hCG-h respecto a hCG total
HELLP	Hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas
HG	Hipertensión gestacional
HGU Dr. Balmis	Hospital General Universitario Dr. Balmis
HIF	Factor de transcripción inducido por hipoxia
HIF-1α	Factor inducible por hipoxia 1 α

HLA	Antígeno leucocitario humano
HTA	Hipertensión arterial
HTAc	Hipertensión arterial crónica
IC	Intervalo de confianza
IC 95%	Intervalo de confianza del 95%
ICP	Índice cerebroplacentario
IL	Interleuquina
IMC	Índice de masa corporal
INE	Instituto nacional de estadística
IPACM	Índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media
IPAU	Índice de pulsatilidad de la arteria umbilical
IPAUt	Índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas
IPCC	Modelo de la red internacional de predicción de complicaciones del embarazo
ISSHP	Asociación Internacional de Hipertensión en el embarazo
KIRs	Receptores de las células NK
LCC	Longitud cráneo-caudal
LDH	Lactato deshidrogenasa
LES	Lupus eritematoso sistémico
LHCGR	Receptor de la gonadotropina coriónica humana luteinizante
LR	Likelihood Ratio
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención
NK	Células citolíticas naturales
MoM	Múltiplos de la mediana
NO	Óxido nítrico
OR	Odds Ratio
p	Percentil
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PAPP-A	Proteína plasmática asociada al embarazo
PAS	Presión arterial sistólica
PE	Preeclampsia
PEP	Preeclampsia precoz
PET	Preeclampsia tardía
PFE	Peso fetal estimado

Abreviaturas

PIGF	Factor de crecimiento placentario
PSV	Velocidad sistólica máxima
ROC	Curva de rendimiento diagnóstico
RR	Riesgo relativo
RV	Razón de verosimilitud
RVN	Razón de verosimilitud negativa
RVP	Razón de verosimilitud positiva
S	Sensibilidad
SAF	Síndrome antifosfolípido
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sEng	Endoglina soluble
sFlt-1	Forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS
SIP	Número sanitario
TA	Tensión arterial
TAD	Tensión arterial diastólica
TAM	Tensión arterial media
TAS	Tensión arterial sistólica
TD	Tasa de detección
TGF-β3	Factor de crecimiento transformante β 3
TN	Translucencia nugal
TP	Tiempo de protrombina
TRA	Técnicas de reproducción asistida
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UCI/REA	Unidad de cuidados intensivos o reanimación
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos durante la gestación afectan aproximadamente al 10% de todos los embarazos y abarcan una amplia gama de procesos, desde la hipertensión crónica (HTAc) hasta la eclampsia¹. De ellos, la preeclampsia (PE) es una de las enfermedades obstétricas con mayor importancia clínica, considerada la segunda causa de mortalidad materna después de la sepsis. Esto viene motivado tanto por su frecuencia, ya que afecta en torno al 3% de los embarazos a nivel mundial, como por sus complicaciones, puesto que se trata de una importante causa de morbimortalidad obstétrica y perinatal.

A pesar de los avances en el conocimiento de su fisiopatología y en su manejo, la incidencia de PE sigue aumentando en los países desarrollados. Este incremento se atribuye al envejecimiento de la población materna, la inmigración, la obesidad y el aumento de la frecuencia de embarazos múltiples consecuencia de las técnicas de reproducción asistida (TRA)².

La PE es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y fetal, siendo responsable de al menos 42.000 muertes maternas y 500.000 fetales cada año a nivel mundial^{3,4}. Las gestantes con PE pueden desarrollar complicaciones graves y potencialmente letales, como la eclampsia, que afecta en torno al 1-2% de las mujeres con esta patología, rotura hepática (1-2%), accidente cerebrovascular (1-2%), edema pulmonar (3%) e insuficiencia renal aguda (5-10%). Además, la PE está fuertemente asociada con el crecimiento intrauterino restringido (CIR), que se presenta en el 10-25% de los fetos de embarazos complicados con PE, y también se ha asociado con la finalización pretérmino de la gestación, que ocurre en aproximadamente el 15-25% de estos casos. Los niños nacidos de madres con PE tienen un mayor riesgo de displasia broncopulmonar y parálisis cerebral, causadas por el parto prematuro y por ser pequeños para la edad gestacional. La PE disminuye la calidad de vida relacionada con la salud y aumenta el riesgo de depresión posparto⁵⁻⁸. Estas cifras reflejan la gravedad de la PE y la importancia de una vigilancia y manejo tempranos para reducir los riesgos tanto para la madre como para el feto.

En los últimos años se ha evidenciado que la PE no solo representa un riesgo inmediato para la salud de la madre y el feto, sino que también tiene repercusiones importantes a medio y largo plazo. Por este motivo, la preocupación por estos trastornos hipertensivos se extiende más allá del período gestacional.

A nivel materno, estudios recientes han demostrado que las mujeres que han sufrido PE, tanto de inicio precoz como tardío, tienen un mayor riesgo de desarrollar, a lo largo de su vida, enfermedades cardiovasculares (ECV) como infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipertensión crónica

o accidente cerebrovascular⁹. Aunque la asociación entre la PE y la ECV es innegable, no está claro aún el origen de ésta, ya que se desconoce si este aumento en el riesgo se debe al daño endotelial permanente causado por la PE o a que las pacientes con PE comparten factores de riesgo con las pacientes con patología cardiovascular, como son la obesidad y la diabetes, entre otros, los cuales predisponen tanto a padecer PE como a padecer ECV en el futuro. Además de las ECV, la PE también ha demostrado aumentar el riesgo de desarrollar enfermedad renal a largo plazo¹.

La mayoría de las investigaciones han estado dirigidas a evaluar el riesgo materno, no obstante, también existen publicaciones en las cuales se evidencia igualmente la repercusión cardiovascular que los trastornos hipertensivos del embarazo, especialmente la PE, tienen en la descendencia. Se ha demostrado que en aquellos embarazos complicados con PE los fetos presentan un mayor riesgo de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, muerte perinatal y problemas del neurodesarrollo, así como enfermedades cardiovasculares y metabólicas a lo largo de su vida^{10,11}.

Además, la PE no solo tiene consecuencias negativas para la salud materna y fetal, sino que también supone una carga económica sustancial para el sistema de salud. El coste de la atención médica de los embarazos con PE es significativamente más alto que el de los embarazos sin complicaciones¹².

Por todo lo planteado, se crea la necesidad no solo de predecir y prevenir la PE para evitar la morbimortalidad durante la gestación, sino también para evitar el riesgo cardiovascular y renal, tanto para las madres como para sus hijos, mediante intervenciones preventivas que eviten la aparición y la progresión de estas patologías. Además, es importante concienciar tanto a las mujeres como a los profesionales sanitarios de los riesgos futuros y apostar por la creación de programas multidisciplinarios para el adecuado seguimiento y prevención de la ECV y renal en las mujeres con estos antecedentes obstétricos¹.

1.2 Epidemiología de la preeclampsia

Se estima que la incidencia de PE a nivel mundial se sitúa entre un 3% y un 5%; no obstante, esta incidencia puede variar mucho, en función de los países y la raza materna. La tasa de PE es mayor en los países en vías de desarrollo, debido a la escasez de recursos y al menor acceso a la atención obstétrica y a los servicios de planificación familiar adecuados. Además, las mujeres de raza negra tienen una mayor probabilidad de desarrollar PE en comparación con otros grupos étnicos¹³.

En nuestro país, existen pocas estimaciones de la incidencia de esta enfermedad. El estudio más amplio realizado hasta la fecha, liderado por Comino y colaboradores, situó la incidencia de PE en alrededor del 1,04%¹⁴. Este resultado se asemeja al 0,98% obtenido en 2009 por Cortés y colaboradores en un estudio realizado en el Hospital de Valladolid, que involucró a 2.546 gestantes¹⁵. Sin embargo, la falta

de estandarización en el diagnóstico y las diferencias entre las poblaciones estudiadas dificultan una estimación más precisa.

Es posible que desde 2009 la incidencia en nuestro país haya experimentado un leve incremento, siguiendo una tendencia similar a la observada en otros países. En población española, un estudio reciente publicado en 2023¹⁶, reporta una incidencia de PE pretérmino del 0,7% y del 2,3% de PE en cualquier edad gestacional, datos similares a los de otras poblaciones europeas¹⁷. En un estudio anterior llevado a cabo en 2013 por Scazzocchio y colaboradores, en una muestra de 5.170 gestantes catalanas, se identificó una incidencia de PE global del 2,6%, correspondiendo el 0,5% a PE precoz y el 2,1% a PE tardía¹⁸. En otro estudio publicado en 2017 por la misma autora, la incidencia de PE obtenida en una muestra de 4.203 gestantes catalanas de bajo riesgo fue del 4,1%, correspondiendo el 0,7% a PE precoz y el 3,4% a PE tardía¹⁹. Por otro lado, en una población similar, Crovetto y colaboradores hallaron en 2015 una frecuencia de PE del 3,2%, de este porcentaje el 0,6% correspondía a PE precoz y el 2,6% a PE tardía²⁰. Sin embargo, ninguno de estos estudios más recientes tuvo como objetivo principal determinar la incidencia de PE, sino elaborar o validar modelos de cribado de ésta.

1.3 Clasificación y definiciones de los trastornos hipertensivos del embarazo

1.3.1 Clasificación

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) adopta los criterios establecidos por la Asociación Internacional de Hipertensión en el embarazo (ISSHP) para la clasificación y definición de los trastornos hipertensivos del embarazo²¹.

Es importante diferenciar la PE de otras formas de trastornos hipertensivos del embarazo, como la hipertensión gestacional (HG) o la HTAc, dado que la PE es el trastorno hipertensivo del embarazo que confiere un mayor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto.

Dentro del espectro de los trastornos hipertensivos del embarazo, se encuentran las siguientes patologías descritas a continuación².

- **Hipertensión previa a la gestación**

Hipertensión arterial (HTA) presente antes de la semana 20 de gestación. Se considera que se trata de una hipertensión crónica no diagnosticada previamente.

- **Hipertensión crónica**

Es la HTA que está presente antes del embarazo o se diagnostica antes de la semana 20 de gestación y continúa en el periodo puerperal. Puede ser primaria (esencial) o secundaria a otros procesos.

Se estima que alrededor del 1 al 5% de las gestantes presentan hipertensión crónica, cifra que varía según la población y los criterios diagnósticos empleados. El 90% de las gestantes con HTAc presentan hipertensión primaria y en un 10% la HTA es debida a una causa secundaria. Factores como la edad materna inferior a 35 años, hipertensión grave o resistente al tratamiento, ausencia de antecedentes familiares de hipertensión o alteraciones bioquímicas como hipopotasemia, creatinina elevada o albuminuria al principio del embarazo deben hacer sospechar una hipertensión secundaria²².

- **Hipertensión gestacional**

Se define como la HTA sin proteinuria ni otro signo de PE que aparece después de la semana 20 de gestación. Se estima que alrededor del 25% de estos casos pueden progresar a PE. Por eso, esta entidad requiere una mayor vigilancia con el objetivo de detectar de manera precoz los casos que acaben evolucionado a PE². Además, la hipertensión gestacional y la PE han mostrado resultados similares en cuanto a riesgo cardiovascular a largo plazo y desarrollo de hipertensión crónica²³.

- **Preeclampsia**

Es la aparición de HTA *de novo* en la segunda mitad del embarazo, es decir, más allá de la semana 20 de gestación, acompañada de al menos de uno de los siguientes criterios:

- **Proteinuria**
- **Disfunción orgánica materna clínica o analítica:** se define como la presencia de al menos uno de los criterios descritos en la **Tabla 1**. Si se cumple este criterio, se clasificaría como PE con criterios de gravedad.

Tabla 1. Signos y síntomas de disfunción orgánica materna.

Clínicos	Alteraciones neurológicas (alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea o clonus)
	Epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho
	Oliguria (< 30-35 mL/h o < 500 mL/24 h)
Analíticos	Insuficiencia renal (creatinina en sangre $\geq 90 \mu\text{mol/L}$ o 1 mg/dL)
	Elevación de las transaminasas dos veces por encima del valor normal
	Trombocitopenia (recuento plaquetario $< 100.000/\mu\text{L}$)
	Hemólisis (esquistocitosis, elevación LDH $> 600 \text{ U/L}$, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina)
	CID (aumento del TP o dímero-D, disminución del fibrinógeno)

LDH: lactato deshidrogenasa; CID: coagulación intravascular diseminada; TP: tiempo de protrombina.

- **Disfunción útero placentaria:** crecimiento intrauterino restringido, definido como peso fetal estimado (PFE) por debajo del percentil (p) 3 para la edad gestacional independientemente

del doppler feto-materno y/o PFE < p 10 con índice de pulsatilidad de la arteria umbilical (IPAU > p 95), índice de pulsatilidad de la arteria cerebral media (IPACM) <p 5, índice cerebroplacentario (ICP) < p 5 y/o índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPAUt > p 95)²⁴.

- **PE sobreañadida a hipertensión crónica**

Afecta a mujeres que ya padecen HTAc antes del embarazo, y supone un empeoramiento del pronóstico materno-fetal. La hipertensión crónica complica del 1 al 2% de los embarazos.

La PE superpuesta ocurre en aproximadamente el 20% de las mujeres con hipertensión crónica. El diagnóstico puede ser complicado, y se debe sospechar si la gestante presenta uno o más de los síntomas de afectación orgánica descritos anteriormente en la PE. En mujeres embarazadas con enfermedad renal crónica, el diagnóstico de PE se establecerá si hay un aumento repentino en la presión arterial y/o de la proteinuria o aparecen síntomas y/o signos de disfunción orgánica materna²⁵.

- **Eclampsia**

Es la aparición de convulsiones en una gestante con PE que no son atribuibles a ninguna otra causa (accidentes cerebrovasculares, tumoraciones, enfermedades infecciosas o metabólicas, etc.) antes, durante o hasta 4 semanas postparto.

Se encuentra entre las manifestaciones más graves de la enfermedad, siendo considerada una emergencia médica que requiere atención inmediata para evitar daños tanto para la madre como para el feto. Varios signos y síntomas pueden preceder a la eclampsia, como alteraciones visuales, dolor epigástrico y cefaleas occipitales o frontales intensas y persistentes, pero ninguno puede predecir o excluir con precisión la eclampsia²⁶.

- **Síndrome de HELLP**

El síndrome de HELLP (del inglés H: *hemolysis*, EL: *elevated liver enzymes*; LP: *low platelets*) es una de las formas más graves de PE porque se ha asociado con mayores tasas de morbilidad y mortalidad maternas. Se define por criterios analíticos: anemia hemolítica (esquistocitosis, elevación de la LDH > 600 UI/L, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina), elevación de enzimas hepáticas (por encima del doble del límite alto de la normalidad) y plaquetopenia (< 100.000/ μ L).

Este síndrome tiene una prevalencia de 0,5% a 0,9%. Alrededor del 70% de los casos se producen en el tercer trimestre del embarazo, y el resto se produce dentro de las 48 horas posteriores al parto. Además, el síndrome de HELLP puede tener un inicio atípico e insidioso, ya que la hipertensión o proteinuria previa está ausente en al menos del 15 al 20% de las pacientes. La presentación clínica puede variar entre las pacientes con síndrome de HELLP. Los síntomas principales son dolor en el hipocondrio derecho, malestar general, náuseas y vómitos en el 50% de los casos²⁷.

- **Otros trastornos hipertensivos**
 - **Hipertensión de bata blanca:** Se refiere a una elevación de la presión arterial detectada durante la consulta médica, pero con lecturas normales cuando se realiza fuera del entorno clínico, generalmente tensión arterial (TA) por debajo de 135/85 mmHg.
 - **Hipertensión transitoria:** caracterizada por la identificación de una sola lectura elevada de la presión arterial, la cual no se confirma con una segunda medición. Esto puede ser atribuido a factores ambientales.
 - **Hipertensión “enmascarada”:** se presenta cuando la presión arterial es alta en el domicilio, pero se mantiene dentro de los rangos normales durante las consultas médicas.

1.3.2 Definiciones básicas

- **Hipertensión arterial durante la gestación**

Se define como la presencia de una presión arterial sistólica (PAS) igual o superior a 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD) igual o superior a 90 mmHg en mujeres previamente normotensas, hallada en dos mediciones separadas al menos 4 horas. Se considera en rango de gravedad si la PAS es igual o superior a 160 mmHg y/o la PAD es igual o superior a 110 mmHg.

- **Proteinuria**

Se define como el aumento de la excreción de proteínas en la orina y puede ser diagnosticada mediante cualquiera de las siguientes opciones que se muestran en la **Figura 1**, siendo la opción preferente la determinación del cociente proteína/creatinina ya que no requiere la recogida de orina de 24 horas^{28,29}.

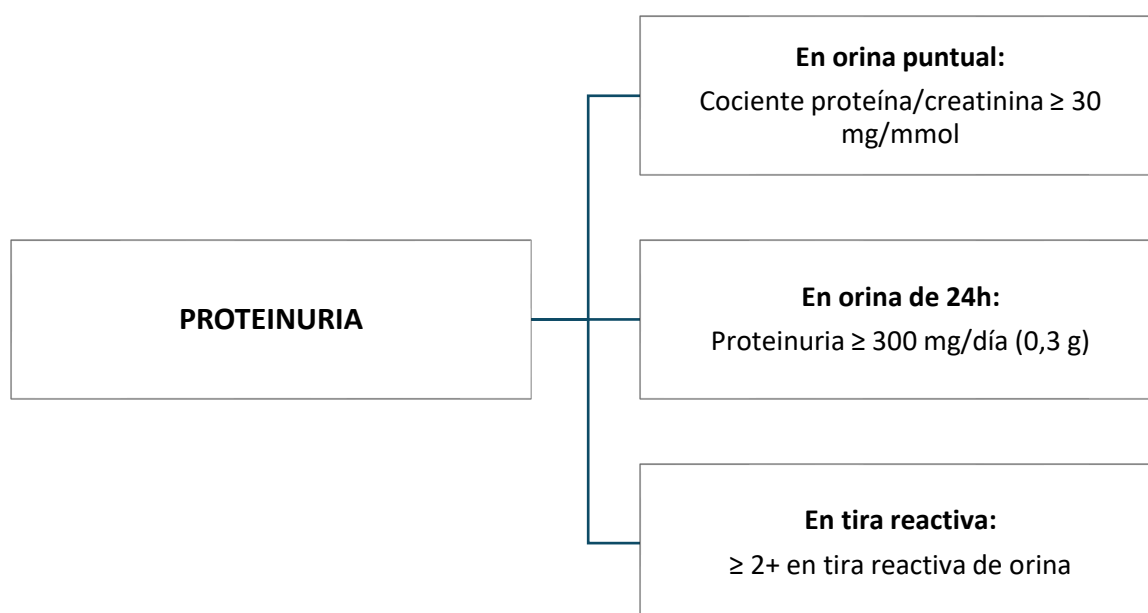


Figura 1. Criterios diagnósticos de proteinuria en preeclampsia.

Se recomienda realizar el análisis de proteinuria en cada uno de los trimestres del embarazo.

1.4 Clasificación de la preeclampsia

Actualmente, la PE se clasifica en función de la gravedad y en función del momento de aparición.

1.4.1 En función de su gravedad

La PE puede manifestarse de diversas formas clínicas y en función de su gravedad podemos clasificar la PE en:

- **Preeclampsia sin criterios de gravedad**

Se refiere a la presencia de HTA y proteinuria sin ninguno de los criterios de gravedad de la enfermedad. No hay indicios de compromiso grave de órganos diana. A pesar de que esta enfermedad puede ser relativamente estable a corto plazo, es fundamental su vigilancia continua, ya que puede progresar rápidamente hacia una forma más severa de la enfermedad².

- **Preeclampsia con criterios de gravedad**

Hablamos de PE con criterios de gravedad cuando están presentes algunos hallazgos clínicos que aumentan el riesgo de morbilidad en la PE³¹. Los criterios de gravedad son similares entre los distintos documentos de consenso, como el del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) o la SEGO, habiendo sido adoptados estos criterios por numerosos clínicos e investigadores^{2,32}. Estos criterios de gravedad en la PE se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Preeclampsia con criterios de gravedad.

Criterios diagnósticos de preeclampsia grave según la SEGO².
<p>Se considerará grave si uno o más de los siguientes criterios se encuentra presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAS \geq 160 mmHg y/o la PAD \geq 110 mmHg en dos determinaciones con al menos 4 horas de separación mientras la paciente está en reposo en cama. • La presencia de disfunción orgánica materna clínica o analítica (cuando está presente al menos uno de los criterios previamente descritos en la Tabla 1).

Estudios recientes indican que existe una mínima relación entre la proteinuria y el resultado del embarazo en la PE, por lo que la proteinuria no se considera un factor determinante para clasificar la PE como grave. La única excepción sería si la proteinuria estuviera asociada con el síndrome nefrótico, en cuyo caso añadiría impacto en el manejo de la enfermedad².

La PE grave puede dar lugar a complicaciones agudas y a largo plazo, tanto maternas como fetales^{33,34}. Las complicaciones maternas agudas de la PE grave incluyen, entre otras, edema pulmonar,

insuficiencia renal aguda, rotura hepática o hemorragia cerebrovascular, con o sin convulsiones. A largo plazo, las mujeres que han padecido PE tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV y renal.

El abordaje de esta patología depende de la detección de criterios de gravedad o no en la gestante. Por ello, la clasificación de la PE en función de su gravedad permite personalizar el tratamiento, decidir el momento oportuno para la finalización de la gestación y así optimizar los resultados materno-fetales.

El curso clínico de la PE grave se caracteriza a menudo por un deterioro progresivo de las condiciones maternas y fetales si no se finaliza la gestación³⁴, por lo que se recomienda el parto siempre que la edad gestacional sea igual o mayor a 34 semanas. No obstante, el parto es necesario independientemente de la edad gestacional cuando se cumplen criterios de finalización inmediata de la gestación: edema pulmonar, insuficiencia renal, trombocitopenia grave, coagulación intravascular diseminada, síntomas cerebrales persistentes, desprendimiento de placenta, pruebas fetales no tranquilizadoras o muerte fetal³⁰.

1.4.2 En función de su momento de debut

En la actualidad, la clasificación más comúnmente empleada por los profesionales clínicos e investigadores es la que cataloga la PE según el momento que requiere la finalización del embarazo. Por este motivo, la SEGO clasifica la PE en:

- **PE pretérmino**: antes de las 37 semanas de gestación.
- **PE a término**: a partir de la semana 37 de gestación.
- **PE posparto**: aquella que se produce después del parto, incluso hasta 6 a 8 semanas tras el mismo.

Existen otras clasificaciones con un punto de corte establecido en 34 semanas que no son mutuamente excluyentes³⁵. La PE puede ser clasificada como **precoz**, que es la que requiere parto antes de las 34 semanas, o **tardía**, cuando el parto se produce de la semana 34 en adelante. La importancia de esta clasificación va más allá de etiquetar la enfermedad, ya que estos subtipos difieren en su fisiopatología, complicaciones asociadas y manejo clínico³⁶⁻³⁸.

La PE precoz o de inicio temprano se relaciona con una gran alteración placentaria donde se produce una placentación anormal por hipoxia, provocando un aumento de los niveles de la forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS (sFlt-1) y una disminución del factor de crecimiento placentario (PlGF). Esto produce un desequilibrio entre factores proangiogénicos (PlGF) y antiangiogénicos (sFlt-1) modificando el flujo sanguíneo al feto en desarrollo; la PE de inicio temprano se asocia con una alteración de la transformación fisiológica de las arterias espirales que ocasiona una resistencia al flujo sanguíneo en las arterias uterinas (AUt). Este subtipo de PE es el menos frecuente, ya que constituye el 30% de los casos de PE en los países en desarrollo y el 10% en los países desarrollados³⁹, sin

embargo, es el más grave, ya que es responsable de la mayor parte de los casos de prematuridad, CIR y morbimortalidad materna a corto y largo plazo⁴⁰.

La PE tardía parece estar más relacionada con la predisposición metabólica y cardiovascular materna a la disfunción endotelial. Por lo tanto, es comúnmente asociada con la obesidad y las enfermedades crónicas. Este subtipo de PE se produce en las fases más avanzadas del embarazo, lo que implica que hay pocos o ningún cambio significativo en la transformación arterial, y como resultado, se mantiene la perfusión placentaria^{41,42}. Consecuentemente, el estudio mediante Doppler pulsado de las arterias uterinas puede mantenerse dentro de la normalidad^{43,44}.

La incidencia de PE aumenta conforme aumenta la edad gestacional, de manera que la PE tardía representa el 70% de los casos de PE en los países en desarrollo y el 90% en los países desarrollados³⁹. Aunque la PE tardía suele tener un pronóstico más favorable, también implica riesgos importantes para la madre y el feto, especialmente si no se maneja de manera adecuada^{45,46}. Por lo tanto, la PE tardía no es, de ninguna manera, una afección benigna, ya que puede conllevar graves complicaciones fetales y maternas, como el síndrome de HELLP o la eclampsia, los cuales aparecen en embarazos a término hasta en un 20% y un 55% respectivamente⁴⁷.

La PE que se presenta antes de las 34 semanas se relaciona con una mortalidad materna aproximadamente 20 veces mayor que la PE que ocurre a término. Por otro lado, la que se establece entre las semanas 34 y 37 muestra un comportamiento menos predecible, con algunos casos complejos y otros con un curso mucho más benigno. Las principales diferencias entre las dos formas clínicas se muestran en la **Tabla 3**⁴⁸.

Tabla 3. Diferencias entre la preeclampsia de inicio precoz y tardío.

	PE precoz	PE tardía
Prevalencia	30% (en desarrollo) 10% (desarrollados)	70% (en desarrollo) 90% (desarrollados)
Inicio del síndrome materno	Antes de las 34 semanas	Después de las 34 semanas
Severidad	Más severo (HELLP, eclampsia)	Menos severo
Crecimiento fetal	Mayor asociación a CIR	Fetos adecuados o grandes para la edad gestacional
Signos de hipoxia placentaria	Muy frecuentes	Poco frecuentes
Tamaño placenta	Pequeña	Adecuada o grande
Doppler de arteria uterina en primer y segundo trimestre	Alterado (IP AUt percentil > 95)	Habitualmente normal
Balance angiogénico	- sFLT-1 muy elevado - PIGF disminuido - Ratio sFLT-1/PIGF muy elevado	- sFLT-1 ligeramente elevado - PIGF ligeramente disminuido - Ratio sFlt-1/PIGF ligeramente elevado

1.5 Fisiopatología

A pesar de los avances en la comprensión de la causa subyacente de la PE, son muchos los aspectos que continúan siendo desconocidos. En la actualidad, la etiopatogenia de la PE, incluso después de numerosas investigaciones científicas, sigue sin estar clara. Se han relacionado muchos factores con esta enfermedad, sin que uno prevalezca sobre el resto, lo que probablemente se deba al origen multifactorial de la misma⁴⁹.

La fisiopatología de la PE involucra factores tanto maternos como fetales/placentarios. La hipótesis más plausible respecto al origen de la PE sostiene que la isquemia placentaria sería la causante del desorden primario, que originaría la liberación de sustancias a la circulación materna que darían lugar a las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad⁵⁰.

En 1940, Ernest W. Page publicó los resultados de una serie de experimentos que aportaron información trascendental para entender la patogenia de la PE. Junto con Ogden y Hildebrand, Page

elaboró uno de los primeros informes sobre el papel de la isquemia uteroplacentaria en estudios experimentales realizados en perras gestantes. En su estudio, observó que, clampando la aorta abdominal (lo que reducía la perfusión uteroplacentaria a la mitad), se producía hipertensión en el animal, resolviéndose ésta al retirar el clampaje. Observó también que dicha respuesta hipertensiva no se producía al realizar el clampaje aórtico en las perras no gestantes, ni en animales preñados que se habían sometido a una histerectomía después de la colocación de la pinza aórtica⁵¹.

Esta respuesta observada podría atribuirse a dos posibles vías etiopatogénicas, por un lado, las alteraciones en la placentación y, por otro, la susceptibilidad endotelial materna. Aunque esta distinción puede ser en ocasiones teórica, puesto que muchos puntos de la patología permanecen sin aclarar, proporciona una perspectiva útil para comprender los diversos factores involucrados en la PE.

1.5.1 El rol de la placenta

La placenta juega un papel fundamental en la patogénesis de la PE, y su relevancia en el desarrollo de la enfermedad está ampliamente respaldada por la evidencia disponible. Aunque se ha investigado mucho en este campo, el mecanismo exacto responsable de la alteración de la función placentaria, por el momento, se desconoce.

Los primeros estudios epidemiológicos identificaron la placenta como un factor clave en la patogénesis de la PE, al observar que la presencia de tejido placentario es esencial para el desarrollo de la enfermedad y que los síntomas clínicos de la PE suelen resolverse en pocos días o semanas tras la expulsión de la placenta⁵²⁻⁵⁴.

El examen de placentas humanas en diversas etapas de la gestación de embarazos con y sin PE ha proporcionado información sobre la morfología placentaria normal y los cambios en la morfología que, probablemente, son relevantes para el desarrollo de la PE. En los embarazos que finalmente manifiestan los hallazgos clínicos asociados con la enfermedad, el desarrollo placentario temprano se caracteriza por una invasión defectuosa del trofoblasto extraveloso y una remodelación defectuosa de la arteria espiral, dos procesos separados pero relacionados entre sí^{55,56}. En gran parte y, debido a estos defectos, la placenta tiene una perfusión subóptima, lo que conduce a la isquemia placentaria y a la liberación, por parte de la placenta, de factores solubles a la circulación materna que causan disfunción endotelial sistémica, que a su vez da lugar a las manifestaciones clínicas de la enfermedad⁵⁰.

- **Defectos en la diferenciación e invasión del trofoblasto**

El trofoblasto es la capa externa de células del blastocisto que, durante la implantación, se diferencia en varias subpoblaciones especializadas. Uno de los tipos más importantes, en este contexto, es el trofoblasto extraveloso invasor. En un embarazo normal, el trofoblasto extraveloso invasor se diferencia adecuadamente para invadir el endometrio materno y remodelar las arterias espirales. Este

proceso de diferenciación implica cambios en la expresión de diferentes moléculas, incluidas las citocinas, las moléculas de adhesión, las moléculas de la matriz extracelular, las metaloproteinasas y la molécula del complejo mayor de histocompatibilidad de clase Ib, el antígeno leucocitario humano (HLA)^{57,58}.

Durante la diferenciación normal, los trofoblastos invasores cambian su perfil de expresión molecular, sustituyendo las moléculas de adhesión características de las células epiteliales (como la integrina alfa6/beta1, alfav/beta5 y E-cadherina) por aquellas típicas de las células endoteliales (como la integrina alfa1/beta1, alfav/beta3 y VE-cadherina), en un proceso conocido como pseudovasculogénesis⁵⁹.

En mujeres con PE, este cambio de expresión no se produce adecuadamente, lo que impide la correcta diferenciación e invasión trofoblástica y, por tanto, la remodelación adecuada de las arterias espirales⁶⁰.

- **Defectos en la transformación de las arterias espirales**

En un embarazo normal, las células trofoblásticas invasoras migran a través de la decidua y parte del miometrio para alcanzar tanto el endotelio como la túnica media altamente muscular de las arterias espirales, las ramas terminales de la arteria uterina que suministran sangre a la placenta. Como resultado, estos vasos experimentan una transformación, ya que pierden su naturaleza endotelial y se transforman, de vasos de alta resistencia, en grandes vasos de baja resistencia y alta capacitancia, con el propósito de asegurar una adecuada perfusión placentaria para nutrir al feto. La remodelación de las arterias espirales probablemente comienza a finales del primer trimestre y se completa entre las 18 y 20 semanas de gestación, aunque no está clara la edad gestacional exacta en la que cesa la invasión trofoblástica de estas arterias.

En la PE, el trofoblasto invasor infiltra la porción decidual de las arterias espirales, pero no logra penetrar el segmento miometrial. Esto da lugar a una invasión endovascular superficial que afecta al remodelado de las arterias espirales, que permanecen estrechas y sin dilatar, lo que conduce a una reducción de perfusión uterina, provocando isquemia placentaria e hipoxia (**Figura 2**)⁶⁰.

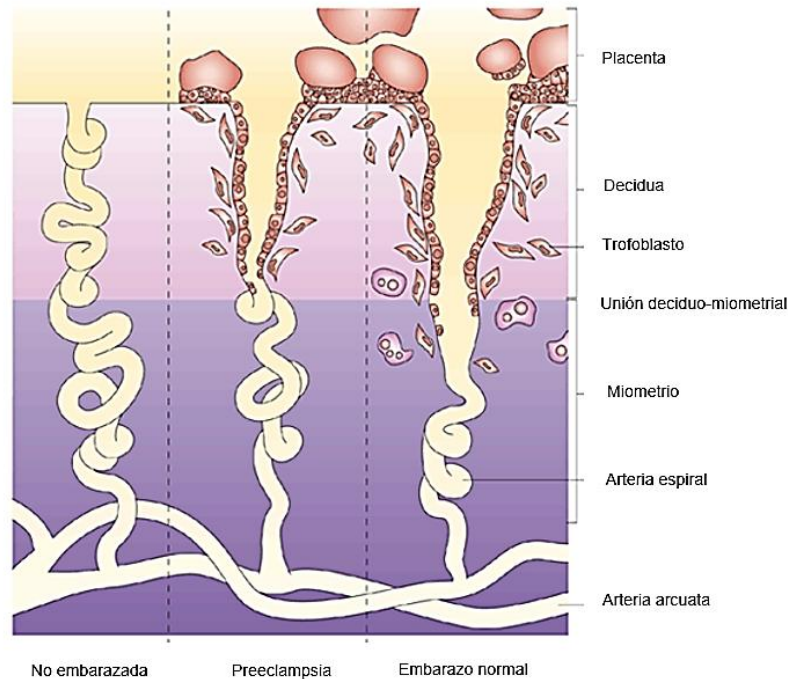


Figura 2. Aumento del flujo sanguíneo en las arterias uterinas maternas debido al mecanismo de transformación de las arterias espirales. *A la izquierda podemos ver las arterias espirales maternas cuando no hay embarazo, en el centro en embarazos con PE y a la derecha en un embarazo normal*⁶¹.

- **Perfusión placentaria defectuosa**

La hipoperfusión placentaria presente en la PE está causada, principalmente, por una remodelación inadecuada de las arterias espirales, aunque también pueden intervenir otros factores. Por ejemplo, las condiciones maternas asociadas con la insuficiencia vascular como hipertensión, diabetes, lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad renal, trombofilias adquiridas y hereditarias; así como las condiciones obstétricas que aumentan la masa placentaria sin un aumento correspondiente en el flujo sanguíneo placentario como por ejemplo, la mola hidatiforme, la hidropesía fetal, la diabetes mellitus y la gestación múltiple; también pueden dar lugar a una perfusión placentaria subóptima^{62,63}.

A medida que avanza el embarazo, la hipoperfusión placentaria se hace más pronunciada, convirtiéndose en isquemia. Esto es debido a que la vasculatura uterina anormal no puede adaptarse al aumento normal del flujo sanguíneo y a las crecientes demandas metabólicas del feto y la placenta. Esta incapacidad de adaptación puede dar lugar a diversas lesiones vasculares, como ateromatosis (células cargadas de lípidos en las paredes de las arteriolas), necrosis fibrinoide, trombosis, estrechamiento esclerótico de las arteriolas e infartos placentarios. Aunque estas lesiones no están presentes de manera uniforme en todas las pacientes con PE, existe una correlación entre la aparición temprana y la gravedad de la enfermedad y la extensión de estas lesiones^{64,65}.

La hipoperfusión/isquemia es probablemente responsable de la producción placentaria y la liberación de factores antiangiogénicos a la circulación materna, como la sFlt-1 y endoglina soluble (sEng), que se unen e inhiben a los factores proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el PlGF. Esto da como resultado una inflamación vascular materna generalizada, lesión vascular y disfunción endotelial, lo que conduce a hipertensión, vasoespasmo, adhesión y agregación plaquetaria, proteinuria y otras manifestaciones clínicas de la PE⁶⁶⁻⁶⁸.

1.5.2 Factores que contribuyen al desarrollo de la enfermedad

No se sabe por qué en algunos embarazos no se produce la secuencia normal de eventos para el desarrollo normal de la placenta. En el siguiente apartado se detallan los múltiples factores que parecen jugar un papel, tal y como se pueden observar en la **Figura 3**⁶⁹.

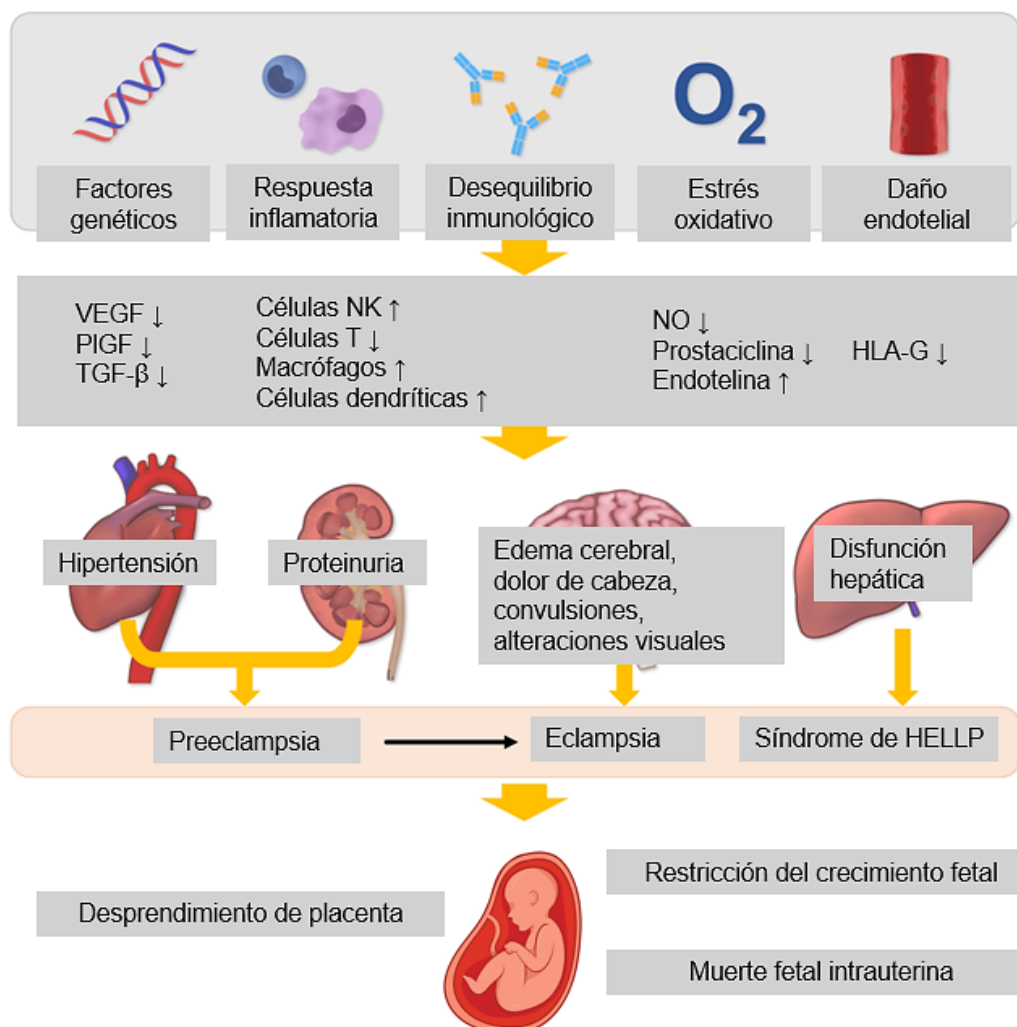


Figura 3. Resumen de la fisiopatología de la preeclampsia. Modificada de Lian y cols⁷⁰.

- **Factores inmunológicos**

Se postula que una respuesta inmune alterada contribuye significativamente a la PE.

- **Datos epidemiológicos**

Los factores inmunológicos se consideran un posible contribuyente al desarrollo placentario anormal que ocurre en la PE. Esta teoría se ha basado en observaciones epidemiológicas que sugieren que la exposición previa a antígenos paternos/fetales parece proteger frente a la aparición de la PE. Algunos estudios muestran que las mujeres nulíparas, aquellas que cambian de pareja masculina entre embarazos, las que tienen intervalos largos entre embarazos, las que utilizan métodos anticonceptivos de barrera, conciben en el primer ciclo de fecundación in vitro (FIV) con el mismo donante de esperma o conciben mediante inyección intracitoplasmática de esperma, tienen menos exposición a antígenos paternos y, por tanto, mayor riesgo de desarrollar PE⁷¹⁻⁷⁷.

Además, los metaanálisis muestran también que las mujeres que conciben mediante donación de ovocitos tienen una tasa de PE mayor del doble que las que conciben mediante otras TRA, y una tasa de PE cuatro veces mayor que las que conciben de forma natural. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la falta de tolerancia inmunológica entre la madre y el feto puede desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la PE^{78,79}.

- **Datos in vitro sobre anomalías inmunológicas**

- **Antígeno leucocitario humano (HLA)**

En pacientes con PE, se han observado anomalías inmunológicas similares a las observadas en el rechazo de órganos⁸⁰. Las células del trofoblasto extraveloso expresan una combinación inusual de antígenos HLA de clase I: HLA-C, HLA-E y HLA-G. Las células asesinas naturales (NK) expresan una variedad de receptores (CD94, receptores de las inmunoglobulinas de las células NK (KIRs) capaces de reconocer estos antígenos y se infiltran en la decidua en estrecho contacto con las células del trofoblasto extraveloso^{81,82}. Se ha planteado la hipótesis de que la interacción entre las células NK y las del trofoblasto extraveloso regula la implantación placentaria. Sin embargo, en la PE, esta interacción puede verse comprometida, contribuyendo a una implantación anormal.

Se conocen al menos dos tipos de KIRs (el A y el B), y dos tipos de HLA-C (el C1 y el C2). Las madres con genotipo KIR BB y genotipo HLA-C1 fetal tienen la mejor combinación para realizar un desarrollo placentario correcto y evitar la PE; por el contrario las madres con genotipo KIR AA y genotipo HLA-C2 fetal, tienen un mayor riesgo de desarrollar PE⁸³, ya que esta combinación dificulta una invasión trofoblástica adecuada.

- **Células T**

Las células T reguladoras, un subconjunto especializado de células T CD4, son fundamentales para mantener la tolerancia inmunológica en la interfaz materno-fetal, protegiendo al feto de una respuesta inmune excesiva.

En la PE, se observa una disminución de estas células tanto en la circulación sistémica como en el lecho placentario, lo que puede resultar en un aumento de la actividad de las células NK y contribuir a la implantación placentaria anormal⁸⁴.

- **Células dendríticas**

Durante el embarazo normal, se observa un aumento en la inmunidad innata, reflejado en un incremento de los monocitos y los granulocitos, mientras que las células NK y las células dendríticas están disminuidas⁴³.

En la PE, se ha observado una mayor infiltración de células dendríticas en el tejido decidual. Estas células son cruciales para la presentación de antígenos, y su aumento podría alterar la respuesta inmunológica materna a los antígenos fetales a nivel decidual, lo que conduciría a una implantación placentaria anormal⁸⁵.

- **Anticuerpos anti receptor tipo-1 de angiotensina**

En el embarazo normal la sensibilidad vascular a la angiotensina II está disminuida debido a adaptaciones fisiológicas necesarias para mantener un estado de vasodilatación sistémica y el mantenimiento de un flujo sanguíneo adecuado para el crecimiento y desarrollo fetal. Sin embargo, en las pacientes con PE esta sensibilidad aumenta. Esta diferencia se debe probablemente a cierta predisposición genética, una respuesta inmune desadaptativa y desencadenantes ambientales^{50,86}.

En estas pacientes con PE, se ha evidenciado un aumento de anticuerpos agonistas al receptor de angiotensina II tipo 1 (AT-1-AA)⁴³. Dichos anticuerpos pueden jugar un papel importante en el desarrollo de la PE estimulando los receptores de angiotensina II tipo 1 (AT-1), imitando la acción de la angiotensina II, ligando endógeno de este receptor. La activación excesiva de estos receptores provoca hipertensión y daño vascular.

Los anticuerpos AT1-AA pueden aumentar el calcio intracelular lo que estimula la producción del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). En la placenta, el PAI-1 altera la invasión trofoblástica afectando a la formación adecuada de vasos sanguíneos placentarios. Estos anticuerpos también estimulan la secreción de sFlt-1 (**Figura 4**)⁸⁷ y alteran la angiogénesis. Además, los AT1-AA estimulan la síntesis de NADPH oxidasa, lo que aumenta el estrés oxidativo⁸⁸. Todas estas acciones descritas contribuyen a la aparición de las características clínicas de la PE como la hipertensión, el daño endotelial y la disfunción placentaria.

Estudios en animales apoyan esta teoría^{89,90}. Ratones, a los cuales se les habían administrado AT-1-AA de pacientes con PE, desarrollaron proteinuria, hipertensión, aumento de sFlt-1 y endogлина⁹¹; cuando

posteriormente se les administró Losartán (un fármaco antagonista de los AT1) se consiguió atenuar los efectos⁹².

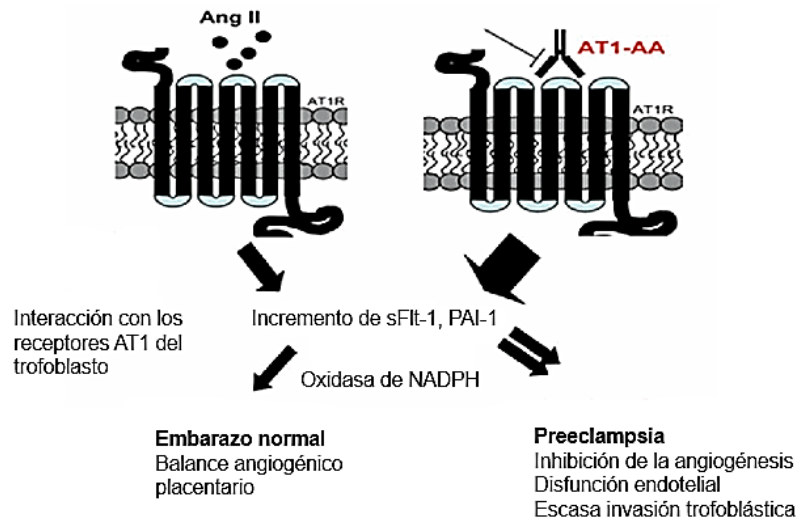


Figura 4. Efectos de los autoanticuerpos contra los receptores AT1 de la angiotensina II⁹³.

- **Factores genéticos**

La mayoría de los casos de PE ocurren de manera esporádica, pero se estima que los factores genéticos contribuyen a la susceptibilidad de la enfermedad en aproximadamente un tercio de los casos^{94,95}.

Esta predisposición genética está respaldada tanto por datos epidemiológicos como genómicos, que indican que tanto las contribuciones maternas como paternas a los genes fetales pueden influir en una placentación defectuosa, factor clave en el desarrollo de la PE.

- **Datos epidemiológicos**

Por un lado, los estudios epidemiológicos han mostrado que las primigrávidas con antecedentes familiares de PE (madre o hermana afectada) tienen un riesgo significativamente mayor, de dos a cinco veces, de desarrollar la enfermedad, en comparación con aquellas sin estos antecedentes^{96,97}. Además, las mujeres que han experimentado PE en un embarazo previo tienen un riesgo más de siete veces mayor de sufrir la enfermedad en embarazos posteriores⁹⁸. La contribución materna al desarrollo de la PE puede explicarse parcialmente por la impronta genética o "imprinting". Los genes sometidos a impronta tienen la particularidad de expresarse de manera diferente dependiendo de si se heredan del padre o de la madre. A diferencia de la mayoría de los genes, que se expresan por igual sin importar de qué progenitor provienen, estos genes solo expresan una de las dos copias que heredamos, ya sea la copia materna o la paterna, mientras que la otra copia permanece silenciada. Por ejemplo, en un estudio realizado en hermanas con PE, se demostró que la enfermedad solamente se manifestaba cuando el feto heredaba una mutación en el gen *STOX1* proveniente de la madre. Sin

embargo, si el feto heredaba la versión del gen proveniente del padre, que está impresa (inactiva), no expresaba el fenotipo de PE⁹⁹.

Por otro lado, las contribuciones paternas también son relevantes. Se ha observado que mujeres fecundadas con esperma de hombres nacidos de embarazos complicados con PE tienen mayor riesgo de desarrollar la condición, lo que indica una posible transmisión de susceptibilidad genética a través de la línea paterna^{95,97}.

- Datos genómicos

El análisis genómico ha identificado múltiples loci asociados con la PE. Polimorfismos como el PAI-1 4G/5G han mostrado una asociación significativa con el riesgo de la enfermedad⁷⁹. Asimismo, la presencia de trisomía 13 en los fetos se asocia con un mayor riesgo de PE, probablemente debido a la sobreexpresión de genes relacionados con la angiogénesis, como los genes *sFlt-1* y *Flt1*, ambos localizados en el cromosoma 13¹⁰⁰.

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado loci de susceptibilidad tanto en el genoma materno como fetal. Un estudio relevante ha identificado un locus de susceptibilidad cerca del gen *Flt1* en el cromosoma 13, proporcionando evidencia de que alteraciones en este locus pueden ser causantes del desarrollo de la PE^{101,102}. Otros loci implicados están relacionados con la angiogénesis, la señalización del péptido natriurético y la función glomerular, lo que subraya la naturaleza multifactorial y compleja de la patogénesis de la enfermedad¹⁰³.

• Factores de susceptibilidad materna y ambiental

La PE puede estar influenciada por una variedad de factores maternos (FM) y ambientales. Estos factores no solo contribuyen a desarrollar la enfermedad, sino que también pueden modificar su severidad. Entre los principales factores de susceptibilidad se encuentran: un índice de masa corporal (IMC) elevado, embarazos conseguidos mediante fecundación in vitro, mujeres con enfermedad vascular preexistente (hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica o enfermedades autoinmunes), la inflamación inducida por el ácido desoxirribonucleico (ADN) libre de células trofoblásticas, las infecciones, la desregulación o activación anormal del sistema del complemento y la ingesta baja de calcio. Todos estos factores pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad¹⁰⁴⁻¹¹⁰.

1.5.3 El papel de los factores angiogénicos y antiangiogénicos

Los factores angiogénicos y antiangiogénicos juegan un papel crucial en la patogénesis de la PE. La angiogénesis es fundamental para el desarrollo placentario normal, ya que establece una red vascular adecuada para el suministro de oxígeno y nutrientes al feto. Este proceso está regulado por un

equilibrio entre factores proangiogénicos, como el VEGF y PlGF, y factores antiangiogénicos, como sFlt-1 y sEng.

En la PE, el aumento de la producción de factores antiangiogénicos por parte de la placenta altera este equilibrio y da como resultado la disfunción endotelial sistémica característica de la enfermedad. La manifestación clínica será la hipertensión, la proteinuria y otras complicaciones multisistémicas características de la PE¹¹¹. Sin embargo, se ha observado que los fetos de madres con PE tienen concentraciones normales de estos factores, lo que puede ser la razón por la que ellos no manifiestan las mismas características clínicas (hipertensión, proteinuria...) que sus madres¹¹².

Estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de sFlt-1 y sEng en el suero materno son indicadores de PE y pueden predecir el desarrollo de la enfermedad antes de la aparición de los síntomas clínicos. En las mujeres que desarrollarán PE, se observa una disminución temprana del PlGF, acompañada de un aumento en los niveles de sFlt-1. En la PE, el sFlt-1 actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno ya que se une tanto al VEGF como al PlGF, bloqueando la unión de los mismos con sus receptores endógenos y, por tanto, induciendo la disfunción endotelial (**Figura 5**)¹¹³. La sEng también contribuye a la patogénesis de la PE al interferir con la actividad de VEGF y PlGF, exacerbando la disfunción endotelial y promoviendo la hipertensión¹¹⁴.

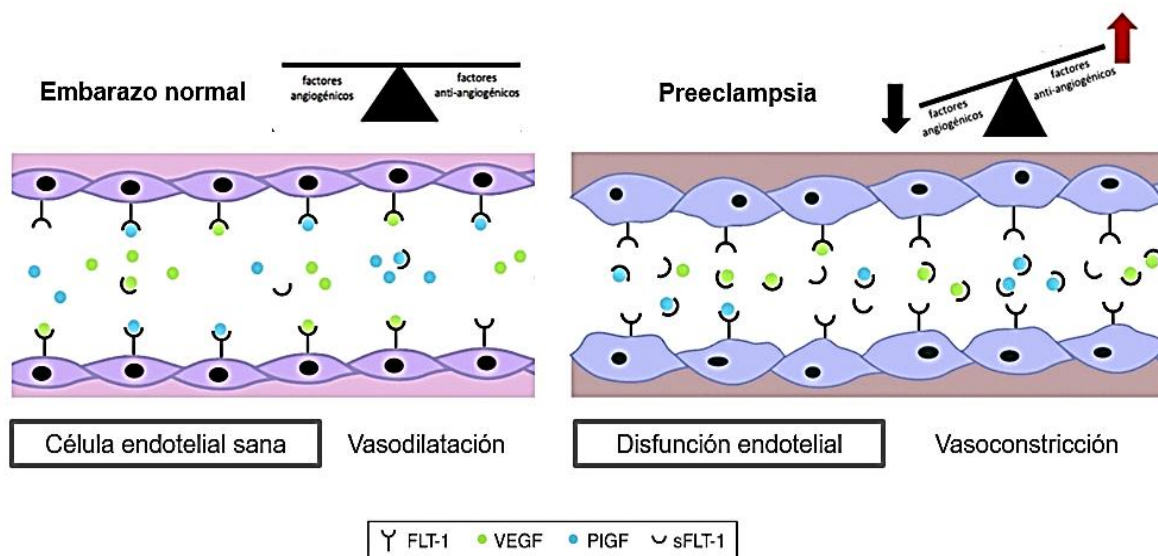


Figura 5. Esquema representativo del equilibrio normal entre los factores angiogénicos circulantes, comparado con el desequilibrio entre factores antiangiogénicos y proangiogénicos que ocurre en PE. Modificado de Davison y cols¹¹⁵.

El desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos tiene múltiples consecuencias fisiopatológicas en la PE. El exceso de sFlt-1 y sEng no solo impide la adecuada formación de vasos sanguíneos en la placenta, sino que también induce una respuesta inflamatoria crónica y estrés

oxidativo, factores que agravan la disfunción endotelial y contribuyen a la hipertensión materna. La mala perfusión placentaria resultante de esta disfunción endotelial puede provocar la liberación de citocinas inflamatorias y moléculas procoagulantes en la circulación materna, exacerbando la sintomatología clínica de la PE.

Los factores que desencadenan el aumento de la producción placentaria de sFlt-1 no se conocen completamente, no obstante, la hipótesis más aceptada es que la isquemia placentaria es el desencadenante más probable¹¹⁶.

En estudios in vitro, se ha demostrado que, cuando se reduce la disponibilidad de oxígeno, los trofoblastos aumentan la producción de sFlt-1¹¹⁷. Además, las placentas de individuos que desarrollan PE muestran una mayor expresión de factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF)¹¹⁸. En la PE, la falta de oxígeno en la placenta regula al alza la expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), que en estas condiciones potencia la expresión del sFlt-1 y del factor de crecimiento transformante β 3 (TGF- β 3), que inhibe la diferenciación del trofoblasto extraveloso y la proliferación del citotrofoblasto. Tanto HIF-1 α como TGF- β 3 se encuentran sobreexpresados en la placenta preecláptica y se consideran indicadores de condiciones hipóxicas persistentes¹¹⁹.

No se sabe con certeza si el incremento en la secreción de sFlt-1 es responsable de las anomalías tempranas del desarrollo placentario características de la PE o si es una respuesta secundaria a la isquemia placentaria causada por algún otro factor. Los factores genéticos y el tamaño de la placenta (p. ej., gestación múltiple) también pueden desempeñar un papel en el exceso de producción de sFlt-1¹²⁰.

Estudios experimentales en modelos animales han mostrado que la sobreproducción de sFlt-1 conduce a un estado de estrés oxidativo exacerbado. Este aumento del estrés oxidativo dificulta la angiogénesis vellosa y aumenta la sensibilidad a vasopresores como la angiotensina II. Estos datos sugieren que la disfunción endotelial secundaria al estado antiangiogénico anormal puede ser el evento primario que conduce a la sensibilidad a los vasopresores y la hipertensión¹²¹.

Además, se considera que sistemas contrarreguladores secundarios, como la endoteliosis glomerular, pueden contribuir a la hipertensión materna al afectar la función renal y la retención de sodio, tal como se observa en pacientes no embarazadas con glomerulonefritis^{121,122}.

1.5.4 El modelo unificado: “el modelo en dos etapas”

Se ha intentado explicar la fisiopatología de la PE mediante un modelo unificado que integre todos los mecanismos descritos anteriormente. Este modelo distingue dos etapas en la patogénesis de la PE (**Figura 6**).

La primera fase se da en el primer y segundo trimestre. Durante esta etapa, la influencia de factores genéticos, factores inmunológicos, un entorno oxidativo y una invasión deficiente del trofoblasto, resulta en una alteración del remodelado de las arterias uterinas provocando una placentación anormal que limita la perfusión placentaria, donde el sincitiotrofoblasto estresado libera anormalmente citocinas proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno (ERO), vesículas extracelulares y agentes antiangiogénicos a la circulación materna.

La segunda fase se da en el tercer trimestre. Como consecuencia de la placentación anormal, se genera un estado inflamatorio y de gran estrés oxidativo, que provoca un desequilibrio entre los factores proangiogénicos (disminuyen PIGF y VEGF) y antiangiogénicos (aumentan sFlt-1 y sEng) producidos por la placenta. Estos factores promueven la disfunción endotelial materna responsable de las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad, como son la hipertensión, proteinuria, fallo hepático, alteraciones hematológicas y neurológicas⁶⁰.

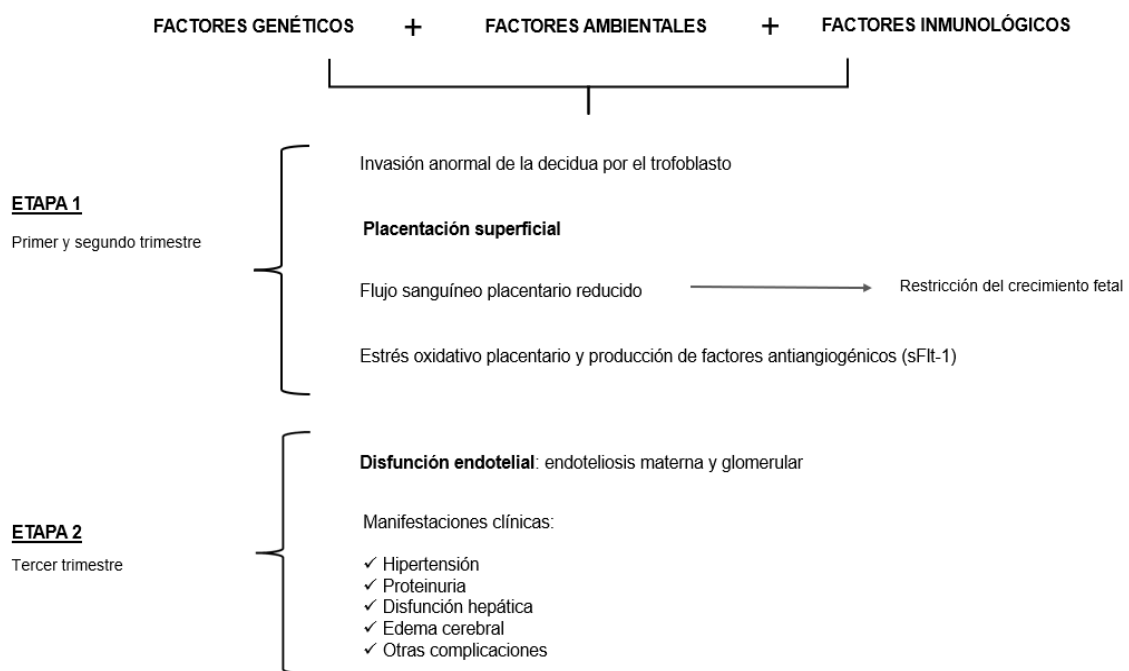


Figura 6. Modelo en dos etapas de la preeclampsia. Modificado de Rana y cols⁶⁰.

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.

1.5.5 Diferencias entre la fisiopatología de la preeclampsia precoz y tardía

La PE tardía difiere de la PE precoz tanto en sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes como en sus implicaciones clínicas. Aunque ambas formas de PE comparten características como la disfunción endotelial y la hipertensión, la PE tardía se asocia con patrones de isquemia uteroplacentaria y respuestas maternas que son menos severas¹²³. No obstante, no hay que olvidar que la PE tardía puede tener también consecuencias significativas para la madre y el feto. A continuación, se detallan las diferencias entre estos dos subtipos de PE en cuanto a la remodelación vascular, participación placentaria y fetal, disfunción endotelial materna y relevancia clínica¹²⁴.

- **Isquemia uteroplacentaria y remodelación vascular**

Un aspecto clave que diferencia la PE precoz de la tardía es la isquemia uteroplacentaria, la cual desempeña un papel crucial en la fisiopatología de la PE. Existe evidencia científica de que la isquemia uteroplacentaria tiene una implicación diferente en ambos subtipos de la enfermedad¹²⁴.

En la PE precoz, la insuficiencia placentaria es el fenómeno central. La remodelación inadecuada de las arterias espirales uterinas durante las primeras etapas del embarazo conduce a una perfusión placentaria inadecuada, lo que resulta en una hipoxia crónica y daño endotelial materno¹²⁵. Esto se traduce en un incremento en la liberación de factores antiangiogénicos (sFlt-1 y sEng) que, exacerbados por una respuesta inflamatoria sistémica, agravan las manifestaciones clínicas severas de la enfermedad. Este proceso puede comprometer significativamente el crecimiento fetal, así como aumentar la morbilidad y mortalidad perinatal.

A diferencia de lo que ocurre en la PE precoz, en la PE tardía la remodelación de las arterias espirales es en gran medida completa. No obstante, en algunos casos de PE tardía también se observa una remodelación inadecuada de las arterias espirales, pero este defecto es menos pronunciado que en el otro subtipo de PE. Por este motivo, la PE tardía está menos asociada con una insuficiencia placentaria grave y más con una respuesta exagerada a la demanda fisiológica del embarazo en un contexto de susceptibilidad materna preexistente, ya sea genética o metabólica. Factores como la obesidad, la diabetes mellitus, la hipertensión crónica y otros trastornos metabólicos preexistentes juegan un papel fundamental en la predisposición a desarrollarla.

Las demandas metabólicas del feto y la placenta aumentan significativamente en las últimas etapas del embarazo y, en algunos casos, el sistema vascular uteroplacentario no es capaz de adaptarse adecuadamente a estas demandas. Aunque las arterias espirales han sido transformadas en vasos de baja resistencia y alto flujo, factores como el envejecimiento placentario, microtrombosis y un flujo sanguíneo subóptimo pueden llevar a una isquemia relativa. Esta isquemia, aunque menos severa que en la PE precoz¹²³, es suficiente para desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y la liberación de factores antiangiogénicos a la circulación materna¹²⁴.

- **Rol del feto y la placenta**

En la PE precoz, el desarrollo placentario defectuoso es un factor central. La placenta en estos casos presenta alteraciones estructurales graves, como una invasión trofoblástica insuficiente y un aumento de la resistencia vascular, lo que resulta en un ambiente intrauterino altamente hostil para el feto. De ahí la asociación tan frecuente con restricción del crecimiento fetal¹²⁶ y, en líneas generales, un pronóstico fetal adverso.

La placenta en la PE de inicio tardío se caracteriza por un desarrollo relativamente normal en términos estructurales, pero presenta signos de envejecimiento prematuro y una menor capacidad para adaptarse a las demandas crecientes del embarazo avanzado. En la PE tardía, el estrés oxidativo y la hipoxia placentaria siguen siendo relevantes¹²⁴.

En la PE tardía, el crecimiento del feto generalmente suele verse menos afectado en comparación con la PE precoz¹²³. En casos severos, el feto, al encontrarse en un ambiente intrauterino que se vuelve progresivamente menos favorable debido a la isquemia relativa y al estrés oxidativo, puede experimentar un crecimiento intrauterino restringido. No obstante, en la mayoría de los casos de PE tardía, el crecimiento fetal suele ser más cercano a la normalidad y por ello las complicaciones perinatales son menos frecuentes. Esto sugiere que la capacidad compensatoria de la placenta, aunque limitada, es suficiente para evitar una restricción del crecimiento severa¹²⁴.

- **Disfunción endotelial materna**

La disfunción endotelial sistémica es una característica común tanto en la PE precoz como en la tardía, pero la severidad y el origen de esta disfunción difieren.

En la PE precoz, la disfunción endotelial es profunda y está impulsada por niveles elevados de factores antiangiogénicos debido a la hipoxia placentaria severa. Esta disfunción es responsable de las manifestaciones clínicas más graves y del alto riesgo de complicaciones maternas, como eclampsia, síndrome de HELLP y daño multiorgánico.

En la PE tardía, aunque la disfunción endotelial sigue siendo un elemento central, es menos severa y se desarrolla en un contexto de isquemia placentaria moderada. Los niveles de factores antiangiogénicos son generalmente más bajos que en la PE precoz, lo que explica por qué los síntomas, aunque presentes, son menos intensos. No obstante, su presencia es suficiente para provocar las manifestaciones clínicas de la enfermedad¹²⁴.

- **Implicaciones clínicas y pronóstico**

Las diferencias en la fisiopatología de la PE precoz y tardía se reflejan en su manejo y sus consecuencias clínicas¹²⁷.

La PE precoz, debido a la grave disfunción placentaria y endotelial, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales, incluyendo la necesidad de partos prematuros y una alta

mortalidad perinatal. Dada la gravedad de la afección, su manejo tiende a ser más agresivo, lo que a menudo implica la hospitalización temprana de la madre y, en muchos casos, la consideración de interrumpir el embarazo para proteger la vida tanto de la madre como del feto³⁴.

En cambio, en la PE tardía, las manifestaciones clínicas son a menudo menos severas que en la forma temprana, y el pronóstico perinatal tiende a ser más favorable debido a que el feto está más cerca de la madurez completa en el momento que se presenta la enfermedad. No obstante, las complicaciones maternas, como la eclampsia, el edema pulmonar y la insuficiencia renal, siguen siendo riesgos significativos, especialmente si la PE no se maneja adecuadamente. El riesgo de complicaciones fetales, aunque reducido, sigue presente, particularmente en términos de prematuridad iatrogénica y sus secuelas asociadas. La PE tardía, aunque también puede requerir una finalización anticipada del embarazo, generalmente permite un manejo más conservador con el objetivo de prolongar el embarazo hasta que la maduración fetal sea óptima para reducir las complicaciones neonatales¹²⁸.

En resumen, la PE tardía parece estar más relacionada con la incapacidad del sistema cardiovascular materno para adaptarse a los cambios hemodinámicos del embarazo avanzado. Aunque la PE precoz y tardía comparten algunas características fisiopatológicas, sus diferencias en la remodelación vascular, la participación placentaria y fetal, la severidad de la disfunción endotelial materna y sus consecuencias clínicas hacen que cada subtipo de PE requiera un enfoque clínico distinto para lograr un manejo adecuado que minimice los riesgos maternos y fetales.

En la siguiente figura (**Figura 7**) se muestra un resumen de los aspectos fisiopatológicos desarrollados anteriormente en los que difieren los dos subtipos de PE.

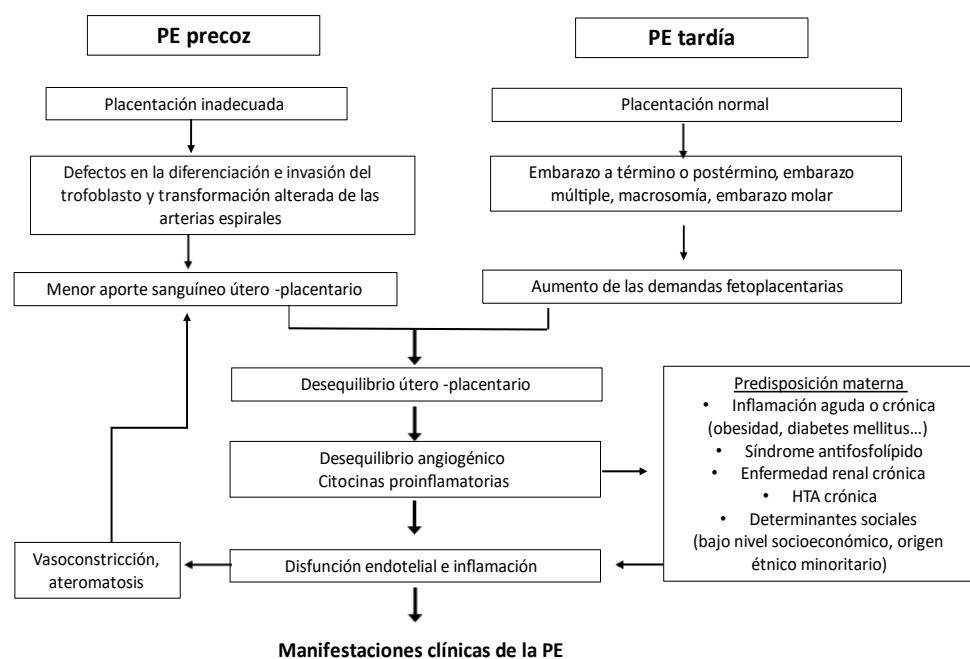


Figura 7. Fisiopatología de la preeclampsia. Adaptado de Magee et al. 2022⁴.

1.6 Predictores de preeclampsia

La PE se considera un síndrome con diversas presentaciones, cuya compleja fisiopatología y etiología no hace posible su predicción con un solo biomarcador. Dada la limitación para predecir la PE tardía únicamente por antecedentes obstétricos previos y factores de riesgo maternos, muchas investigaciones se han centrado en la identificación de nuevos biomarcadores biofísicos y bioquímicos para predecir la PE de aparición tardía y a término¹²⁹.

Un biomarcador es un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas biológicas a una exposición o intervención que puede usarse para predecir, diagnosticar y monitorizar enfermedades. Se considera un biomarcador potencial aquel que ha demostrado su reproducibilidad, validez y utilidad en la práctica clínica^{130,131}.

1.6.1 Factores de riesgo maternos

Consideramos factores de riesgo de PE maternos o "*a priori*" los que pueden ser obtenidos mediante la historia clínica materna. Hay varios factores de riesgo maternos (demográficos, epidemiológicos, antecedentes personales y familiares) que, solos o en combinación, podrían identificar a las mujeres embarazadas que tienen "alto riesgo" de desarrollar PE.

La identificación de dichos factores al comienzo del embarazo es un paso fundamental para establecer el tipo de control que se debe llevar a cabo con cada gestante, y así orientar los recursos a esas pacientes y no a las de bajo riesgo¹³². Los factores de riesgo para desarrollar PE que se han identificado se resumen en la **Tabla 4**¹³³.

Muchos de los factores de riesgo de PE se comprenden en un contexto de mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y por tanto son modificables. Sin embargo, el método de cribado basado únicamente en factores maternos resulta poco eficiente; sabemos que muchas mujeres con riesgo elevado de PE no desarrollarán la enfermedad, mientras que otras consideradas *a priori* de bajo riesgo al inicio del embarazo, desarrollarán la enfermedad. Hay muchos factores de riesgo maternos asociados con la PE; sin embargo, individualmente, ninguno de ellos tiene un gran poder para predecir el riesgo de PE e, incluso en combinación, su poder predictivo es bajo¹³⁴.

Tabla 4. Factores de riesgo maternos de PE.

Factor de riesgo	Riesgo Relativo (RR) (IC 95%)
Síndrome antifosfolípido	9,72 (4,34-21,75)
Historia previa de preeclampsia	7,19 (5,85-8,83)
Diabetes insulino dependiente	3,56 (2,54-4,99)
Gestación múltiple	2,93 (2,04-4,21)
Nuliparidad	2,91 (1,28-6,61)
Historia familiar de preeclampsia	2,90 (1,70-4,93)
Obesidad	2,47 (1,66-3,67)
Edad mayor de 40 años	1,96 (1,34-2,87)
HTA preexistente	1,38 (1,01-1,87)

HTA: hipertensión arterial e IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

Aunque algunos factores maternos de riesgo son comunes tanto a la enfermedad de aparición temprana como a la tardía, algunos tienen asociaciones cuantitativamente diferentes con los dos subtipos de PE (precoz y tardía)⁴⁰. Los factores como etnia, nuliparidad, hipertensión crónica y diabetes varían según el subtipo de PE, lo que destaca la heterogeneidad de esta patología.

A continuación, se desarrollan de manera más detallada los distintos factores de riesgo maternos de PE.

- **Edad**

La edad materna extrema (< 20 o > 40 años) es un factor de riesgo de PE. La relación entre el riesgo de PE y la edad materna sigue un patrón en forma de J, donde se observa un mayor riesgo tanto en adolescentes como en mujeres mayores de 35 años.

La edad materna avanzada, definida como una edad mayor o igual a 35 años en el momento del parto, se asocia con un riesgo de 1,2 a 3 veces mayor de desarrollar PE. La probabilidad aumenta aún más rápidamente cuando la edad materna supera los 40 años¹³⁵. Asimismo, la edad materna avanzada suele ir asociada a otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar PE. Estos incluyen trastornos médicos preexistentes, embarazos múltiples y el uso de técnicas de reproducción asistida.

Por otro lado, las mujeres menores de 20 años pueden tener un riesgo incrementado debido a una combinación de factores obstétricos, inmunológicos y socioeconómicos. Entre los factores obstétricos,

uno de los más relevantes es la primiparidad. Además, el sistema inmunológico de las mujeres jóvenes puede no estar completamente adaptado a los cambios fisiológicos del embarazo, lo que podría contribuir a la aparición de esta condición. En términos socioeconómicos, estas mujeres tienen dificultades para acceder a una atención prenatal adecuada, lo que incrementa el riesgo de complicaciones como la PE¹³⁴. La edad materna joven se ha asociado principalmente con mayor riesgo de PE tardía⁴⁰.

- **Raza/etnia**

Existe una amplia evidencia en la literatura que demuestra la asociación entre la raza y el origen étnico y la PE. Grandes estudios poblacionales sugieren que el riesgo de desarrollar PE en mujeres de raza negra en cualquier momento de la gestación es el doble que el de las mujeres de raza blanca. Este riesgo también se ve aumentado en mujeres originarias del sur de Asia¹³⁶.

- **Historia previa de preeclampsia**

Las mujeres con antecedentes de PE en un embarazo anterior tienen un mayor riesgo de desarrollar PE en el embarazo actual, comparado con aquellas que no hayan tenido PE en el embarazo previo (RR 7,19; IC 95% 5,85-8,83). Esta asociación es más fuerte para la PE precoz y severa¹³⁴. Las mujeres que han tenido una PE previa, en un posterior embarazo, tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad y de que ésta debute a una edad gestacional más tardía. Un metaanálisis en el que se incluyeron datos de 94 estudios reportó un riesgo de recurrencia del 13,8%, que estaba inversamente relacionado con la edad gestacional al parto en el embarazo previo con PE^{137,138}.

- **Historia familiar de preeclampsia**

La PE es un trastorno complejo que puede ser heredado en un patrón familiar. Se ha demostrado que la PE es más frecuente en las hijas de mujeres que presentaron dicho diagnóstico previamente. Se ha informado que, para aquellas mujeres con antecedentes de PE, el riesgo de desarrollar la enfermedad es más alto en hermanas, hijas y nietas en comparación con nueras. Este riesgo puede ser aún mayor si la PE en la familia fue grave o recurrente. Una revisión reciente sugiere que aquellas mujeres con antecedentes familiares de PE poseen un mayor riesgo para desarrollar esta enfermedad (RR 2,90; IC 95% 1,70-4,93)¹³³. Es importante tener en cuenta que la historia familiar de PE no asegura que una mujer vaya a padecer la enfermedad durante su embarazo, pero sí aumenta la probabilidad. Esta asociación, como en otros factores de riesgo, es más alta para PE de inicio temprano.

- **Enfermedad sistémica materna**

La presencia de condiciones médicas preexistentes puede incrementar la probabilidad de desarrollar enfermedad hipertensiva durante el embarazo, incluida la PE. Entre las enfermedades maternas que pueden aumentar el riesgo de presentar PE durante la gestación se encuentran: la diabetes pregestacional, la hipertensión crónica, la enfermedad renal crónica, el LES y el síndrome

antifosfolípido (SAF). Estas condiciones pueden incrementar el riesgo de PE debido a diversos factores, como son la inflamación crónica, la disfunción endotelial, los cambios en la hemodinámica y el estrés oxidativo, entre otros.

La diabetes pregestacional, ya sea de tipo 1 o tipo 2, se asocia con un riesgo de desarrollar PE de dos a cuatro veces mayor¹³⁹. Esta patología se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar PE tardía. Además, la diabetes pregestacional puede ser un contribuyente significativo a la aparición de PE en el posparto inmediato¹⁴⁰.

Las mujeres con HTAc son más propensas a desarrollar PE, en comparación con mujeres sin esta patología. Hay que destacar que la hipertensión crónica se ha asociado más fuertemente con el inicio temprano de la enfermedad⁴⁸. En un estudio, Lecarpentier y colaboradores, informaron que el 23% de las gestantes con hipertensión crónica esencial tratada antes de la gestación desarrollaron PE, y que la TAM mayor o igual a 95 mmHg medida durante la primera mitad del embarazo fue un buen predictor de dicho riesgo¹⁴¹. Una revisión sistemática reciente de Bramham y colaboradores informó que el riesgo relativo de PE en mujeres con HTAc fue casi ocho veces mayor que en la población general de embarazadas, y todos los resultados adversos neonatales (parto prematuro, bajo peso al nacer y muerte perinatal) tuvieron el doble de probabilidades de ocurrir en comparación con la población general¹⁴². Se ha visto que el tratamiento de la hipertensión crónica, incluso leve, con medicación antihipertensiva antes o al inicio del embarazo reduce el riesgo de desarrollar PE en un 18% (RR ajustado 0,82; IC 95% 0,74-0,92)¹³⁴.

Las mujeres con enfermedad renal crónica tienen más probabilidades de desarrollar PE de aparición tardía en lugar de temprana. Se ha observado que enfermedades como la glomerulonefritis, la enfermedad renal diabética y la enfermedad renal poliquística están comúnmente relacionadas con un aumento del riesgo de PE^{143,144}. La gravedad de la enfermedad renal y el grado de proteinuria son factores predictores importantes del riesgo de desarrollar PE, incluso en ausencia de otras patologías asociadas, incluida la hipertensión crónica. Por otra parte, las mujeres que han sufrido una PE tienen una probabilidad tres veces mayor de presentar enfermedad renal crónica en comparación con la población general¹⁴⁵.

El riesgo de PE también aumenta en el LES y el SAF, especialmente en los estados de enfermedad activa, como indican la presencia de nefritis lúpica en el LES (Odds Ratio (OR) 2,84; IC 95% 1,87-4,30) o de anticoagulante lúpico (OR 2,45; IC 95% 1,18-4,64) o anticuerpos anticardiolipina (OR 1,52; IC 95% 1,05-2,20) en el SAF. Se ha observado que un tratamiento adecuado y la concepción en ausencia de enfermedad activa se asocian con una reducción en el riesgo de PE¹³⁴.

- **Índice de masa corporal y estatura**

Un gran estudio poblacional informó que ser de baja estatura (menor de 164 cm) predispone a un mayor riesgo de PE severa. Por otra parte, un IMC mayor de 30 kg/m² antes del embarazo confiere un aumento de dos a cuatro veces en el riesgo de PE, y existe una mayor prevalencia de PE de aparición tardía entre mujeres con sobrepeso y obesidad¹³⁴. Un metaanálisis reciente concluyó que el sobrepeso/obesidad, así como la adiposidad materna se asocian con un aumento del riesgo de PE¹⁴⁶. El aumento del IMC se asocia con un riesgo atribuible del 64%¹⁰⁴. Se ha demostrado que el riesgo de PE grave aumenta en mujeres con un IMC alto antes del embarazo. No obstante, pocos autores han investigado por separado los efectos del IMC materno sobre los riesgos de PE temprana y tardía. Los resultados de estos estudios muestran resultados divergentes, y algunos muestran que la obesidad y el sobrepeso son factores de riesgo de PE tardía, pero no temprana. Estos hallazgos se corresponden bien con la hipótesis de los dos subtipos de PE, la enfermedad de aparición temprana con un origen predominantemente placentario y genético, y la enfermedad de aparición tardía con un origen metabólico más fuerte¹⁴⁷.

- **Gestación múltiple**

Las gestaciones múltiples son un factor de riesgo para el desarrollo de PE. Este riesgo aumentado se atribuye en gran parte al aumento de la masa placentaria que ocurre en estos embarazos, lo que conlleva mayores niveles circulantes de sFlt-1. La gestación gemelar aumenta más el riesgo de PE de inicio precoz que de PE tardía^{120,146}.

- **Número de gestaciones**

Un gran estudio poblacional informó que las mujeres nulíparas tienen un riesgo más elevado de desarrollar preeclampsia en comparación con aquellas que han tenido embarazos previos y han dado a luz. La primiparidad se asocia con un aumento tres veces mayor en la probabilidad de desarrollar PE⁹⁸.

Una de las hipótesis principales plantea que la PE podría estar relacionada con una respuesta inmunitaria materna frente a los antígenos paternos expresados en la placenta, lo que podría llevar a una invasión trofoblástica defectuosa y la subsiguiente disfunción placentaria. Se ha propuesto que este proceso inmunológico podría ser más probable en el primer embarazo, y que el riesgo disminuye en embarazos posteriores debido a un proceso de "desensibilización" inmunitaria frente a los antígenos paternos tras una exposición repetida. No obstante, este efecto protector se pierde cuando la pareja de concepción es diferente, ya que implicaría la exposición a nuevos antígenos paternos¹³⁴. Además, el menor riesgo en mujeres multíparas se ha relacionado con una invasión trofoblástica más suave después de la modificación de las arterias espirales maternas durante el primer embarazo¹⁴⁸.

Por otro lado, se ha defendido que el riesgo de PE en mujeres nulíparas puede deberse a un estado antiangiogénico, caracterizado por niveles circulantes de sFlt-1 y relaciones del cociente sFlt-1/PlGF más altos que los de embarazos de múltiparas, sugiriendo una asociación entre el desequilibrio angiogénico y la condición nulípara¹⁴⁹.

Un estudio de cohortes reciente informó que la nuliparidad aumenta significativamente el riesgo de PE de inicio tardío cuando se compara con la enfermedad de inicio temprano⁴⁰.

- **Intervalo intergenésico**

Tanto los intervalos entre embarazos cortos (< 2 años) como largos (> 5 años) se asocian con un mayor riesgo de PE. Los motivos de asociación entre un intervalo corto entre embarazos y PE no están claros. Se han realizado numerosos estudios donde se ha evaluado el riesgo de desarrollar PE de las embarazadas dependiendo de su periodo intergenésico. Por ejemplo, según un estudio de casos y controles las mujeres que tuvieron un periodo intergenésico inadecuado (corto: ≤ 24 meses o prolongado: ≥ 49 meses) fueron 4,26 veces más propensas a desarrollar PE durante el embarazo¹⁵⁰. En otro estudio, Plasencia informó que la frecuencia de PE en mujeres con un intervalo intergenésico prolongado (≥ 48 meses) fue del 24%, mientras que en aquellas con un intervalo intergenésico no prolongado (< 48 meses) fue del 9%. La media del intervalo intergenésico en gestantes con PE fue de 68,8 meses y la media en gestantes sin PE fue de 54,4 meses¹⁴⁶. Los estudios epidemiológicos han demostrado un mayor riesgo de PE cuando el intervalo entre embarazos se extiende, llegando a equipararse al riesgo observado en mujeres nulíparas, especialmente cuando este intervalo es igual o superior a los 10 años, ya que se pierde la tolerancia inmunológica generada con el primer embarazo¹⁵¹.

- **Técnicas de reproducción asistida**

Varios estudios han informado que el uso de técnicas de reproducción asistida duplica el riesgo de PE¹⁵². Los altos niveles de estrógenos durante la implantación pueden provocar una placentación alterada y una circulación uteroplacentaria reducida, así como una disminución del número de arterias espirales uterinas con invasión vascular¹⁵³.

Las mujeres inseminadas con semen de donante tienen un mayor riesgo de desarrollar PE, también aquellas que se han sometido a FIV con óvulos de donante parecen tener un riesgo significativamente mayor que aquellas que se han sometido a FIV con óvulos propios. Este aumento en el riesgo se debe principalmente a la naturaleza alogénica del feto, lo que implica que el sistema inmunológico materno debe adaptarse para tolerar el tejido genéticamente diferente de éste. Sin embargo, en muchos de estos embarazos, se observa una adaptación inmunológica inadecuada y como consecuencia una remodelación deficiente de las arterias espirales uterinas¹⁵⁴.

Este riesgo de PE es aún mayor en los ciclos de transferencia de embriones congelados y descongelados en comparación con los ciclos en los que los embriones se transfieren en fresco. Este incremento en el riesgo podría atribuirse a una salud vascular deteriorada y una adaptación materna al embarazo comprometida en mujeres que carecen de cuerpo lúteo en el momento de la concepción. Frecuentemente, las mujeres que se someten a transferencias de embriones congelados y descongelados reciben tratamientos hormonales que suprimen el eje pituitario-ovárico, lo que conlleva a la ausencia de cuerpos lúteos. Además, las variaciones en la preparación hormonal del endometrio antes de un ciclo de congelación y descongelación pueden afectar adversamente a la adaptación materna al embarazo, lo que incluye la formación de la decidua anormal¹⁵⁵.

Por último, el uso de las TRA aumenta también la incidencia de PE debido a que se asocia con una mayor prevalencia de gestación múltiple y con una edad materna más alta en su primer embarazo. Como hemos comentado previamente, los embarazos múltiples también se asocian con una tasa significativamente mayor de PE que los embarazos únicos y esta tasa aumenta conforme aumenta el número de fetos presentes. Por tanto, la tendencia actual es la transferencia de un solo embrión, la cual se asocia con una reducción en el riesgo de embarazos múltiples, y, a su vez, con una reducción del riesgo de PE⁹⁸.

- **Tabaquismo**

El tabaquismo ha sido tradicionalmente considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante el embarazo, incluida la PE. Sin embargo, hay estudios que sugieren que el tabaco puede tener un efecto protector para la PE. Algunos estudios han señalado un efecto protector del tabaquismo en el riesgo de PE, tanto estudios de cohortes (RR 0,68; IC 95% 0,67-0,69) como estudios de casos y controles (OR 0,68; IC 95% 0,57-0,81)¹⁵⁶. Esta desconcertante asociación se ha informado para la HTA gestacional (OR 0,74; IC 95% 0,69-0,79) y para la PE (OR 0,65; IC 95% 0,58-0,73)¹⁵⁷, tanto pretérmino como o a término; y tanto si se fuma antes¹⁵⁸ como si se fuma durante el embarazo¹⁵⁹. Se ha propuesto que los productos de la combustión del tabaco como el monóxido de carbono son responsables del efecto protector¹⁵⁹. El monóxido de carbono imita el óxido nítrico (NO) y, por lo tanto, podría replicar sus efectos, inhibiendo la apoptosis placentaria, la necrosis y la producción de factores antiangiogénicos como el sFlt-1¹⁶⁰.

Por el contrario, otros estudios han demostrado que fumar durante la gestación aumenta el riesgo de PE, tanto en el primer trimestre del embarazo (OR 2,60; IC 95% 0,74-9,16) como las mujeres que fumaron sin cambios hasta el final del embarazo (OR 1,46; IC 95% 0,19-11,37)¹⁶¹. Esta discrepancia entre los resultados de los estudios ha generado debates sobre la verdadera relación entre el tabaquismo y la PE, ya que este efecto protector del tabaco sobre el riesgo de PE contrasta con su efecto nocivo sobre la hipertensión grave y las ECV en la población^{162,163}. La PE y la hipertensión crónica

comparten perfiles de factores de riesgo similares, excepto el tabaquismo. Por estas razones, esta asociación sigue siendo motivo de debate.

En investigaciones previas, se han informado asociaciones inesperadas entre el tabaquismo y los resultados de salud en el campo de la epidemiología perinatal^{164,165}. Por ejemplo, fumar es un factor de riesgo para bajo peso al nacer y mortalidad. Sin embargo, entre los nacidos con bajo peso de madres fumadoras, el tabaquismo parece funcionar como un factor protector de la mortalidad. Estas aparentes paradojas se han explicado por el sesgo de selección¹⁶⁶. En este contexto, la asociación entre tabaquismo y PE continúa siendo objeto de debate. Recientemente, algunos artículos han reevaluado el efecto protector del tabaco en la PE, considerando posibles fuentes de sesgo de selección^{167,168}.

En conclusión, el efecto biológico protector informado del tabaquismo sobre la PE podría ser cuestionado debido a los diferentes sesgos de selección, las pérdidas tempranas, la definición y la clasificación errónea de la PE, el ajuste inadecuado y la falta de control de los factores de confusión en los estudios previos¹⁶⁹.

1.6.2 Marcadores biofísicos

- **Tensión arterial media**

La tensión arterial media (TAM) es el promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco completo, es decir, durante la fase de contracción (sístole) y relajación (diástole) del corazón. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$TAM = TAD + (TAS - TAD) / 3$$

TAM: tensión arterial media, TAD: tensión arterial diastólica, TAS: tensión arterial sistólica

La tensión arterial media se eleva significativamente desde el final del primer trimestre en pacientes que posteriormente desarrollan PE, por eso se ha incorporado en los algoritmos predictivos, con el fin de aumentar la tasa de predicción. El aumento de TAM en pacientes que después desarrollan PE probablemente refleja una menor elasticidad arterial y una mayor vasoconstricción periférica¹⁷⁰.

La TAM es un marcador biofísico útil en la detección de la PE. Sin embargo, esta variable depende de varios factores y para su uso eficaz en la evaluación y detección del riesgo, estas covariables deben tenerse en cuenta. Esto se puede lograr estandarizando los valores de la TAM en múltiplos de la mediana (MoM). La TAM aumenta con el peso materno, la edad y el intervalo entre embarazos, y disminuye con la altura; es mayor en mujeres con antecedentes personales o familiares de PE y en aquellas con hipertensión crónica o diabetes mellitus y es menor en mujeres con hijos sin PE previa, en fumadoras y en mujeres de origen racial afrocaribeño. Los efectos del peso y la altura maternos, los antecedentes familiares de PE, la PE en el embarazo anterior, los antecedentes de hipertensión crónica

y diabetes mellitus sobre la TAM son similares en los tres trimestres. El peso de la raza afrocaribeña sobre la TAM aumenta con el aumento de la edad gestacional¹⁷⁰.

La edad materna contribuye sustancialmente al aumento de la TAM en el primer trimestre, pero no en el segundo y tercer trimestre. Por lo que el uso eficaz de la TAM en la evaluación y detección de riesgos requiere que se tengan en cuenta las variables de las características maternas y el historial médico que afectan esta medición en el embarazo normal¹⁷⁰.

La recomendación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es que la TAM debe medirse mediante dispositivos automatizados o semiautomáticos validados, calibrados y homologados y que periódicamente se compruebe que funcionen correctamente²⁴.

- **Estudio Doppler de las arterias uterinas**

El examen de ultrasonido Doppler de las arterias uterinas es una técnica no invasiva útil para evaluar indirectamente la circulación uteroplacentaria desde las primeras etapas de la gestación, y se considera una herramienta adecuada para predecir el desarrollo de PE, restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta y muerte fetal¹⁷¹.

A través de las arterias uterinas circula todo el flujo uteroplacentario, por lo que las resistencias en estos puntos reflejan fielmente los cambios ocurridos en el árbol vascular distal. Por tanto, se considera que las AUt ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina.

La medida más utilizada para evaluar el flujo en las arterias uterinas es el índice de pulsatilidad promedio entre ambas arterias uterinas (IPAUt). El índice de pulsatilidad (IP) es la diferencia entre el pico de velocidad sistólica y la velocidad diastólica tardía, dividida entre la velocidad media de flujo. Actualmente, se utiliza el IP promedio entre ambas arterias uterinas, siendo el valor del p95, para una determinada edad gestacional, el punto de corte para definir la anormalidad¹⁷², es decir, se considera un IPAUt promedio alterado cuando el valor obtenido supera el p95 para una determinada edad gestacional. Se recomienda utilizar tablas estandarizadas de valores normales de IP, disponibles en calculadoras gestacionales accesibles en línea, ya que estos valores pueden variar significativamente según la edad gestacional y la población estudiada (**Figura 8**)¹⁷¹.

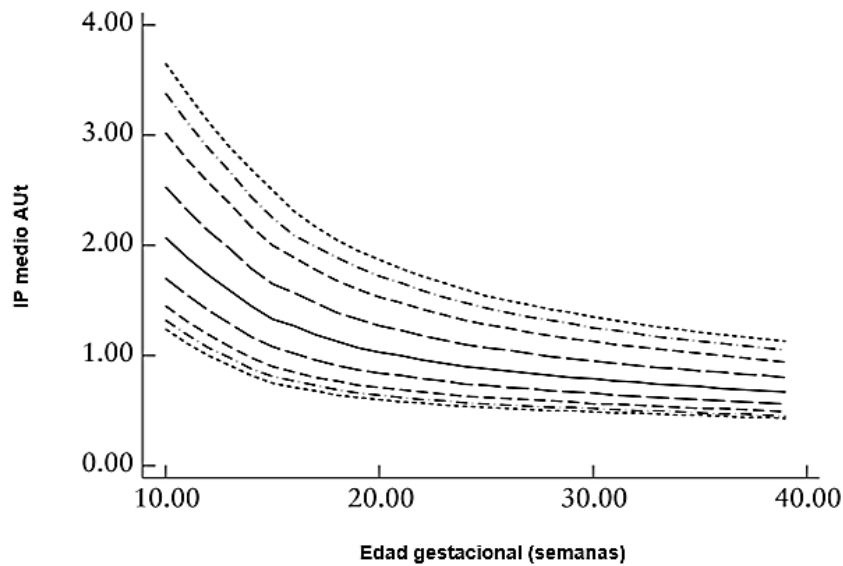


Figura 8. Curvas de percentiles ajustadas para el índice medio de pulsatilidad de la arteria uterina (IP medio AUt) según la edad gestacional (EG) de 10 + 0 a 39 + 0 semanas de gestación, en embarazos únicos sanos de bajo riesgo. La EG se calculó en semanas exactas como: EG (días)/7. El eje y muestra la media de IPAUt izquierda y derecha. Los siguientes percentiles ajustados según EG se presentan de abajo hacia arriba: 3, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 y 97. La línea continua representa el percentil 50¹⁷³.

En un embarazo normal, el estudio Doppler de las AUt pone de manifiesto que las resistencias al flujo en dichas arterias disminuyen gradualmente al aumentar la edad gestacional, como consecuencia de la disminución de la resistencia vascular por el proceso de placentación fisiológico¹⁷⁴. Las resistencias de las AUt sufren un descenso progresivo a lo largo del embarazo. Esta disminución es pronunciada hasta la semana 18, moderada entre las semanas 18 y 28, y leve entre las semanas 28 y 34. Entre las semanas 34 y 41 los valores permanecen estables¹⁷¹.

En pacientes con PE, la resistencia en estas arterias permanece elevada debido a la ausencia de transformación en las arterias espirales, a diferencia de lo que sucede en un embarazo normal. Se ha observado que en embarazos que desarrollan PE, el valor del IP medio de las arterias uterinas es más elevado que en el grupo de gestantes sin PE, a pesar de que también desciende progresivamente conforme aumenta la edad gestacional¹⁷⁵. Este incremento del IPAUt está presente semanas e incluso meses antes de que la enfermedad se desarrolle^{176,177}, por lo que su medición se utiliza para mejorar la detección de las gestantes con mayor riesgo de desarrollar PE. Sin embargo, esta prueba presenta dos inconvenientes: por un lado, su bajo valor predictivo positivo (VPP) (10-30%)¹⁷⁸, de modo que solamente 1 de cada 7-9 embarazadas con aumento de resistencia en las arterias uterinas acabará padeciendo PE, y por otro, su baja tasa de detección (TD) para la PE tardía y a término.

El estudio ecográfico Doppler puede realizarse vía abdominal o transvaginal. Sin embargo, el abordaje abdominal se prefiere por ser menos invasivo y tener una buena reproducibilidad inter-observador¹⁷⁹.

No obstante, es importante tener en cuenta que según el algoritmo que se utilice para el cálculo de riesgo de PE tardía y/o a término la vía de adquisición de esta medida puede ser diferente por lo que habrá que ajustarse a la técnica requerida por cada algoritmo. Hay algoritmos en cuyo diseño el IP de las arterias uterinas es adquirido por vía transvaginal y otros, como es el caso del algoritmo de la Fetal Medicine Foundation (FMF), en los que el IPAUt debe ser adquirido por vía transabdominal.

1.6.3 Marcadores bioquímicos

- **PAPP-A**

La proteína plasmática asociada al embarazo, o PAPP-A en sus siglas en inglés, es un marcador relacionado con la hipótesis de isquemia e hipoxia placentaria o trofoblástica. La PAPP-A es sintetizada por la placenta y tiene propiedades proangiogénicas.

Durante un embarazo normal, la concentración de PAPP-A aumenta continuamente desde la semana 7 hasta el parto. Después del parto la concentración disminuye rápidamente, con una semivida de 3-4 días. En los embarazos que desarrollan PE, los niveles de PAPP-A en suero materno son más bajos durante el primer trimestre en comparación con las mujeres que no desarrollan la enfermedad. Sin embargo, en el segundo trimestre, estos niveles no muestran diferencias significativas entre ambos grupos, y hacia el inicio del tercer trimestre, los niveles de PAPP-A tienden a aumentar en los embarazos con PE¹⁸⁰.

Numerosos estudios han evaluado la utilidad de los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre como predictores de la PE ya que en fetos euploides, niveles disminuidos de PAPP-A en primer trimestre se han relacionado con riesgo alto de desarrollar PE. No hay que olvidar que dichos niveles, junto con la subunidad β de la hormona gonadotropina coriónica humana, ya se utilizan de manera rutinaria para el cribado de aneuploidías¹⁸¹. Sin embargo, la determinación de los niveles de PAPP-A de manera aislada no parece ser un buen método de cribado, ya que por sí sola tiene una capacidad de detección baja, de aproximadamente un 20%, pero, cuando se combina con factores maternos, marcadores biofísicos (IPAUt y TAM) y otros marcadores bioquímicos (PIGF), se alcanza un buen rendimiento como prueba de cribado, logrando una tasa de detección del 96,3% para un 10% de falsos positivos (FP) para detectar casos de PE que requieran parto antes de las 34 semanas, de 76,6% en los casos de PE que requiera parto antes de las 37 semanas y del 53,6% en mujeres con PE que no precisen parto hasta la semana 42¹⁸².

Realmente la PAPP-A contribuye poco a aumentar el rendimiento del cribado combinado, ya que con la combinación de factores maternos con TAM, IPAUt y PIGF se logran tasas de detección similares tanto para la PE pretérmino como a término a las obtenidas cuando se incluye la PAPP-A en el cribado (FM, TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A)¹⁷.

- **PIGF**

El PIGF es un factor de crecimiento perteneciente a la familia del VEGF. Se expresa predominantemente en la placenta en todas las etapas de la gestación y también, a niveles bajos, en otros tejidos como corazón, pulmones, tiroides, hígado, músculo y hueso¹⁸³.

El PIGF circulante está notablemente elevado en un embarazo normal, donde promueve el desarrollo y la maduración del sistema vascular placentario (angiogénesis), por lo que se define como un factor proangiogénico¹⁸³. Sus concentraciones dependen de la edad gestacional (**Figura 9**). En embarazos normales, sus concentraciones son bajas en el primer trimestre pero van aumentando de manera gradual a partir de las semanas 11-12 del embarazo hasta alcanzar un pico máximo entre las semanas 29 y 32 de gestación, momento a partir del cual vuelven a disminuir¹⁸⁴.

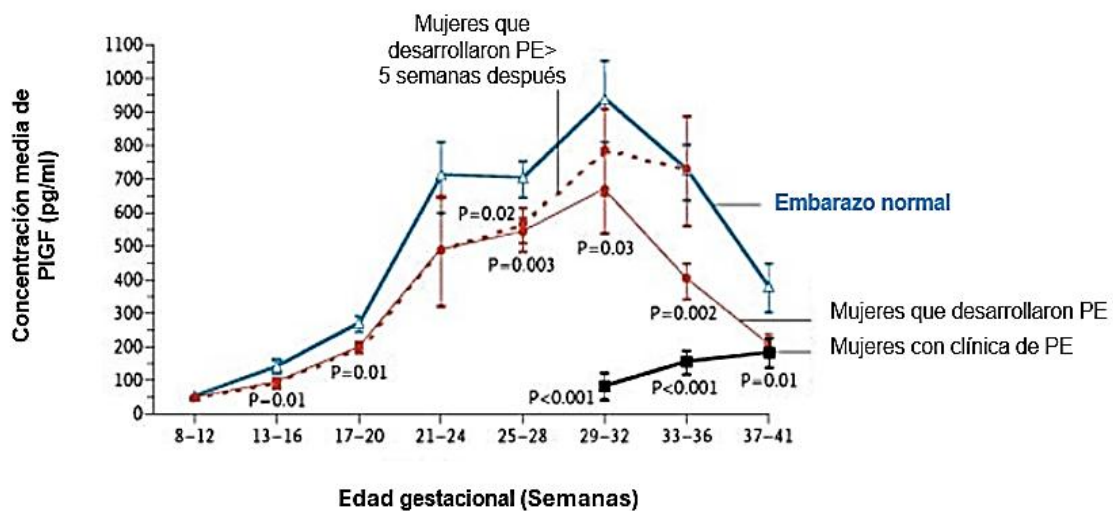


Figura 9. Concentraciones de PIGF a lo largo de la gestación¹⁸⁵.

En pacientes con PE, el nivel sérico de PIGF es significativamente más bajo que en mujeres sin PE y dicho valor se correlaciona negativamente con la gravedad de la enfermedad, es decir, cuanto más bajo es el valor más grave es la enfermedad. Además, mucho antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, los niveles de PIGF sérico están ya disminuidos. Esta disminución de PIGF probablemente se deba a que disminuye su producción y a la disminución del PIGF libre por su unión al sFlt-1, que está elevado en las mujeres que van a desarrollar una PE¹⁸⁵. Dado que se sostiene que la función del PIGF en la placenta es promover el desarrollo y la maduración del sistema vascular placentario, es por ello por lo que niveles bajos de PIGF se relacionan con desarrollos anormales de la placenta. La hipótesis de que el PIGF es un indicador de placentación anormal está respaldada por la observación de que las mujeres sin PE que dan a luz a bebés pequeños para la edad gestacional también tienen el PIGF bajo al principio del embarazo¹⁸⁶.

El PIGF ha sido investigado de forma extensa como marcador de cribado de PE. A pesar de la existencia de diferencias entre los embarazos sin y con PE, el PIGF por sí solo no tiene capacidad como biomarcador único para predecir la enfermedad, ya que tiene una sensibilidad del 32% para una tasa de falsos positivos del 5%¹⁸⁷. Por este motivo, se necesita una combinación de este marcador con datos de la historia clínica, hallazgos ecográficos y otros biomarcadores, para crear herramientas predictivas multifactoriales que permitan predecir con un mejor rendimiento la PE. Un ejemplo es el modelo eficaz para la predicción de PE en el primer trimestre desarrollado por Akolekar y colaboradores. Este algoritmo utiliza el teorema de Bayes y combina las características maternas con marcadores biofísicos y bioquímicos, consiguiendo detectar el 96% de los casos de PE que requieren parto antes de las 34 semanas y el 54% de todos los casos de PE, con una tasa fija de falsos positivos del 10%¹⁸².

- **sFlt-1**

El sFlt-1 es una proteína antiangiogénica que se produce en la placenta y se libera al torrente sanguíneo como consecuencia de la isquemia placentaria, provocando vasoconstricción materna, disfunción endotelial y elevación de la presión arterial. El sFlt-1 antagoniza al VEGF y al PIGF, uniéndose a ellos a nivel circulatorio, impidiendo la interacción de los mismos con sus receptores endógenos y, por tanto, evitando su función biológica que se traducirá en una reducción en la formación y el crecimiento de los vasos sanguíneos placentarios¹⁸⁸.

En embarazos normales, su concentración se mantiene estable durante los dos primeros trimestres del embarazo y aumenta gradualmente a partir de la semana 20 de gestación. En embarazos con PE, se eleva semanas antes de la aparición clínica de la enfermedad y los niveles parecen correlacionarse con la semana de gestación a la que aparecerá y con la severidad de la misma (**Figura 10**)¹¹³.

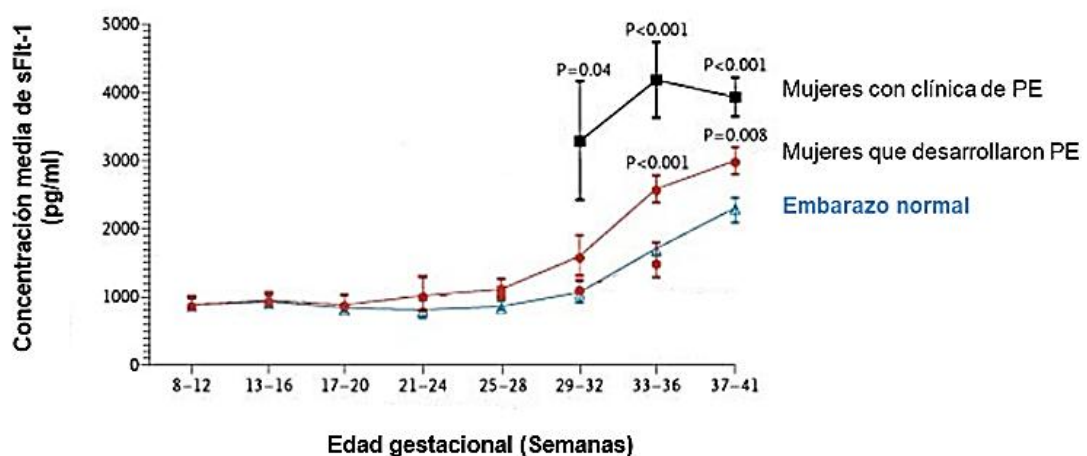


Figura 10. Concentraciones de tirosina quinasa 1 soluble similar a FMS (sFlt-1)¹⁸⁵.

Tal y como se observa en la **Figura 10**, el sFlt-1 no es un buen biomarcador predictor de PE en el primer trimestre, ya que los valores de este marcador en las primeras semanas de gestación no permiten discernir entre pacientes que desarrollarán PE y las que no. De hecho, varios estudios han informado de niveles muy similares de sFlt-1 en el primer trimestre, en los casos de PE y en los controles^{185,189,190}. En cambio, los niveles de dicho marcador en el segundo y tercer trimestre están más elevados en las gestantes que presentarán PE que en las que no¹⁸⁵.

Estudios recientes han valorado su inclusión en modelos predictivos en los tres trimestres de gestación, resultando útil la adición de este biomarcador en muchos casos dado que mejora sustancialmente la predicción de PE precoz y tardía^{191,175}.

En la PE tardía, los factores angiogénicos mejoran la TD en un 9% con la adición del PIGF sólo y en un 26% con la adición del PIGF y del sFlt-1, lo que permite TD totales de 52 y 71% respectivamente¹⁸². Por este motivo, estos biomarcadores bioquímicos se han incorporado en modelos predictivos de PE tardía, aumentando considerablemente la sensibilidad y especificidad del cribado de PE.

- **Ratio sFlt-1/PIGF**

El descubrimiento de los factores angiogénicos circulantes en la patogénesis de la PE ha sido un gran avance para la predicción, el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad. Debido a que la patogenia de la PE implica un desequilibrio de los factores angiogénicos, el cociente entre el sFlt-1 y el PIGF ha demostrado un mayor rendimiento diagnóstico que la determinación de ambos biomarcadores por separado. Ambas moléculas se producen mayormente en la placenta, y son biomarcadores no invasivos de la salud placentaria. Además, han demostrado una relación con el inicio y la gravedad de la PE. En las mujeres con sospecha de PE, el cociente sFlt-1/PIGF tiene un valor predictivo negativo (VPN) muy alto para descartar el desarrollo de la enfermedad en 7 días, y resultados maternos adversos, incluido parto por PE, en 14 días¹⁹².

El estudio PROGNOSIS fue un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional diseñado para validar una relación de sFlt-1/PIGF sérica, predictiva de la ausencia o presencia de PE a corto plazo en mujeres con embarazos únicos en quienes se sospechaba la enfermedad. Se validó el punto de corte del cociente sFlt-1/PIGF (con el uso de los inmunoensayos Elecsys sFlt-1 y PIGF), por debajo de 38 como un parámetro útil predictor a corto plazo de la ausencia de PE y de resultados perinatales adversos en mujeres con síntomas y signos clínicos sugestivos del trastorno. Se obtuvo un VPN en la cohorte de validación del 99,3% (IC 95% 97,9-99,9). Un valor del cociente por encima de 38, fue predictivo de la aparición de PE y/o resultados perinatales adversos, en las siguientes 4 semanas; con un VPP en la cohorte de validación del 47,5% (IC 95% 38,4-56,8)¹⁹³.

Estudios recientes han demostrado que el cociente sFlt-1/PIGF no solo es un biomarcador útil para el diagnóstico y monitorización de la PE tardía, sino que también juega un papel crucial en la predicción

de resultados perinatales adversos, ofreciendo una herramienta valiosa para optimizar el manejo clínico y mejorar los resultados maternos y neonatales¹⁹⁴.

1.7 Predicción de la preeclampsia

En España no existe una estrategia nacional para el cribado de PE. La SEGO considera que cada centro debe asumir un modelo de cribado adaptado a los medios disponibles y las circunstancias organizativas.

La PE precoz y la PE tardía requieren algoritmos predictivos diferentes, puesto que presentan diferencias en cuanto a su fisiopatología, tanto en el grado y tipo de enfermedad placentaria como en el peso específico de las patologías concomitantes maternas en la aparición de estas dos formas clínicas¹⁹¹.

1.7.1 Cribado de preeclampsia precoz

La mayoría de los esfuerzos se han centrado en la predicción de la PE precoz. Existen múltiples algoritmos para el cribado de PE precoz, como el modelo de la FMF que combina FM que, mediante estadística bayesiana, se ajustan con TAM, IPAUt medio, PIGF y PAPP-A, o el modelo Gaussiano que combina FM con la TAM, IPAUt medio, PAPP-A y PIGF¹⁸². Los algoritmos de la FMF y Gaussiano pueden identificar entre el 80% y el 90% de las mujeres embarazadas que desarrollarán PE y que requerirá parto antes de las 32 o 34 semanas de gestación y entre el 60% y el 70% de las mujeres que desarrollarán PE que requerirá parto antes de las 37 semanas, con una tasa de falsos positivos del 10%. Ambos algoritmos utilizan una metodología similar para evaluar el riesgo de PE: combinan el riesgo a priori (basado en las características maternas y los antecedentes médicos y obstétricos) con los resultados de varios marcadores biofísicos y bioquímicos, para estimar el riesgo individual a posteriori para PE, riesgo que se utilizará para clasificar a una gestante como de alto o bajo riesgo de desarrollar la enfermedad¹⁹⁵.

Aunque el algoritmo de la FMF es el más utilizado y validado a nivel mundial, demostrando un rendimiento similar al del estudio original desarrollado en 2012¹⁹⁶, el algoritmo Gaussiano tiene algunas características que le confieren ventajas en el ámbito clínico, por lo que se utiliza para el cribado rutinario de PE en el primer trimestre en la mayoría de los hospitales de España desde 2018. En primer lugar, la analítica de sangre para la medición de los marcadores bioquímicos (PAPP-A y PIGF) se puede realizar entre la 8 ± 0 y las 13 ± 6 semanas de gestación, como ocurre con la detección de aneuploidías de rutina, mientras que en el algoritmo FMF los biomarcadores deben determinarse solo entre la 11 ± 0 y 13 ± 6 semanas¹⁹⁷. En segundo lugar, la evaluación del IP medio de AUt en el algoritmo Gaussiano se puede realizar tanto por vía transabdominal como transvaginal, lo que hace que el

algoritmo sea más versátil para diferentes entornos clínicos, mientras que el IP medio de AUt para el algoritmo FMF solo se puede evaluar por vía transabdominal. En tercer lugar, cabe señalar que el algoritmo Gaussiano no se desarrolló en nuestra población, sino que simplemente se validó. Este algoritmo se construyó utilizando los índices de probabilidad para el cálculo del riesgo a priori publicados previamente en un gran metaanálisis que incluyó más de 25 millones de embarazos¹⁹⁸, por lo que se trata de un algoritmo fácilmente reproducible en diferentes poblaciones. De hecho, el algoritmo Gaussiano ya se está implementando en otros países además de España.

A pesar de estas diferencias entre los dos modelos, según un estudio reciente, los algoritmos de la FMF y Gaussiano del primer trimestre tienen rendimientos predictivos similares para PE cuando se aplican a la práctica clínica habitual en una población española. Por esta razón, el algoritmo Gaussiano puede ser una alternativa razonable al algoritmo FMF para aquellos entornos en los que este último no se puede aplicar debido a que los ecografistas realizan el IPAUt medio tanto por vía transabdominal como transvaginal o para entornos donde se realice conjuntamente la medición de los biomarcadores para las pruebas de aneuploidía y PE antes de las 11 semanas¹⁹⁵.

Actualmente, el cribado de PE en el primer trimestre de embarazo está justificado y se ha incorporado a la práctica clínica habitual debido a que se ha demostrado que la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis bajas antes de la semana 16 reduce la posibilidad de desarrollar la enfermedad antes de la semana 37 de gestación^{24,199}.

1.7.2 Cribado de preeclampsia tardía y/o a término

El cribado de la PE tardía y a término también es importante, ya que identificar el grupo de gestantes de alto riesgo de presentarla permite una vigilancia más estrecha de las mismas, determinando el momento y lugar más oportunos para la finalización de la gestación, pudiendo así minimizar los eventos adversos maternos y perinatales¹⁷⁵.

En los últimos años, diversos grupos de investigación han desarrollado modelos que pueden predecir la aparición de PE tardía y/o a término. El cribado para la predicción de PE basado únicamente en factores maternos ha mostrado bajas tasas de detección, con un 41% y un 34% para PE pretérmino y a término respectivamente, para una tasa de falsos positivos del 10%¹²⁹. También se han estudiado modelos de cribado que incluyen solo biomarcadores bioquímicos como predictores de PE tardía y/o a término. Los biomarcadores bioquímicos estudiados con mayor frecuencia son las proteínas, especialmente los factores angiogénicos, PlGF y sFlt-1, y las proteínas expresadas en la placenta, como la PAPP-A. Una menor proporción de los estudios incluyen como marcadores predictores los ácidos nucleicos (ARNm del gen *PLAC1*) o metabólicos (esteroilcarnitina, glicilglicina). Aunque existe una asociación clara entre muchos de estos biomarcadores y el desarrollo de PE, los resultados de estos

estudios demuestran que ningún biomarcador, por sí solo, tiene suficiente sensibilidad y especificidad clínicas para detectar de manera eficaz la PE de inicio tardío y/o a término¹²⁹. Por este motivo, el cribado de PE tardía también va a requerir la combinación de varios marcadores para mejorar la capacidad de predicción y el rendimiento del cribado.

Para mejorar el rendimiento predictivo, se han desarrollado modelos multivariantes que combinan factores de riesgo maternos con varios biomarcadores. Actualmente, la mayoría de los modelos para predecir el riesgo de PE se basan en una combinación de factores de riesgo maternos con marcadores biofísicos y bioquímicos en algoritmos multivariados²⁰⁰. El cribado de la PE tardía y/o a término puede llevarse a cabo en el primer, segundo o tercer trimestre del embarazo. La mayoría de los algoritmos para la predicción de la PE tardía se han centrado en el cribado durante el primer trimestre, seguidos por aquellos que se realizan en el tercer trimestre y de estudios longitudinales que abarcan varios trimestres del embarazo. En menor medida, se han investigado los cribados en el segundo trimestre. Por ejemplo, la FMF ha desarrollado un modelo de predicción en el primer trimestre que combina FM con marcadores bioquímicos (PIGF y PAPP-A) y marcadores biofísicos (IPAUt y TAM). Este modelo predijo con éxito la PE pretérmino, con TD del 75% para una tasa de falsos positivos del 10%. Sin embargo, la TD para predecir la PE a término fue menos satisfactoria (41%) y la inclusión de PAPP-A no mejoró el rendimiento del cribado¹⁷.

Los resultados de los estudios que han validado dichos algoritmos indican que las tasas de detección aumentan a medida que el cribado se realiza en etapas gestacionales más avanzadas. En estudios de cohorte, se observa que las tasas de detección promedio en el primer y segundo trimestre son del 39% y 50% respectivamente. Sin embargo, estas tasas aumentan significativamente en el tercer trimestre, alcanzando un 61% cuando el cribado se realiza a principios del tercer trimestre (30-34 semanas) y un 76% a finales del tercer trimestre (35-37 semanas). Esto sugiere que realizar el cribado en etapas más avanzadas del embarazo puede mejorar considerablemente la capacidad predictiva del modelo para detectar la PE tardía y/o a término^{129,201}. Sin embargo, la información disponible sobre los modelos combinados aplicados en el segundo y tercer trimestre es limitada. Esto indica la necesidad de realizar más estudios para determinar la precisión y la eficacia del cribado en estas etapas del embarazo¹²⁹.

Los modelos multivariantes para el cribado de PE tardía y/o a término se construyen utilizando principalmente tres tipos de algoritmos (regresión logística, modelo de riesgos competitivos y softwares comerciales). La mayoría de los modelos emplean como algoritmo la regresión logística, representando el 56% de los casos. Los modelos de riesgos competitivos desarrollados por la FMF (teorema de Bayes) constituyen el 39% de los algoritmos empleados y un 3% de los modelos utilizan un software comercial específico para este fin.

A continuación, se describen los principales algoritmos publicados para PE tardía y/o a término ordenados cronológicamente y según el trimestre del embarazo en el que se realiza dicho cribado¹²⁹.

- **Cribado con factores maternos, marcadores bioquímicos y biofísicos**
 - ✓ **Cribado realizado en el primer trimestre**

Akolekar 2008

Subtipo de PE: PE tardía

País: Reino Unido

Tipo de estudio: casos y controles

N: 127 (29 PE precoz y 98 PE tardía) y 609 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUT y PIGF

Algoritmo: regresión múltiple

Tasas de detección para 10% de FP: 49%

Área bajo la curva (AUC): 0,817

Observaciones: modelo inicial de la FMF. La detección mediante una combinación de características maternas y antecedentes obstétricos, el IPAUT y el PIGF, con o sin PAPP-A identificaría alrededor del 50% de las pacientes que desarrollan PE tardía con una tasa de falsos positivos del 10%²⁰²

Abdelaziz 2012

Subtipo de PE: PE tardía

País: Arabia Saudí

Tipo de estudio: casos y controles

N: 42 casos (16 de PE precoz, 13 de PE tardía y 13 de hipertensión gestacional) y 178 controles

Semanas de gestación: 11-14

Modelo combinado: TAM, IPAUT y sEng

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 80,3%

Área bajo la curva: 0,830

Observaciones: la TD para sEng sola para la PE tardía es de 28,3% (AUC=0,59)²⁰³

Di Lorenzo 2012

Subtipo de PE: PE tardía

País: Italia

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 2.118 (2.047 no desarrollaron PE, 46 desarrollaron HG y 25 desarrollaron PE, incluidas 12 de PE precoz y 13 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUt, HCG, PAPP-A y PIGF

Algoritmo: modelo A (basado en el modelo de riesgos competitivos de la FMF) y modelo B (regresión logística)

Tasas de detección para 10% de FP: 31% (ambos modelos)

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: el estudio subraya que aunque los modelos del primer trimestre son útiles para predecir la PE, son más efectivos para predecir la PE precoz que la tardía, sugiriendo la necesidad de enfoques adicionales o diferentes para mejorar la predicción de esta última²⁰⁴

Scazzocchio 2013

Subtipo de PE: PE tardía

País: España

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 5.170 (5.034 no desarrollaron PE y 136 desarrollaron PE, incluidas 26 de PE precoz y 110 de PE tardía)

Semanas de gestación: 8-13

Modelo combinado: Factores maternos, TAM, IPAUt y PAPP-A

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 39,6%

Área bajo la curva: 0,710

Observaciones: la capacidad del modelo para identificar de manera efectiva a las mujeres que desarrollarán PE tardía es relativamente baja en un entorno de atención de rutina y de bajo riesgo¹⁸

Parra-Cordero 2013

Subtipo de PE: PE tardía

País: Chile

Tipo de estudio: casos y controles

N: 70 casos (17 PE precoz y 53 PE tardía) y 289 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUt y PIGF

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 29,4%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: los embarazos que posteriormente desarrollaron PE temprana o tardía se caracterizan por una placentación alterada y un estado antiangiogénico durante el primer trimestre del embarazo²⁰⁵

Park 2013

Subtipo de PE: PE tardía

País: Australia

Tipo de estudio: cohortes retrospectivo, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 3.014 (2.812 no desarrollaron PE, 119 desarrollaron HG Y 83 desarrollaron PE, incluidas 12 de PE precoz y 71 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM y PAPP-A

Algoritmo: regresión logística múltiple

Tasas de detección para 10% de FP: 32,4%

Área bajo la curva: 0,760

Observaciones: estudio de validación del algoritmo de la FMF en una población australiana. Combinando los factores maternos con TAM y IPAUt se obtuvo una TD del 35,2% para una tasa de falsos positivos del 10%, mientras que con la combinación de factores maternos, TAM y PAPP-A se obtuvo una TD del 32,4%²⁰⁶

Kuc 2013

Subtipo de PE: PE tardía

País: Países Bajos

Tipo de estudio: casos y controles

N: 167 casos (68 PE precoz y 99 PE tardía) y 500 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, PAPP-A, PIGF y proteína desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12)

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 49%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: la TD únicamente con ADAM12 es del 18% y ésta no mejora el cribado combinado²⁰⁷

Crovetto 2014

Subtipo de PE: PE tardía

País: España

Tipo de estudio: casos y controles

N: 112 casos (28 PE precoz y 84 PE tardía) y 84 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUt, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 69%

Área bajo la curva: 0,888

Observaciones: los factores angiogénicos, no solo el PIGF sino también el sFlt-1 mejoran sustancialmente la predicción de la PE temprana y tardía¹⁹¹

Kuc 2014

Subtipo de PE: PE tardía

País: Países Bajos

Tipo de estudio: casos y controles

N: 167 casos (68 PE precoz y 99 PE tardía) y 500 controles

Semanas de gestación: 8-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM y glicilglicina

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 53%

Área bajo la curva: 0,830 y 0,780

Observaciones: aunque la glicilglicina disminuyó significativamente en pacientes con PE tardía, no mejoró el modelo de predicción²⁰⁸

Skrastad 2015

Subtipo de PE: PE tardía

País: Noruega

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 560 (539 no desarrollaron PE y 21 desarrollaron PE, incluidas 1 de PE precoz y 20 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos y software comercial de Perkin Elmer (PREDICTOR)

Tasas de detección para 10% de FP: 30% (ambos algoritmos)

Área bajo la curva: 0,739 y 0,713

Observaciones: los algoritmos de la FMF y PREDICTOR tuvieron un rendimiento similar para la predicción de la PE tardía²⁰⁹

Koster 2015

Subtipo de PE: PE tardía

País: Países Bajos

Tipo de estudio: casos y controles

N: 167 casos (68 PE precoz y 99 PE tardía) y 500 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUt, PAPP-A, PIGF y esteroilcarnitina

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 58%

Área bajo la curva: 0,833

Observaciones: este estudio identificó a la esteroilcarnitina como un nuevo biomarcador metabolómico para la PE tardía. Sin embargo, los ensayos basados en la metabolómica para predecir la PE aún no son adecuados para su implementación en la práctica clínica²¹⁰

Crovetto, Figueras, Crispi 2015

Subtipo de PE: PE tardía

País: España

Tipo de estudio: casos y controles

N: 40 casos (20 PE precoz y 20 PE tardía) y 300 controles

Semanas de gestación: 8-13

Modelo combinado: factores maternos, IPAUt, PIGF, sFlt-1, hCG-LHCGR y sLHCGR

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 75%

Área bajo la curva: 0,923

Observaciones: las formas circulantes del receptor de gonadotropina coriónica humana luteinizante (LHCGR): hCG-LHCGR y LHCGR soluble, mejoraron la predicción de PE tardía (la TD aumentó entre un 6% y un 15%)²¹¹

Crovetto, Figueras, Triunfo 2015

Subtipo de PE: PE tardía

País: España

Tipo de estudio: casos y controles

N: 303 casos (57 PE precoz y 246 PE tardía) y 9159 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 76,4%

Área bajo la curva: 0,871

Observaciones: los factores angiogénicos mejoraron sustancialmente la predicción de PE tardía²⁰

O' Gorman 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 35.948 (34.890 no desarrollaron PE y 1.058 desarrollaron PE, incluidas 292 de PE pretérmino y 766 de PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 47%

Área bajo la curva: 0,796

Observaciones: la inclusión de la PAPP-A no mejoró el rendimiento del cribado, siendo la TD con la combinación de factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A del 48% con un área bajo la curva de 0,796²¹²

O' Gorman 2017

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido, España, Bélgica, Grecia e Italia

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, multicéntrico, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 8.775 (8.536 no desarrollaron PE y 239 desarrollaron PE de los cuales 17, 59 y 180 desarrollaron PE < 32, < 37 y ≥ 37 semanas, respectivamente)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUT y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 43%

Área bajo la curva: 0,792

Observaciones: el algoritmo de la FMF mejoró ligeramente la TD en comparación con el cribado con solo factores maternos; la adición de la PAPP-A no mejoró la predicción de la PE a término²¹³

Scazzocchio 2017

Subtipo de PE: PE tardía

País: España

Tipo de estudio: cohortes, estudio de validación

N: 4.203 (4.034 no desarrollaron PE y 169 desarrollaron PE, incluidas 28 de PE precoz y 141 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUT y PAPP-A

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 43,3%

Área bajo la curva: 0,720

Observaciones: el objetivo del estudio fue la validación de una cohorte de construcción anterior (2013). El modelo de predicción de la PE alcanzó un rendimiento similar al obtenido en la cohorte de construcción cuando se probó en una cohorte posterior de mujeres, lo que confirma su validez como modelo predictivo de la PE tardía¹⁹

Cheng 2018

Subtipo de PE: PE tardía

País: China

Tipo de estudio: casos y controles

N: 30 casos (9 PE precoz y 21 PE tardía) y 3.300 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUT y PIGF

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 55%

Área bajo la curva: 0,72

Observaciones: Compara su modelo de cribado chino de PE con el algoritmo desarrollado por la FMF²¹⁴

Guizani 2018

Subtipo de PE: PE a término

País: Bélgica

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 3.239 (3.159 no desarrollaron PE, 36 desarrollaron PE pretérmino y 44 PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, PAPP-A y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 31,8%

Área bajo la curva: 0,741

Observaciones: validación del algoritmo de la FMF²¹⁵

Murtoniemi 2018

Subtipo de PE: PE tardía

País: Finlandia

Tipo de estudio: casos y controles

N: 34 casos (9 PE precoz y 25 PE tardía) y 223 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, hCG, %hCG-h, β -hCG y PIGF

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 32%

Área bajo la curva: 0,660

Observaciones: se observó que los niveles de %hCG-h (proporción sérica de gonadotropina coriónica humana hiperglicosilada respecto a hCG total) se redujeron significativamente en las mujeres que desarrollaron PE tardía, no obstante, al combinarlos con factores maternos, TAM y IPAUt para la realización del cribado de PE, no cumplieron los requerimientos necesarios para ser clínicamente útiles e incorporarlos en el modelo predictivo²¹⁶

Sonek 2018

Subtipo de PE: PE tardía y a término

País: Estados Unidos

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 1.068 (1.022 no desarrollaron PE y 46 desarrollaron PE, incluidas 13 PE precoz y 33 PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, PAPP-A, AFP, PIGF, TAM, IPAUt y volumen placentario estimado

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: TD para la PE tardía del 36% y TD para la PE a término del 29%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: el cribado realizado entre las 11 y las 13+6 semanas de gestación mediante características maternas y biomarcadores logra tasas de detección para la PE tardía más bajas que para la PE precoz²¹⁷

Tan, Syngelaki 2018

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido, España, Bélgica, Italia y Grecia

Tipo de estudio: reanálisis de tres estudios prospectivos de cohortes, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 61.174 (59.404 no desarrollaron PE y 1.770 desarrollaron PE, incluidas 493 PE pretérmino y 1.277 PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 41%

Área bajo la curva: 0,776

Observaciones: validación externa del algoritmo de la FMF del primer trimestre. La combinación de factores maternos con TAM, IPAUt y PIGF logró una tasa de detección para la PE a término del 41% y si se añadía la PAPP-A la TD fue del 41,3%, es decir, su adición no mejoró el rendimiento del cribado combinado¹⁷.

Tan, Wright 2018

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 16.747 (16.274 no desarrollaron PE y 473 desarrollaron PE, incluidas 142 PE pretérmino y 331 PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, PAPP-A y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 43,5%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: estudio de validación externa del algoritmo de la FMF del primer trimestre. El cribado combinado con factores maternos y biomarcadores es superior al recomendado actualmente por las guías NICE²¹⁸

Orosz 2019

Subtipo de PE: PE tardía

País: Hungría

Tipo de estudio: casos y controles, estudio de validación externa del algoritmo FMF¹⁹⁶

N: 82 casos (11 PE precoz y 71 PE tardía) y 82 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt y PAPP-A

Algoritmo: software comercial de Astraia software GmbH. Este software lleva incorporado el algoritmo de riesgos competitivos de la FMF

Tasas de detección para 10% de FP: 64,8% (Astraia 2.3.2) y 54,9% (Astraia 2.8.1)

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: evaluar la eficacia del algoritmo de la FMF para predecir el riesgo de PE en el primer trimestre en un contexto clínico rutinario en Hungría. El PIGF no mejoró el rendimiento del cribado²¹⁹

Zhang 2019

Subtipo de PE: PE tardía

País: China

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 3.270 (3.227 no desarrollaron PE y 43 desarrollaron PE, incluidos 8 de PE precoz y 35 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, PIGF y PAPP-A

Algoritmo: software comercial de Perkin Elmer (PREDICTOR)

Tasas de detección para 10% de FP: 48,5%

Área bajo la curva: 0,828

Observaciones: el cribado combinado funcionó mejor en la detección de PE tardía asociada a (pequeño para la edad gestacional) PEG que sin PEG²²⁰

Mazer Zumaeta 2020

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 60.875 (59.139 no desarrollaron PE y 1.736 desarrollaron PE, incluidas 498 PE pretérmino y 1.238 PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUT y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 44%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: la adición de la PAPP-A no mejora la predicción de PE lograda con la combinación de factores maternos, TAM, IPAUT y PIGF. En el cribado de PE en el primer trimestre, el marcador bioquímico preferido es el PIGF en lugar de la PAPP-A. Sin embargo, si se utiliza la PAPP-A en lugar del PIGF, se puede lograr la misma TD, pero con una tasa de falsos positivos más alta²²¹

Post Uiterweer 2020

Subtipo de PE: PE tardía

País: Países Bajos, Estados Unidos

Tipo de estudio: casos y controles

N: grupo de Pittsburgh (33 casos de PE tardía y 25 controles) y grupo holandés (57 casos de PE precoz, 95 casos de PE tardía y 469 controles)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM y relaxina

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 45,1%

Área bajo la curva: 0,801

Observaciones: la relaxina no es un biomarcador clínicamente útil para predecir la PE tardía²²²

Pihl 2020

Subtipo de PE: PE a término

País: Dinamarca

Tipo de estudio: casos y controles

N: 268 casos (55 PE pretérmino y 213 casos de PE a término) y 449 controles

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IMC y PIGF

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 32,7%

Área bajo la curva: 0,666

Observaciones: estos predictores, individualmente o en combinación, son menos útiles para predecir la PE a término²²³

Keikkala 2021

Subtipo de PE: PE tardía

País: Finlandia

Tipo de estudio: casos y controles

N: 45 casos (11 PE precoz y 34 PE tardía) y 89 controles

Semanas de gestación: 12-14

Modelo combinado: IMC, PE previa, IPAUt e Inhibina-A

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: no publicada

Área bajo la curva: 0,824

Observaciones: la inhibina con factores de riesgo maternos y el IPAUt muestra la capacidad de predecir la PE precoz y tardía²²⁴

Gana 2022

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 4.066 (3.952 no desarrollaron PE y 114 desarrollaron PE, incluidas 25 PE pretérmino y 89 PE a término)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y la ratio PSV (velocidad sistólica máxima) de la arteria oftálmica

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 47%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: la PAPP-A no es superior al PIGF; la ratio PSV no mejoró la predicción de la PE a término (TD del 46,7% sin la ratio PSV)²²⁵

Chaiyasit 2022

Subtipo de PE: PE tardía

País: China

Tipo de estudio: cohortes prospectivo, multicéntrico

N: 7.877 (7.736 no desarrollaron PE y 141 mujeres desarrollaron PE, incluidos 13 de PE precoz y 128 de PE tardía)

Semanas de gestación: 11-13

Modelo combinado:

- Factores maternos, TAS (tensión arterial sistólica), PIGF y sFlt-1 (Modelo de la red internacional de predicción de complicaciones del embarazo, IPCC)
- Factores maternos, TAM y PIGF (modelo de riesgos competitivos)

Algoritmo: modelo informado por la IPCC y modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 28,2% y 48,1%

Área bajo la curva: 0,669 y 0,789

Observaciones: en este estudio se comparan los dos modelos concluyendo que el modelo de riesgos competitivos para la predicción de PE tardía y de cualquier tipo de PE funciona mejor que el modelo informado por la IPCC²²⁶

- ✓ **Cribado realizado en el segundo trimestre**

Zanello 2014

Subtipo de PE: PE tardía

País: Italia

Tipo de estudio: casos y controles

N: 43 casos y 200 controles

Semanas de gestación: 14-18

Modelo combinado: factores maternos, TAM y los niveles circulantes de ARNm del gen placenta-específico 1 (*PLAC1*)

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 62,8%

Área bajo la curva: 0,866

Observaciones: el cribado que combina factores maternos con *PLAC1* es útil para predecir la PE tardía. El *PLAC1* por sí solo tuvo una TD del 30,2%²²⁷

Gallo 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 7.748 (7.295 no desarrollaron PE y 268 desarrollaron PE, 62 PE pretérmino y 206 PE a término)

Semanas de gestación: 19-24

Modelo combinado: factores maternos, TAM, IPAUT y PIGF

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 46%

Área bajo la curva: 0,801

Observaciones: la TD no mejoró con la adicción de sFlt-1²²⁸

Teoh 2019

Subtipo de PE: PE tardía

País: Australia

Tipo de estudio: casos y controles

N: 335 casos y 330 controles

Semanas de gestación: 15-20

Modelo combinado: HtrA3 + Doppler arterias uterinas + Doppler arteria umbilical + PAPP-A (12 semanas)

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 38,6%

Área bajo la curva: 0,775

Observaciones: la HtrA3, es una serina proteasa que puede ser útil para predecir la PE tardía a las 15 semanas²²⁹

Sapantzoglou 2021

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 2.853 (2.777 no desarrollaron PE y 76 que desarrollaron PE, incluidas 18 PE pretérmino y 58 PE a término)

Semanas de gestación: 19-23

Modelo combinado:

- Factores maternos, TAM, IPAUt y PIGF
- Factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y ratio PSV de la arteria oftálmica

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 43% y 53,4%

Área bajo la curva: 0,810 y 0,859

Observaciones: el ratio PSV (relación entre el segundo y el primer pico de la velocidad sistólica de la arteria oftálmica) mejoró modestamente la predicción del PE a término, los marcadores bioquímicos fueron menos útiles²³⁰

- ✓ **Cribado realizado a principios del tercer trimestre**

Valino 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 8.268 (8.045 no desarrollaron PE y 223 desarrollaron PE, incluidas 40 de PE pretérmino y 183 de PE a término)

Semanas de gestación: 30-34

Modelo combinado: IPACM, TAM, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 55,8%

Área bajo la curva: 0,808

Observaciones: la detección combinada es útil para la PE y PEG, pero no permite predecir la posibilidad de muerte fetal y eventos adversos durante el parto o después del nacimiento²³¹

Tsiakkas 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 7.927 (7.693 no desarrollaron PE y 234 PE, incluidos 44 de PE pretérmino y 190 de PE a término)

Semanas de gestación: 30-34

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 66%

Área bajo la curva: 0,875

Observaciones: una combinación de factores maternos y biomarcadores a principios del tercer trimestre puede predecir más de la mitad de los casos de PE a término, lo que es superior a lo logrado mediante el cribado del primer y segundo trimestre con TD respectivas de aproximadamente el 41% y el 46% para la PE a término²³²

✓ **Cribado realizado a finales del tercer trimestre**

Andrietti 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 123.406 (120.658 no desarrollaron PE y 2.748 desarrollaron PE, 790 de PE pretérmino y 1.958 de PE a término)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasa de detección para 10% de FP: 84%

Área bajo la curva: 0,939

Observaciones: una combinación de factores maternos y biomarcadores entre las semanas 35 y 37 de gestación puede proporcionar una detección eficaz de la PE a término²³³

Valino 2016

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 3.953 (3.888 no desarrollaron PE y 65 desarrollaron PE)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: TAM, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: regresión logística

Tasa de detección para 10% de FP: 73,3%

Área bajo la curva: 0,913

Observaciones: la predicción de la mayoría de los casos de PE a término y neonatos PEG se logra mediante una combinación de biomarcadores biofísicos y bioquímicos alrededor de las 36 semanas de gestación²³⁴

Panaitescu 2018

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 13.350 (13.078 no desarrollaron PE y 272 desarrollaron PE a término)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasa de detección para 9,7% de FP: 70,2%

Área bajo la curva: no publicada

Observaciones: cribado de la FMF realizado en el tercer trimestre. El cribado realizado entre las semanas 35 y 37 de gestación mediante la combinación de factores maternos, biomarcadores biofísicos y bioquímicos puede identificar una alta proporción de PE a término. El IPAUt no mejoró el rendimiento del cribado, ya que la TD con factores maternos, TAP, IPAUt, PIGF y sFlt-1 fue del 68,8% para un tasa de falsos positivos del 9,1%¹⁷⁵

Ciobanu 2019

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 15.247 (14.921 no desarrollaron PE y 326 desarrollaron PE)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: la TD fue del 93% para la PE con parto en 2 semanas y la TD fue del 72% para la PE con parto en 4 semanas

Área bajo la curva: 0,975 y 0,907

Observaciones: el propósito de este estudio fue comparar el desempeño del modelo de riesgos competitivos que combina factores maternos, TAM, PIGF y/o sFlt-1 en la predicción de PE inminente. El modelo de riesgos competitivos que combina factores maternos con biomarcadores (como PIGF y

sFlt-1) y la TAM es más eficaz para predecir la PE inminente dentro de las 2 y 4 semanas posteriores a la realización del cribado, en comparación con el uso de PIGF solo o la ratio sFlt-1/PIGF²³⁵

Sarno 2021

Subtipo de PE: PE a término

País: Reino Unido

Tipo de estudio: cohortes prospectivo

N: 2.287 (2.227 no desarrollaron PE y 60 desarrollaron PE)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF, sFlt-1 y ratio PSV

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: parto con PE en cualquier momento (77,2%) y parto con PE en 3 semanas (94%)

Área bajo la curva: 0,901 y 0,954

Observaciones: el Doppler de la arteria oftálmica podría mejorar potencialmente el rendimiento del cribado de PE a las 35-37 semanas, especialmente para la PE inminente con parto dentro de las 3 semanas posteriores a la evaluación²³⁶

Döbert 2022

Subtipo de PE: PE a término

País: Inglaterra, España y Bélgica

Tipo de estudio: Cohortes prospectivo, multicéntrico, estudio de validación externa

N: 29.677 (29.024 no desarrollaron PE y 653 desarrollaron PE)

Semanas de gestación: 35-37

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, PIGF y sFlt-1

Algoritmo: modelo de riesgos competitivos

Tasas de detección para 10% de FP: 79%

Área bajo la curva: 0,923

Observaciones: ensayo clínico STATIN. El modelo de riesgos competitivos de la FMF del tercer trimestre proporciona un método eficaz y reproducible para la predicción de la PE a término. La adición de IPAUt no mejoró la predicción (TD del 78%)²³⁷

✓ **Estudios longitudinales**

Tarca 2022

Subtipo de PE: PE a término

País: EE.UU

Tipo de estudio: longitudinal. casos y controles

N: 1.150 (920 no desarrollaron PE y 230 desarrollaron PE, incluidas 83 de PE pretérmino y 147 de PE a término)

Semanas de gestación: 8-15,16-19,20-23, 24-27, 28-31 y 32-36

Marcadores utilizados: factores maternos, TAM, PIGF, sVEGFR-1 y sEng

Algoritmo: regresión logística

Tasas de detección para 10% de FP: 36%,36%, 41%, 43%, 39% y 51%

Área bajo la curva: 0,780, 0,710, 0,730, 0,770, 0,750 y 0,820

Observaciones: la sensibilidad para la PE a término mejoró después de 32 semanas; los modelos funcionaron de manera similar al algoritmo FMF cuando se utilizaron los mismos datos de biomarcadores²³⁸

- **Algoritmos estudiados en la tesis**
- ✓ **Modelo Gaussiano (software comercial SsdwLab 6)**

La detección prenatal de aneuploidías es una práctica clínica habitual establecida en todo el mundo. La misma metodología estadística, desarrollada y refinada durante tres décadas, podría adaptarse a la detección de PE precoz y tardía. Además, puede haber ventajas prácticas al combinar los dos programas de detección en la misma visita prenatal. De hecho, existen marcadores bioquímicos del primer trimestre que están alterados tanto en caso de aneuploidía fetal como en la PE. En estas circunstancias, es importante interpretar las dos pruebas de detección juntas, ya que una mayor probabilidad de aneuploidía puede alterar la posibilidad de PE y viceversa. Sin embargo, a pesar de las similitudes en el enfoque del cribado, existen diferencias esenciales entre los resultados, aneuploidía y PE, que deben tenerse en cuenta a la hora de diseñar un programa de cribado combinado²³⁹.

El software comercial de cribado prenatal SsdwLab 6 (SBP Soft 2007 S.L), desarrollado por el grupo del Dr. Sabrià, y utilizado en nuestro hospital para el cribado de aneuploidías y PE precoz en la práctica clínica habitual, también incorpora un algoritmo para la predicción de la PE tardía en el primer trimestre. El algoritmo del cribado de PE tardía es el mismo que el del cribado de PE precoz y el de aneuploidías, lo único que se modifican son las características maternas y los marcadores biofísicos y bioquímicos que participan en cada tipo de cribado, aunque hay algunos como la PAPP-A que son compartidos tanto por el cribado de anomalías cromosómicas como por el cribado de PE (precoz y tardía). Los marcadores para el cribado de aneuploidías son la PAPP-A, la beta-hCG libre y la translucencia nuchal (TN), mientras que para el cribado de preeclampsia (precoz y tardía) son la TAM, el IPAUt, la PAPP-A y el PIGF.

El algoritmo que emplea la plataforma SsdwLab 6 para la predicción de PE tardía es un modelo de distribución normal o Gaussiano multivariante. La construcción de este modelo para el cribado de PE consta de tres pasos:

1) Definición previa del riesgo

Al igual que para el cribado de aneuploidías y PE precoz²⁴⁰, los modelos multivariantes de distribución gaussiana estiman el riesgo a priori (riesgo basal) utilizando la prevalencia de PE y las características maternas. El riesgo basal se calcula multiplicando la prevalencia de PE por los factores de riesgo de PE, tal y como se indica en la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo basal} = \text{prevalencia PE} * \text{factores de riesgo de PE (RV1*RV2*RV3...)} \\ (\text{RV} = \text{razón de verosimilitud}) (\text{RV1} = \text{raza}, \text{RV2} = \text{paridad}, \text{RV3} = \text{preeclampsia previa...})$$

2) Cálculo de MoM

Una característica del modelo de distribución normal multivariante es el uso de medianas poblacionales específicas para calcular los MoM de cada marcador. Los valores de los marcadores utilizados para el cribado de la PE en el primer trimestre, al igual que sucede con los marcadores utilizados para el cribado de aneuploidías, cambian con la edad gestacional en los embarazos no afectados, por lo tanto, es una práctica rutinaria transformar su valor crudo en MoM.

Los MoM de cada marcador se calculan dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional para la edad gestacional. Los MoM generalmente se calculan a partir de medianas normales obtenidas localmente, basadas en curvas de regresión, en lugar de medianas publicadas.

$$\text{MoM marcadores} = \text{valor obtenido} / \text{mediana para la edad gestacional}$$

3) Definición de riesgo posterior

Después de la transformación logarítmica, la distribución de los MoM de los marcadores sigue una distribución normal o gaussiana, definida por su media (0 en embarazos no afectados) y su desviación estándar. Las razones de verosimilitud (RV) o los *likelihood ratio* (LR) describen la relación de la distribución de cada marcador entre embarazos afectados y no afectados en la población de estudio y se calcula para cada marcador como:

$$\text{RVm} = \text{Probabilidad PE} / \text{Probabilidad no PE}$$

Finalmente, el riesgo individual de cada gestante se obtiene multiplicando la probabilidad a priori de desarrollar la enfermedad por el LR de los marcadores del cribado de PE. La probabilidad obtenida será transformada en riesgo²³⁹.

$$\text{Riesgo PE} = \text{Riesgo basal} * \text{RVm (Razón de verosimilitud de los marcadores)}$$

El algoritmo Gaussiano que emplea la plataforma SsdwLab 6 para la predicción de PE tardía se realiza en el primer trimestre del embarazo y combina factores maternos (la edad, el peso, la altura, la raza/etnia, el tabaco, la paridad, el método de concepción, los antecedentes familiares de PE y las enfermedades sistémicas maternas (diabetes pregestacional, hipertensión crónica, antecedentes personales de preeclampsia y/o CIR, SAF, enfermedad renal y LES), factores biofísicos (TAM e índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas), medidos entre las semanas 11+0 y 13+6, y factores bioquímicos (PIGF y PAPP-A) medidos entre las semanas 8+0 y 13+6. El IP de ambas AUT se puede obtener tanto por vía transabdominal como transvaginal, lo que hace que el algoritmo sea más versátil para diferentes entornos clínicos.

Este modelo predice que utilizando PAPP-A y PIGF, junto con marcadores biofísicos como TAM e IP medio de las AUT, se pueden detectar más de dos tercios de los casos de PE precoz y un tercio de los casos de PE tardía. La combinación de factores maternos, PAPP-A, PIGF, TAM y IP medio de las AUT tiene una TD para PE tardía del 71%, para una tasa fija de falsos positivos del 10%, mientras que la TD es del 60% si la tasa de falsos positivos es del 5%²³⁹.

Aunque hay datos suficientes sobre algunos marcadores para hacer estimaciones razonables del riesgo de desarrollar PE que puede tener una paciente, se necesitan estudios prospectivos para evaluar el modelo predictivo²³⁹. El modelo Gaussiano ha sido validado para PE precoz²⁴⁰, pero no para PE tardía. Esto pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios de validación, especialmente en nuestra población de gestantes, con el objetivo de evaluar cómo se comporta este modelo predictivo de distribución normal multivariante en contextos diferentes de aquellos en los que fue desarrollado.

✓ **Modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre**

En los últimos años, ha habido un interés creciente en el desarrollo de herramientas de cribado y predicción de la PE tardía, especialmente en el tercer trimestre del embarazo, cuando los síntomas suelen manifestarse. Entre estas herramientas, el algoritmo propuesto por la FMF realizado entre las 35-37 semanas de gestación ha surgido como una estrategia prometedora para la identificación de mujeres con un riesgo elevado de desarrollar PE a término¹⁷⁵.

El modelo de la FMF realizado en el tercer trimestre (35-37 semanas) del embarazo se basa en un modelo bayesiano que utiliza una combinación de factores clínicos maternos, biofísicos y bioquímicos para estimar el riesgo individual de una mujer de desarrollar PE a término. El modelo asume que, si el embarazo continuara indefinidamente, todas las mujeres podrían desarrollar PE en algún momento

de la gestación. Sin embargo, en la práctica, el embarazo siempre termina con el parto o cesárea antes de que se llegue a presentar la PE¹⁷⁵.

El riesgo se calcula a partir de un modelo de tiempo transcurrido hasta el evento, que estima cuándo es más probable que ocurra el parto en relación con el desarrollo de PE. Cada mujer embarazada tiene una distribución personalizada de la edad gestacional en la que pare con PE, que proviene de la aplicación del teorema de Bayes a una distribución previa, determinada a partir de las características maternas y el historial médico con varias combinaciones de biomarcadores biofísicos (TAM y IPAUt) y bioquímicos (sFlt-1 y PIGF) expresados como múltiplos de la mediana. Que experimente PE depende de qué el parto se produzca antes o después de que debute la PE, es decir, el riesgo de que una mujer desarrolle PE a término va a depender de cuál es el evento que ocurre primero: el parto o la aparición de PE.

En este contexto, el modelo de riesgo considera que hay una "competencia" entre estos dos eventos. Los factores maternos que se incluyen son: la edad, la etnia, el peso, la altura, el tabaco, la paridad, el método de concepción, los antecedentes familiares de PE y las enfermedades sistémicas maternas (diabetes pregestacional, hipertensión crónica, antecedente personal de PE y/o CIR, síndrome antifosfolípido y/o lupus eritematoso sistémico). En este modelo, el riesgo se incrementa con la edad materna, el aumento de peso, el origen racial negro y del sur de Asia, los antecedentes médicos de hipertensión crónica, diabetes mellitus, LES o SAF, la concepción mediante fecundación *in vitro* y tener antecedentes familiares o personales de PE. El riesgo disminuye a medida que aumenta la altura materna y en mujeres que han tenido hijos sin PE previa²³⁵.

Los marcadores biofísicos que se incluyen en el algoritmo son la TAM y el IP medio de las arterias uterinas medido mediante ecografía Doppler por vía transabdominal, ambos factores biofísicos medidos en el tercer trimestre. Los marcadores bioquímicos empleados son el sFlt-1 y el PIGF, medidos también en el tercer trimestre del embarazo. Todos estos marcadores se expresan como MoM tras el ajuste por la edad gestacional, el peso, la raza y elementos de la historia obstétrica. El sFlt-1 y el PIGF están influenciados además de por todo lo anterior, por el equipo utilizado para realizar su medición¹⁷⁵. El rendimiento del cribado de PE a término utilizando la combinación de factores maternos, TAM, IP medio de las AUt, PIGF, sFlt-1, realizado entre las 35-37 semanas de gestación, tiene una TD del 68,8% para una tasa de falsos positivos del 9,1%, utilizando un punto de corte de 1 en 20. Esta tasa de detección es superior al 28% logrado mediante el cribado únicamente con factores maternos. La tasa de detección aumenta al 53% con la adición de la TAM, al 67 % con la adición de TAM y PIGF, y al 70,2%, para una tasa de falsos positivos del 9,7%, con la adición de TAM, PIGF y sFlt-1; sin evidencia de mejora con la adición del IP medio de las arterias uterinas¹⁷⁵. Si se establece el límite de riesgo de PE de 1 en 30, la TD de la PE a término es del 74,3 % pero con una tasa de falsos positivos que asciende al 12,4%.

El rendimiento del cribado de la PE a término mediante la prueba combinada entre las semanas 35 y 37 de gestación es superior al logrado mediante el cribado entre las semanas 11 y 13 o entre las 19 y 24 que presentan una TD de alrededor del 45%, o entre las semanas 30 y 34, cuya TD alcanza, aproximadamente, el 65%^{212,228,232}.

A pesar de sus prometedoras ventajas, es importante reconocer que el algoritmo de la FMF no está exento de limitaciones. Su capacidad predictiva puede variar según las características de la población estudiada, ya que este modelo no ha sido validado en una población distinta a la que se desarrolló (gestantes británicas). Además, la disponibilidad de recursos para llevar a cabo pruebas específicas puede ser un factor limitante¹⁷⁵. Por ejemplo, en la ecografía de rutina del tercer trimestre, aunque forma parte esencial del control de la gestante en nuestro medio, no se realiza de forma habitual la medición del IP de ambas AUt, ya que aumenta el tiempo de la exploración. No obstante, la principal limitación para implementar este algoritmo de cribado sigue siendo el alto coste de los reactivos de PIGF y de sFlt-1.

- **Herramientas o calculadoras**

Existen softwares desarrollados para el cálculo de riesgo de PE que nos permiten realizar un informe integrable en la historia de la paciente y que nos permiten hacer controles y auditorías de los marcadores, así como de los diferentes operadores, ya que permiten una identificación inequívoca del usuario. Dichos softwares deben poseer marcado CE, es decir, el sello de conformidad que certifica que dicho software cumple con los requisitos de seguridad y eficacia para su uso en el mercado de la Unión Europea para la estrategia de cribado realizada.

Algunos de ellos son:

- ViewPoint 6, usa el algoritmo de la FMF.
- SsdwLab 6, usa el algoritmo Gaussiano y los equipos de Roche Diagnostics.
- Fastscreen, usa el algoritmo de la FMF y los equipos de Thermofisher.

Son softwares que trabajan con un algoritmo particular, por lo que es necesario conocer el algoritmo que estamos usando para poder adaptarnos a él y que el cribado ofrecido sea de máxima calidad. El principal inconveniente que tienen estos programas es su elevado coste. Como alternativa, cuando el software no pueda ser utilizado, podemos hacer uso de las calculadoras de acceso online y gratuitas para poder realizar el cribado (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/third-trimester>). El inconveniente de estas calculadoras es que no se pueden integrar con los sistemas informáticos de laboratorio, lo cual no permite asegurar la trazabilidad de los resultados, pudiendo darse errores de transcripción en los resultados, e impedir realizar controles de calidad o auditorías.

1.7.3 Validación externa de los modelos de cribado de preeclampsia tardía y/o a término

Antes de aplicar un modelo predictivo en la práctica clínica, es fundamental someterlo a un proceso de validación externa. Aunque la mayoría de los algoritmos han sido validados internamente, es decir, con la misma población utilizada para desarrollar los modelos, esto no es suficiente para garantizar su eficacia en un entorno clínico real. La validación externa es necesaria para confirmar que el modelo predictivo funciona en poblaciones distintas a aquellas en las que se desarrolló. Solo mediante esta validación se puede asegurar que el modelo es robusto y generalizable a diferentes contextos clínicos²⁴¹.

A continuación, se describen las validaciones externas realizadas hasta la fecha de modelos aplicados en el primer o tercer trimestre para la predicción de la PE tardía y/o a término.

- **Estudios de validación externa realizados en el primer trimestre**
 - **Modelos predictivos de PE tardía**

Diferentes modelos de predicción de PE tardía, realizados en el primer trimestre, han sido validados externamente y se han informado en cuatro publicaciones^{19,242-244}. El modelo de Scazzocchio y colaboradores¹⁸, se validó externamente cuatro veces en cuatro cohortes diferentes de varios países, incluidos Estados Unidos, España y Reino Unido^{19,242-244}. Uno de estos estudios de validación externa, realizado en España, fue un estudio unicéntrico que se llevó a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona¹⁹. El modelo de Parra-Cordero y colaboradores²⁰⁵, se validó externamente dos veces en dos cohortes diferentes^{242,243}, mientras que el resto de modelos que figuran en la tabla se validaron externamente solo una vez²⁴¹. Entre los modelos de predicción de PE tardía, solo tres tuvieron una buena discriminación tras la validación externa (**Tabla 5**).

Sin embargo, el modelo Gaussiano que utiliza el software SsdwLab ha sido validado para PE precoz²⁴⁰, pero no para PE tardía.

Tabla 5. Estudios de validación externa de los modelos predictivos de PE tardía.

Estudio de derivación	Estudio de validación externa	País	Estudio de derivación AUC (IC 95%)	Estudio de validación AUC (IC 95%)
Akolekar et al., 2008* ²⁰²	Allen et al., 2017 ²⁴²	R. U.	0,82 (0,77-0,86)	0,74 (0,67-0,81)
Poon et al., 2010 ²⁴⁵	Snell et al., 2020 ²⁴⁴	R. U.	NP	0,65 (0,48-0,79)
Di Lorenzo et al., 2012* ²⁰⁴	Allen et al., 2017 ²⁴²	R. U.	NP	0,70 (0,64-0,77)
Scazzocchio et al., 2013* ¹⁸	Oliveira et al., 2014 ²⁴³	EE. UU.	NP	0,69 (0,64-0,75)
	Scazzocchio et al., 2017 ¹⁹	ES.	0,71 (0,66-0,76)	0,72 (0,66-0,77)
	Allen et al., 2017 ²⁴²	R. U.	0,71 (0,66-0,76)	0,69 (0,61-0,79)
	Snell et al., 2020 ²⁴⁴	R. U.	0,71 (0,66-0,76)	0,60 (0,48-0,79)
Parra-Cordero et al., 2013 ²⁰⁵	Allen et al., 2017 ²⁴²	R. U.	NP	0,64 (0,56-0,73)
	Oliveira et al., 2014 ²⁴³	EE. UU.	NP	0,61 (0,55-0,68)
Kuc et al., 2013 ²⁰⁷	Snell et al., 2020 ²⁴⁴	R. U.	NP	0,62 (0,57-0,67)
Crovetto et al., 2015 ²⁰	Snell et al., 2020 ²⁴⁴	R. U.	0,87 (0,78-0,79)	0,63 (0,46-0,78)

AUC: área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, NP: no publicada, E.U.: Reino Unido, EE. UU.: Estados Unidos, ES.: España. * = modelos que tuvieron buena discriminación ($0,7 \leq AUC < 0,8$) tras la validación externa.

- Modelo predictivo de la FMF para la PE a término

El modelo de la FMF de primer trimestre para la PE a término¹⁹⁶ se validado externamente 8 veces^{17,206,209,212,213,215,218,219}. De los estudios de validación externa, únicamente dos (O' Gorman et al., 2017 y Tan, Syngelaki et al., 2018) han incluido población gestante española. Ambos estudios incluyeron gestantes del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), el Hospital

Universitario San Cecilio (Granada) y el Hospiten Group (Tenerife)^{17,213}. Del total de gestantes incluidas en ambos estudios no consta en ninguno de los estudios cuántas fueron españolas.

A continuación se describen las principales validaciones externas del modelo de la FMF de primer trimestre publicadas hasta el momento para PE a término (**Tabla 6**)²⁴¹.

Tabla 6. Estudios de validación externa del modelo de la FMF realizados en primer trimestre para la predicción de PE a término.

Estudio de derivación	Estudio de validación externa	País	Estudio de derivación AUC (IC 95%)	Estudio de validación AUC (IC 95%)
Wright et al., 2012 ¹⁹⁶	Park et al., 2013 ²⁰⁶	Australia	0,83 (0,81-0,84)	0,76 (0,74-0,77)
(Primer trimestre)	Skrastad et al., 2015 ²⁰⁹	Noruega	0,83 (0,81-0,84)	0,73 (0,62-0,84)
	O' Gorman et al., 2016 ²¹²	Reino Unido	0,83 (0,81-0,84)	0,79 (NP)
			Para todos los tipos de PE ²⁴⁶	
	O' Gorman et al., 2017 ²¹³	Reino Unido España Bélgica Grecia Italia	0,83 (0,81-0,84)	0,79 (NP)
	Guizani et al., 2018 ²¹⁵	Bélgica	0,83 (0,81-0,84)	0,74 (0,73-0,76)
	Tan, Syngelaki et al., 2018 ¹⁷	Reino Unido España Bélgica Italia Grecia	0,83 (0,81-0,84)	0,78 (NP)
	Tan, Wright et al., 2018 ²¹⁸	Reino Unido	0,83 (0,81-0,84)	0,85 (0,83-0,87)
	Orosz et al., 2019 ²¹⁹	Hungría	0,83 (0,81-0,84)	No publicada

AUC: área bajo la curva ROC, IC 95%: Intervalo de confianza del 95% y NP: no publicada.

- **Estudios de validación externa realizados en el tercer trimestre**

De los modelos estudiados en nuestra tesis, el modelo de la FMF^{175,233}(FM + TAM + IPAUt + PIGF + sFlt-1), realizado en el tercer trimestre del embarazo, ha sido validado en el estudio STATIN (Döbert et al., 2022²³⁷), aunque este estudio incluyó gestantes españolas no se sabe cómo funcionó específicamente en dicha población (**Tabla 7**).

Tabla 7. Estudios de validación externa del modelo de riesgos competitivos de la FMF realizados en tercer trimestre para la predicción de PE a término.

Estudio de derivación	Estudio de validación externa	País	Estudio de derivación AUC	Estudio de validación AUC
Andrietti et al. ²³³	Döbert et al., 2022 ²³⁷	Inglaterra España Bélgica	0,939	0,920

AUC: área bajo la curva ROC

Los estudios actuales subrayan la necesidad de una mayor validación y optimización de las estrategias de predicción para la PE tardía y/o a término mediante la integración de nuevos biomarcadores y mejorando los algoritmos existentes.

1.8 Manejo clínico

1.8.1 Prevención

La prevención de la PE puede ser primaria, secundaria o terciaria.

La prevención primaria implica evitar el embarazo en mujeres con alto riesgo de PE y modificar estilos de vida o de alimentación para disminuir la incidencia de la enfermedad. Por lo tanto, la prevención de la PE requeriría un abordaje preconcepcional, que hace que muchos de los casos no se puedan prevenir.

La prevención secundaria consiste en la interrupción de los mecanismos fisiopatológicos conocidos de la enfermedad antes de su establecimiento. Los esfuerzos en esta dirección se han centrado en la identificación de mujeres con alto riesgo de PE y en la instauración de una intervención eficaz lo más precozmente posible para evitar la aparición de la enfermedad o sus complicaciones graves.

La prevención terciaria se basa en el uso de tratamientos para evitar las complicaciones de la PE, como por ejemplo el sulfato de magnesio, fármaco capaz de prevenir la aparición de la eclampsia²⁴⁷.

Uno de los retos más importantes de la obstetricia moderna es la identificación de embarazos con alto riesgo de sufrir la enfermedad y la adopción de las medidas necesarias para reducir la incidencia de la PE.

Numerosos estudios sobre la prevención de la PE se basan en intervenciones primarias, cuando se aplican a toda la población: ejercicio regular o medidas nutricionales como reducción de la ingesta de sal y antioxidantes como las vitaminas C y E, el ajo y el aceite marino²⁴⁸⁻²⁵². Otros estudios se basan en la prevención secundaria, cuando se aplican a la población de alto riesgo: medicamentos como progesterona, NO, aspirina y suplementos de calcio. A pesar de la variedad de posibles intervenciones profilácticas estudiadas, los estudios han demostrado resultados decepcionantes, sin evidencia suficiente como para ser recomendados, a excepción del calcio y la aspirina.

El tratamiento con AAS es la única intervención farmacológica respaldada por evidencia sólida para prevenir la PE. También, la suplementación con calcio ha demostrado ser efectiva pero sólo en poblaciones con una ingesta baja de este mineral en la dieta²⁵³.

El resto de las intervenciones preventivas requieren una mayor investigación y no deben ser recomendadas para su uso general fuera de los ensayos clínicos.

- **Aspirina**

La aspirina, conocida químicamente como ácido acetilsalicílico es uno de los medicamentos más famosos y ampliamente utilizados a nivel mundial. Desde su descubrimiento en el siglo XIX, la aspirina ha sido un componente esencial en la farmacología moderna debido a sus propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias.

Los orígenes de la aspirina se remontan a la antigüedad, donde varias culturas ya utilizaban extractos de plantas que contenían salicilato, como la corteza de sauce, para aliviar el dolor y bajar la fiebre. Sin embargo, el proceso para sintetizar el AAS en su forma actual comenzó a finales del siglo XIX. En 1897, en un laboratorio de Bayer en Alemania, el químico Félix Hoffmann sintetizó el AAS en forma pura y estable, el cual se convirtió en la sustancia activa de Aspirina²⁵⁴.

En 1979, un estudio demostró que las gestantes que habían tomado aspirina regularmente durante el embarazo tenían menos probabilidades de tener PE que las mujeres que no lo habían hecho²⁵⁵. En las décadas posteriores, más de 30 ensayos han investigado el beneficio de tomar AAS a dosis bajas, es decir, entre 50 a 150 mg al día para la prevención de la PE. Hoy en día, la aspirina es el fármaco de elección para la prevención de esta patología, basada en los hallazgos de un metaanálisis de datos de pacientes individuales que mostraron un beneficio moderado de la aspirina⁵. Dichos hallazgos fueron confirmados con el estudio ASPRE (“Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention”) ya que la administración de dosis bajas de aspirina (DBA) produce una disminución sustancial de la incidencia de PE temprana, aunque no disminuye la incidencia de PE a término¹⁹⁹.

La aspirina es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y sus propiedades farmacológicas cuando se toma a dosis inferiores a 300 mg se deben fundamentalmente a que inactiva selectiva e irreversiblemente la enzima ciclooxigenasa 1 (COX-1), suprimiendo la producción de prostaglandinas y

tromboxanos, e impidiendo la vasoconstricción y la agregación plaquetaria¹¹. La dosis recomendada de aspirina varía entre 60 y 150 mg diarios, pero la dosis óptima sigue siendo incierta. Estudios observacionales han sugerido que 60-80 mg podrían ser insuficientes en algunas mujeres y que 100-160 mg pueden ser necesarios para optimizar la prevención de PE siendo estas últimas dosis más efectivas para reducir el riesgo de PE²⁵⁶.

El estudio ASPRE demostró que, en mujeres con alto riesgo de PE pretérmino identificadas mediante cribado combinado utilizando el algoritmo de la FMF, realizado entre las semanas 11 y 13 de gestación, la administración de aspirina a dosis de 150 mg/día desde la semana 11-14 hasta la 36, disminuyó la prevalencia de PE pretérmino en, aproximadamente, un 60%²⁵⁷. Incluso con una tasa de adherencia al tratamiento del 90%, la reducción en la PE pretérmino llega a ser del 75% y alcanzó el 95% cuando se excluyeron las gestantes con HTAc, ya que en dichas gestantes la aspirina no mostró ningún beneficio significativo sobre la disminución de la prevalencia de PE pretérmino²⁵⁸.

En un estudio posterior, Nicolaides y colaboradores presentaron la hipótesis de que la aspirina podría retrasar la edad gestacional en la que se desarrolla la PE, ya que parece retrasar la aparición de la enfermedad al retrasar el envejecimiento placentario. Sus hallazgos indicaron que la administración de aspirina retrasó el parto en mujeres con PE en aproximadamente 4,4 semanas, lo que sugiere la posibilidad de que la aspirina podría tener un efecto en la conversión de casos de PE pretérmino en casos de PE a término²⁵⁹.

En relación al momento en que se inicia la profilaxis, un metaanálisis reciente ha demostrado que la aspirina a dosis bajas debe ser administrada antes de la semana 16 de gestación para que pueda reducir el riesgo de PE (RR 0,57; IC 95% 0,43-0,75; $p < 0,001$), ya que su administración posterior no produce ningún beneficio²⁶⁰.

En lo que respecta a los riesgos vinculados al uso de DBA durante el embarazo, los estudios han concluido que no existe una relación entre su utilización y complicaciones tanto para la madre como para el feto²⁶¹. Además, en el estudio ASPRE se comprobó que la administración de AAS a dosis de 150 mg reducía la PE sin provocar efectos adversos tanto en la madre como en el feto¹⁹⁹.

A nivel materno, no se ha encontrado evidencia de aumento de ningún tipo de sangrado materno debido al uso de DBA. De igual forma, la evidencia más sólida disponible indica que el uso de más de 100 mg al día de AAS iniciado antes de la semana 16 no incrementa el riesgo de desprendimiento de placenta ni de hemorragia antes del parto. Tampoco se han observado efectos adversos adicionales, relacionados con la anestesia epidural, en mujeres que toman AAS a bajas dosis en comparación con placebo. En caso de experimentar sangrado vaginal durante la toma de AAS, se recomienda una evaluación cuidadosa, aunque en principio no sería necesario suspender el tratamiento.

A nivel fetal, varios estudios prospectivos y de casos y controles no han encontrado asociación entre el consumo diario de 60-150 mg de AAS durante el tercer trimestre del embarazo y el cierre prematuro del ductus arterioso, ni un incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular u otros sangrados neonatales²⁶².

Como posibles efectos secundarios, destacan la alergia a la aspirina o la intolerancia gástrica que se puede presentar en, aproximadamente, en el 10% de las mujeres que reciben DBA.

Un argumento en contra de realizar el cribado poblacional de PE precoz es que, si la toma de AAS a dosis bajas es segura durante el embarazo, podría considerarse su administración a todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, aunque los efectos adversos pueden pasar desapercibidos cuando se trata a una pequeña proporción de la población, estos pueden hacerse aparentes cuando se administra a un número mayor de gestantes. Un estudio de cohortes poblacional realizado en Italia involucró a 186.425 individuos tratados con DBA, en comparación con 186.425 controles. Se observó que la tasa de hospitalización debida a sangrado gastrointestinal mayor o hemorragia cerebral era significativamente más alta tras el inicio del tratamiento con AAS²⁶³. Por lo tanto, es importante identificar al subgrupo de embarazadas con mayor riesgo de desarrollar PE precoz y considerar la toma de AAS sólo en dicho subgrupo²⁶⁴.

- **Pravastatina**

Se sabe que la PE comparte varios mecanismos fisiopatológicos con la ECV, lo que ha motivado en los últimos años la investigación sobre la utilidad de las estatinas en la prevención y el manejo de la PE.

Las estatinas regulan al alza la enzima óxido nítrico sintasa endotelial, lo que favorece la producción de NO en los vasos sanguíneos, además de estimular la liberación de VEGF y PlGF, y reducir los niveles de sFlt-1 y sEng. Tienen propiedades antiinflamatorias, entre las que destacan la reducción de la proteína C reactiva, el aumento de los niveles de citocinas antiinflamatorias de tipo TH2 y la disminución de la producción de citocinas proinflamatorias de tipo TH1. Estos efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, junto con otras acciones pleiotrópicas sobre la formación de radicales libres de oxígeno y la proliferación de células musculares lisas, sugieren que las estatinas podrían ser candidatas prometedoras para la prevención y el tratamiento de la PE²⁶⁵.

La pravastatina, específicamente, ha sido estudiada en investigaciones preclínicas y clínicas por su capacidad para revertir el desequilibrio angiogénico que ocurre durante el embarazo con PE. También, se ha comprobado que ayuda a mejorar la salud endotelial y a prevenir lesiones oxidativas e inflamatorias. Además, estudios en humanos han demostrado que es un fármaco seguro para su uso en mujeres embarazadas²⁶⁶.

En 2016, Costantine y colaboradores publicaron un estudio piloto aleatorizado sobre el tratamiento con pravastatina en gestantes con alto riesgo de PE, desde las semanas 12-16 de gestación hasta el

parto. En este estudio no se observaron efectos adversos, y los resultados fueron alentadores en cuanto a la reducción de la tasa de PE. Posteriormente, este grupo concluyó que era necesario realizar una investigación de mayor alcance para evaluar la eficacia del tratamiento²⁶⁶.

Posteriormente, se realizó el ensayo clínico multicéntrico (STATIN) con el fin de evaluar la efectividad de la pravastatina en la reducción del riesgo de PE a término. Este estudio demostró que, en mujeres con embarazos únicos con alto riesgo de PE a término, la administración de 20 mg diarios de pravastatina desde las 35-37 semanas de gestación hasta el parto no redujo la incidencia de parto con PE²⁶⁷.

En 2024 se publicó un metaanálisis para evaluar el uso profiláctico de la pravastatina en gestantes con alto riesgo de PE, no pudiendo demostrar el beneficio de esta estatina para prevenir la PE en mujeres embarazadas de alto riesgo. Sin embargo, dicho metaanálisis sólo incluyó estudios preliminares, con un pequeño tamaño muestral, lo que subraya la necesidad de realizar ensayos clínicos bien diseñados y con la potencia adecuada²⁶⁸.

1.8.2 Tratamiento

La PE es una complicación grave del embarazo que puede tener consecuencias graves, a corto y largo plazo tanto para la madre como para el feto. Es importante destacar que la expulsión de la placenta es el único tratamiento definitivo para la PE.

Los pilares del manejo de la PE se centran en la corrección de la hipertensión materna, la profilaxis de las convulsiones y garantizar el bienestar fetal. Estas medidas, cuando se aplican de manera adecuada y en el momento preciso, han demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad materna y fetal²⁶⁹.

Para limitar las complicaciones materno-fetales se utilizan antihipertensivos orales combinados con antiagregantes plaquetarios y sulfato de magnesio²¹. Si la edad gestacional es inferior a 34 semanas y la presión arterial puede controlarse, en ausencia de otros síntomas, el embarazo puede prolongarse para evitar las complicaciones asociadas a un parto prematuro. Sin embargo, si el tratamiento no corrige la hipertensión materna grave o si hay signos de afectación multisistémica materna o sufrimiento fetal, está justificado el parto.

Es esencial identificar y tratar la hipertensión grave persistentemente elevada para prevenir la morbilidad y mortalidad tanto materna como fetal. En el caso de una emergencia hipertensiva aguda, se considera el uso de labetalol (un betabloqueante) y/o hidralazina (un vasodilatador) como tratamientos de primera línea, administrados intravenosamente en forma de bolo. En casos donde no se pueda acceder a la vía intravenosa, el nifedipino oral de liberación inmediata (un bloqueante de los canales de calcio) puede ser utilizado como tratamiento de primera elección. El objetivo terapéutico es disminuir la presión arterial materna en un 15-25%, para mantener una PAS entre 140-150 mmHg

y una PAD entre 90-100 mmHg. Es fundamental evitar una reducción excesiva de la presión arterial, ya que esto puede disminuir aún más la perfusión placentaria y potenciar los efectos negativos sobre el feto. Cuando se desarrolla una PE grave antes de las 34 semanas de gestación en una gestante por lo demás estable, puede considerarse un tratamiento hospitalario conservador. Pero, en caso de enfermedad grave progresiva o síndrome de HELLP, estaría indicada la finalización de la gestación. Se han utilizado el intercambio de plasma y la terapia con esteroides en el manejo de mujeres con PE grave recalcitrante y síndrome HELLP no remitente con resultados favorables²⁷⁰.

La prevención de las convulsiones maternas (eclampsia) se logra mediante el uso de sulfato de magnesio, que se administra en forma de bolo intravenoso o inyección intramuscular. El sulfato de magnesio ha demostrado ser superior a otros anticonvulsivantes en la prevención de las crisis eclámpicas y se considera, por tanto, el tratamiento de primera línea. Además, tiene el efecto favorable de bajar la presión arterial materna.

La evaluación del estado fetal se realiza en función de la edad gestacional y del estado de la madre. En contextos más agudos, se utiliza la monitorización fetal continua en un esfuerzo por evaluar los signos de hipoxia intrauterina. Tras la estabilización materna, pueden utilizarse otros mecanismos de evaluación fetal (perfiles biofísicos, prueba no estresante fetal y/o evaluaciones Doppler útero-feto-placentario). Si los resultados son indicativos de riesgo de pérdida de bienestar fetal estaría indicada la finalización de la gestación²⁶⁹.

*Justificación e importancia del
estudio*

2. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La PE tardía no es, de ninguna manera, una afección benigna, ya que puede asociarse con graves complicaciones tanto maternas como fetales. Además, la incidencia de la PE aumenta conforme aumenta la edad gestacional, de manera que la PE tardía representa el 70% de los casos de PE en los países en desarrollo y el 90% en los países desarrollados³⁹.

Los objetivos del cribado de la PE tardía se centran en minimizar la aparición de complicaciones maternas y perinatales, determinando el momento y el lugar más adecuados para finalizar la gestación²⁷¹.

En sí misma, la investigación en gestantes es infrecuente ya que se considera una población vulnerable. Esto conlleva que la investigación en la salud de las mujeres durante el embarazo sea dificultosa y sufra demoras que no afectan a otras poblaciones de nuestra sociedad.

Se han publicado diferentes modelos de cribado de la PE tardía, pero, hasta la fecha, la mayoría no han sido validados en una población de gestantes diferente a la que se desarrolló el modelo. Dentro del enorme abanico de posibilidades en cuanto a modelos de cribado, nos interesa validar aquellos que se ajusten más a nuestra población de gestantes y a nuestro modelo asistencial, así como diseñar un algoritmo de cribado propio que se ajuste a nuestra población.

Por esta razón, se decidió validar el algoritmo de riesgos competitivos de la FMF del tercer trimestre del embarazo, ya que, aunque ha sido validado previamente en el estudio de Döbert et al., 2022²³⁷, no se conoce su funcionamiento, para la predicción de la PE a término, en la población española. También, se optó por validar el algoritmo Gaussiano (software SsdwLab 6.3), que es el utilizado en nuestro hospital para el cribado de PE precoz, y que tampoco ha sido validado para la predicción de PE tardía.

Hipótesis

Hipótesis

3. HIPÓTESIS

Hipótesis conceptual

Múltiples algoritmos han sido diseñados con el objetivo de predecir la aparición de la PE tardía, sin embargo, hasta la fecha, muy pocos han sido validados en poblaciones distintas a la que fueron desarrollados. La prevalencia de esta patología, así como las características propias de las gestantes es diferente según el área geográfica, lo cual podría influir en la validez externa de dichos modelos en cuanto a las tasas de detección de la enfermedad.

La hipótesis de este estudio es que los modelos de cribado de PE tardía más comúnmente utilizados en Europa pueden ser una herramienta útil en el cribado de PE tardía en las gestantes del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Universitario Dr. Balmis (HGU Dr. Balmis).

Hipótesis Estadísticas

Hipótesis nula (H_0): los modelos de cribado de PE tardía existentes, el Gaussiano y el de la FMF, no son útiles para la predicción de esta enfermedad en nuestra población de gestantes, y no es posible desarrollar un modelo propio que mejore la capacidad predictiva de éstos.

Hipótesis alternativa (H_1): los modelos de cribado de PE tardía existentes, el Gaussiano y el de la FMF, son útiles para la predicción de esta enfermedad en nuestra población de gestantes, aunque es posible desarrollar un modelo propio que mejore la capacidad predictiva de éstos.

Objetivos

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Comparar la utilidad de dos modelos de predicción de PE tardía en nuestra población de gestantes.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir y analizar las características maternas, los datos clínicos del embarazo, los parámetros biofísicos y bioquímicos, los riesgos de preeclampsia, los resultados obstétricos y perinatales de las gestantes incluidas en el estudio y en función del desarrollo o no de PE tardía.
 - 1.1 Analizar la prevalencia de PE tardía en nuestra población de gestantes.
 - 1.2 Analizar las características maternas y los datos clínicos del embarazo en función del desarrollo o no de PE tardía.
 - 1.3 Analizar los parámetros biofísicos en función del desarrollo o no de PE tardía.
 - 1.4 Analizar los parámetros bioquímicos en función del desarrollo o no de PE tardía.
 - 1.5 Analizar los resultados obstétricos en función del desarrollo o no de PE tardía.
 - 1.6 Analizar los resultados perinatales en función del desarrollo o no de PE tardía.
2. Determinar la capacidad predictiva de dos modelos de predicción de PE tardía en nuestra población de gestantes:
 - El algoritmo de la Fetal Medicine Foundation para la predicción de PE tardía, cuyo software está disponible de forma gratuita *online* en la dirección:
<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/third-trimester>
 - El algoritmo Gaussiano para la predicción de PE tardía, cuyo software SsdwLab 6 está disponible en nuestro hospital.
3. Analizar si es posible mejorar estos dos modelos predictivos de PE tardía.
 - 3.1 Modificando los puntos de corte para nuestra población de gestantes.
 - 3.2 Mediante la incorporación de otras variables estudiadas que no son constructoras de estos modelos.
4. Desarrollar un modelo predictivo propio, ajustado a nuestra población de gestantes, combinando factores maternos de la historia clínica, factores biofísicos y bioquímicos.

Material y Métodos

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

La presente tesis doctoral se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo tipo seguimiento de una cohorte para comprobar la capacidad de detección de la PE tardía utilizando dos modelos distintos de cribado de PE tardía.

Se ha llevado a cabo en las gestantes del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Universitario Dr. Balmis.

Las gestantes se reclutaron en el periodo comprendido desde febrero de 2022 a noviembre de 2023.

5.2 Pacientes

5.2.1 Tamaño muestral

Se calculó el tamaño de la muestra con el programa Epidat[®]. Para un tamaño poblacional de, aproximadamente, 1.800 gestantes que dan a luz en un año en el HGU Dr. Balmis de Alicante, una tasa de preeclampsia tardía esperada del 1,7% (según datos del propio hospital del año 2019: prevalencias de PE total= 2,19%, PE precoz=0,47% y PE tardía=1,72%), con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 0,3% y unas pérdidas estimadas del 10%, se calculó un tamaño muestral estimado de 1.581 mujeres gestantes.

5.2.2 Selección de la población de estudio

Se propuso participar en el estudio a todas aquellas gestantes del Departamento de Salud de Alicante - Hospital General que acudieron a las consultas de Obstetricia para la realización de la ecografía del tercer trimestre del embarazo (realizada entre las 34+0 y 36+6 semanas de gestación). Tras explicarles el objetivo del estudio, la metodología, así como los riesgos y beneficios de la investigación se les solicitó que firmaran el documento de consentimiento informado (**Anexo V**). Las gestantes que cumplían con los criterios de inclusión y que firmaron el consentimiento informado entraron a formar parte del estudio.

5.2.3 Población de estudio

Las gestantes seleccionadas para este estudio cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión definidos a continuación:

✓ **Criterios de inclusión**

- Gestantes \geq 16 años
- Gestación única con feto vivo

- Gestación controlada en el Servicio de Obstetricia del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Universitario Dr. Balmis

- Parto en el Hospital General Universitario Dr. Balmis

✓ **Criterios de exclusión**

- Gestaciones múltiples

- Gestantes cuyo feto presentase una anomalía/s morfológica/s mayor/es o aneuploidías

- Gestantes que dieron a luz en el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, pero cuya gestación fue controlada en otro Departamento de Salud

- Gestantes a las que no se les realizó el cribado de preeclampsia de primer trimestre

- Gestantes con dificultad idiomática y que no contaron con un intérprete

5.3 Descripción de las variables del estudio

Los parámetros de estudio incluidos en esta tesis doctoral incluyeron variables clínicas tanto maternas como neonatales, parámetros biofísicos y bioquímicos.

Las variables del estudio quedan reflejadas en la Hoja de Recogida de Datos adjunta (**Anexo II**).

- **Variable principal:** desarrollo de preeclampsia tardía

- **Variables clínicas:**

✓ **Características maternas**

Datos demográficos y epidemiológicos

- Edad materna (años)
- Etnia: caucásica y otras (afrocaribeña, asiática, marroquí)
- Altura (cm), peso (kg), IMC (Kg/m²)
- Hábitos tóxicos: tabaco, alcohol y/o drogas
- Paridad (número de partos previos)
- Historia familiar de preeclampsia

Comorbilidades maternas

- Hipertensión crónica
- Antecedente personal de preeclampsia y/o CIR
- Diabetes pregestacional
- Síndrome antifosfolípido
- Enfermedad renal
- Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad sistémica: HTAc, antecedentes personales de PE y/o CIR, diabetes pregestacional, SAF y la enfermedad renal.

- ✓ **Datos clínicos del embarazo**
 - a. Tipo de concepción (espontáneo o gestación tras técnica de reproducción asistida incluyendo FIV con óvulos propios u ovodonación)
 - b. Ganancia ponderal durante el embarazo (kg)
 - c. Toma de aspirina (AAS)
 - d. Edad gestacional al parto (semanas y días)

- ✓ **Parámetros biofísicos**
 - a. TAS, TAD y TAM medidas entre las semanas de gestación 11+0-13+6
 - b. IP medio de las arterias uterinas en la ecografía del primer trimestre
 - c. TAS, TAD y TAM medidas entre las semanas de gestación 19+0-22+6
 - d. IP medio de las arterias uterinas en la ecografía del segundo trimestre
 - e. TAS, TAD y TAM medidas entre las semanas de gestación 34+0-36+6
 - f. IP de la arteria uterina derecha en la ecografía del tercer trimestre
 - g. IP de la arteria uterina izquierda en la ecografía del tercer trimestre
 - h. IP medio de las arterias uterinas en la ecografía del tercer trimestre

- ✓ **Parámetros bioquímicos**
 - a. Valor del PIGF (pg/mL) en la semana de gestación 8+6-13+6
 - b. Valor del PIGF (pg/mL) en la semana de gestación 34+0-36+6
 - c. Valor del s-Flt1 (pg/mL) en la semana de gestación 34+0-36+6
 - d. Ratio sFlt-1/PIGF en la semana de gestación 34+0-36+6
 - e. Valor de la creatinina (mg/dL) en analítica del tercer trimestre
 - f. Proteinuria en la analítica del tercer trimestre

- ✓ **Riesgos de PE**
 - a. Riesgo de PE precoz calculado con el algoritmo Gaussiano
 - b. Riesgo PE tardía calculado con el algoritmo Gaussiano
 - c. Riesgo PE tardía calculado con el algoritmo de la FMF

- ✓ **Resultados obstétricos**
 - a. Complicaciones obstétricas: diabetes gestacional, HTA gestacional, oligoamnios, colestasis gravídica y/o CIR (definido como un PFE inferior al percentil 3 o al p 10 en combinación con Doppler fetoplacentario anormal²⁴).
 - b. Ingreso materno en la unidad de cuidados intensivos o reanimación (UCI/REA)

- ✓ **Resultados perinatales**
 - a. Sexo del recién nacido
 - b. Peso del recién nacido (g)
 - c. Percentil de peso del recién nacido
 - d. Recién nacido con bajo peso para la edad gestacional (definido como un peso al nacimiento $p < 10$)
 - e. Ingreso del recién nacido en Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)
 - f. Óbito fetal

5.4 Procedimiento

Para la realización de este estudio las gestantes fueron reclutadas en la visita del tercer trimestre con el Obstetra, visita que se realiza entre las 34+0-36+6 semanas de gestación y que se lleva a cabo en las consultas externas del centro de especialidades (CCEE) de Babel, del hospital de San Vicente y en la consulta de alto riesgo del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Antes de proceder a la realización de la ecografía del tercer trimestre de gestación se explicó el estudio a las gestantes que cumplían los criterios de inclusión y aquellas que aceptaron participar en el estudio firmaron la hoja de consentimiento informado (**Anexo V**).

Los objetivos de la ecografía del tercer trimestre de gestación son: la evaluación del crecimiento fetal, la detección de anomalías fetales de expresividad tardía, la identificación de la estática fetal y el diagnóstico de anomalías placentarias y/o del volumen de líquido amniótico. A las gestantes que aceptaron participar en el estudio se les realizó también la medición del IP de ambas arterias uterinas. La ecografía se realizó con un equipo Voluson S8, disponible en todas las consultas. Estos ecógrafos están equipados con transductor transabdominal y transvaginal multifrecuencia y con Doppler color y pulsado. Las exploraciones fueron realizadas por cuatro obstetras con experiencia en ecografía y que cuentan con el Nivel III de Capacitación Ecográfica de la SEGO.

- **Técnica de medición de las arterias uterinas en tercer trimestre**

Para la medición del IP de las arterias uterinas la ecografía se realizó vía transabdominal. Se colocó la sonda en el cuadrante inferior del abdomen, con ángulo dirigido hacia la parte interna y se utilizó el Doppler color para identificar la arteria uterina en el “supuesto” cruce con la arteria iliaca externa. Las mediciones se realizaron a 1 cm distal al punto de cruce. En todos los casos, una vez asegurado que el ángulo era inferior a 30º, se colocó la ventana del Doppler pulsado sobre toda la anchura del vaso. Luego se aplicó la corrección angular y se actualizó la señal hasta que se obtuvieron 3 ondas consecutivas similares. Se midió el IP de las arterias uterinas derecha e izquierda (**Figura 11**).



Figura 11. Medición de las arterias uterinas en el tercer trimestre del embarazo.

En dicha visita se realizó también, de forma rutinaria, la toma de la tensión arterial. En aquellas gestantes que aceptaron participar en el estudio se determinó, además, la tensión arterial media.

- **Toma de la tensión arterial**

La presión arterial fue medida automáticamente utilizando un dispositivo calibrado y siguiendo un procedimiento estándar: medición única de la presión arterial en un solo brazo (derecho o izquierdo) estando las mujeres sentadas y tras un periodo de descanso de 5 minutos.

La Tensión Arterial Media (TAM) se calculó mediante la fórmula:

$$TAM = TAD + (TAS - TAD) / 3$$

Los datos referentes a los valores del IPAUt y TA quedaron registrados en las historias clínicas de todas las gestantes en Orion Clinic y/o Abucasis, programas pertenecientes al Sistema Informático Hospitalario y de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana. Se diseñó una hoja de recogida de datos específica (**Anexo III**) para el estudio en la que se incluyeron los siguientes datos:

- Número sanitario (SIP) de la gestante
- Fecha
- FUR y semanas de gestación

- Valor del IP de la arteria uterina derecha e izquierda
- Valor de la TA
- Nombre, apellidos y firma del obstetra que realizó la exploración

Dichas hojas fueron remitidas diariamente al laboratorio en sobre cerrado siguiendo el circuito habitual que existe entre el CCEE Babel, Hospital de San Vicente y las Consultas Externas del hospital con el laboratorio del HGU Dr. Balmis. Al contenido de dicho sobre con los datos mencionados solamente tuvo acceso la investigadora principal del estudio.

A las gestantes incluidas en el estudio se les realizó la determinación del PIGF y el sFlt-1 en la analítica que, por protocolo, se lleva a cabo en el tercer trimestre. En dicha analítica también se incluyen las proteínas en orina y la creatinina en suero, que son determinaciones habituales en el seguimiento del tercer trimestre del embarazo según nuestro protocolo asistencial. Sin embargo, la determinación de los factores angiogénicos se realizó a propósito para nuestro estudio, aunque aprovechando la misma muestra. Por tanto, el hecho de participar en el estudio no supuso para las gestantes una extracción adicional, ni de sangre ni de orina.

En base a los criterios de inclusión y exclusión definidos en el estudio, todas las gestantes participantes debían contar con el cribado de preeclampsia de primer trimestre.

Según nuestro protocolo de asistencia, en la primera visita de gestación, realizada en el primer trimestre, se recogieron las características clínicas y demográficas maternas.

En la **analítica del primer trimestre** (realizada entre las semanas 8+6-13+6 semanas de gestación) se determinó también el PIGF, la fracción beta-hCG libre y la PAPP-A, para el cálculo de riesgo tanto de aneuploidías como de la PE precoz, de acuerdo con la práctica clínica habitual en nuestro Departamento desde el año 2021.

En la **ecografía del primer trimestre**, realizada entre las 11+0 y 13+6 semanas de gestación, se incluyó:

- La medida de la Longitud cráneo-caudal (LCC) fetal, para confirmar la edad gestacional
- La medida de la TN, para el cálculo de riesgo de aneuploidías
- La medición del Índice de Pulsatilidad de ambas arterias uterinas, para el cálculo de riesgo de PE. La medición del IP de las AUt se realizó siguiendo las recomendaciones de la FMF (**Figura 12**).

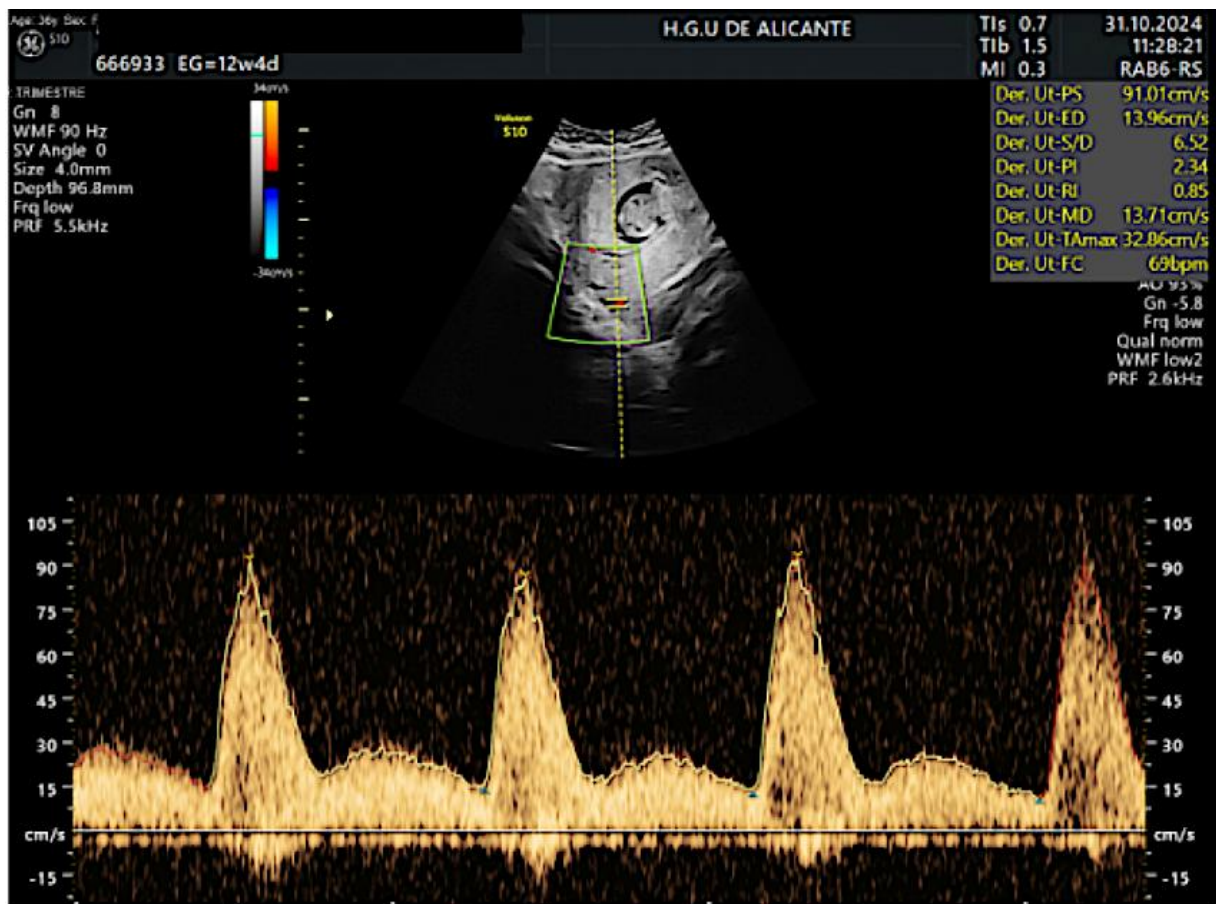


Figura 12. Medición de las arterias uterinas en el primer trimestre del embarazo.

- **Técnica de medición de las arterias uterinas**

Se colocó a las mujeres en posición semisentada y se utilizó una ecografía transabdominal para obtener un corte sagital del útero y del canal cervical. Primero se identificó el orificio cervical interno. Posteriormente, el transductor se inclinó suavemente de un lado a otro y se utilizó el mapeo de flujo de color para identificar las arterias uterinas como vasos que discurren a ambos lados del cuello uterino.

Se utilizó la técnica de Doppler pulsado para obtener las ondas de la velocidad del flujo de la rama ascendente de la arteria uterina en el punto más cercano al orificio interno. Cuando se obtuvieron tres formas de onda consecutivas similares, se midió el IP y se calculó el IP medio de las arterias izquierda y derecha (Figura 12).

En dicha visita también se realizó la toma de la tensión arterial sistólica y diastólica según la técnica descrita anteriormente.

En la **ecografía del segundo trimestre**, realizada entre las 19+0 y 21+6 semanas de gestación, se midieron la tensión arterial y el IP medio de ambas arterias uterinas, conforme a la práctica clínica habitual. Ambos marcadores biofísicos se midieron según los procedimientos anteriormente descritos.

5.5 Recogida y procesamiento de las muestras

5.5.1 Recogida de las muestras

Las gestantes acudieron a su Centro de Salud correspondiente para realizarse la analítica del tercer trimestre de gestación. Presentaron el volante emitido para realizarse la analítica habitual correspondiente a esta etapa del embarazo, que incluía pruebas de suero y orina. Además, se adjuntó a la solicitud una hoja adicional diseñada específicamente para la determinación de los factores angiogénicos del tercer trimestre (**Anexo IV**).

Se recogió muestra de orina y se extrajo sangre periférica de la vena cubital mediante el sistema Vacutainer en tubos secos con gel. Se recogió en cada extracción un tubo de sangre de 5 mL sin anticoagulante con gel separador para la obtención de suero. Estos tubos de sangre fueron transportados al laboratorio bajo las condiciones adecuadas de temperatura. Una vez en el laboratorio del hospital, los tubos sin anticoagulante se dejaron reposar a temperatura ambiente para la retracción del coágulo de fibrina, y posteriormente se centrifugaron a 3004 g (4150 rpm) durante 10 minutos a temperatura ambiente. Una parte del suero obtenido se utilizó para la medición de creatinina y las determinaciones bioquímicas incluidas en la analítica del tercer trimestre, la cual se realiza de manera rutinaria a todas las gestantes según el protocolo establecido en nuestro Departamento.

Para la determinación de los marcadores angiogénicos se hicieron alícuotas de 500 μ L de suero del tubo primario y se congelaron a menos 20°C hasta el momento de la medición de PIGF y sFlt-1, tal y como se indica en los inserts de estas dos técnicas proporcionados por la casa comercial Roche Diagnostics®. A aquellas gestantes que aceptaron la participación en el estudio se les realizó la medición de PIGF y sFlt-1. El tiempo de almacenamiento previo al análisis fue variable pero los factores angiogénicos del tercer trimestre siempre fueron determinados en un plazo no superior a un mes tras la extracción de la muestra, tal y como está descrito por el fabricante.

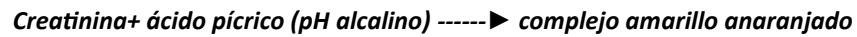
En cuanto a la muestra de orina, a todas las gestantes se les hizo la tira reactiva en la orina fresca sin centrifugar y dentro de las primeras dos horas tras la recogida de la muestra. El análisis de orina reciente está incluido dentro de la analítica del tercer trimestre, la cual se realiza de manera rutinaria a todas las gestantes según el protocolo establecido en nuestro Departamento.

5.5.2 Procesamiento analítico de las muestras

Todos los parámetros bioquímicos estudiados en esta tesis fueron analizados en el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario Dr. Balmis.

Para el análisis de los parámetros de laboratorio se utilizaron dos analizadores automatizados de la casa comercial Roche Diagnostics®. Los parámetros determinados en cada equipo, así como el principio analítico utilizado se detallan a continuación. En todos los casos se utilizaron reactivos de la misma casa comercial.

La creatinina se determinó mediante una prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé en el módulo e702 del autoanalizador Cobas 8000. En una solución alcalina, la creatinina forma un complejo amarillo-naranja con el picrato.



La tasa de formación de colorante es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

Para el análisis cualitativo de la proteinuria en orina se utilizaron tiras de orina semicuantitativas. Las proteínas en orina reciente mediante tira reactiva se determinaron en el autoanalizador cobas u 601. Este analizador utiliza tiras reactivas de calidad probada (diseñadas con la tecnología de sellado de red Combur-Test®) y la nueva generación de tecnología de fotómetro (toma de imágenes de alta resolución de las almohadillas de las tiras reactivas) para proporcionar resultados fiables. Para medir las proteínas, la prueba se basa en el principio de error proteico de un indicador del pH y es de particular sensibilidad frente a la albúmina.

Los niveles de PIGF y sFlt-1 se determinaron mediante un inmunoensayo de tipo sándwich con detección por electroquimioluminiscencia (ECLIA) en el módulo e602 del autoanalizador Cobas 8000. La ECLIA es un método que combina la reacción antígeno-anticuerpo en la superficie de una micropartícula magnética, con la reacción electroquímica sobre la superficie de un electrodo para generar luminiscencia. Esa luminiscencia se basa en la interacción entre quelato de rutenio y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino.

En una primera fase, se produce una primera incubación con un anticuerpo monoclonal anti-analito biotinilado y un anticuerpo monoclonal anti-analito marcado con quelato de rutenio, donde éstos forman con el analito un complejo sándwich. En una segunda incubación, después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas magnéticas recubiertas con estreptavidina se fijan temporalmente a la superficie del electrodo y los elementos no fijados se eliminan. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente por la interacción entre el quelato de rutenio y la tripropilamina cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador (**Figura 13**).

La duración total de cada determinación fue de 18 minutos. Los resultados se determinaron mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a dos puntos y una curva máster suministrada por el fabricante.

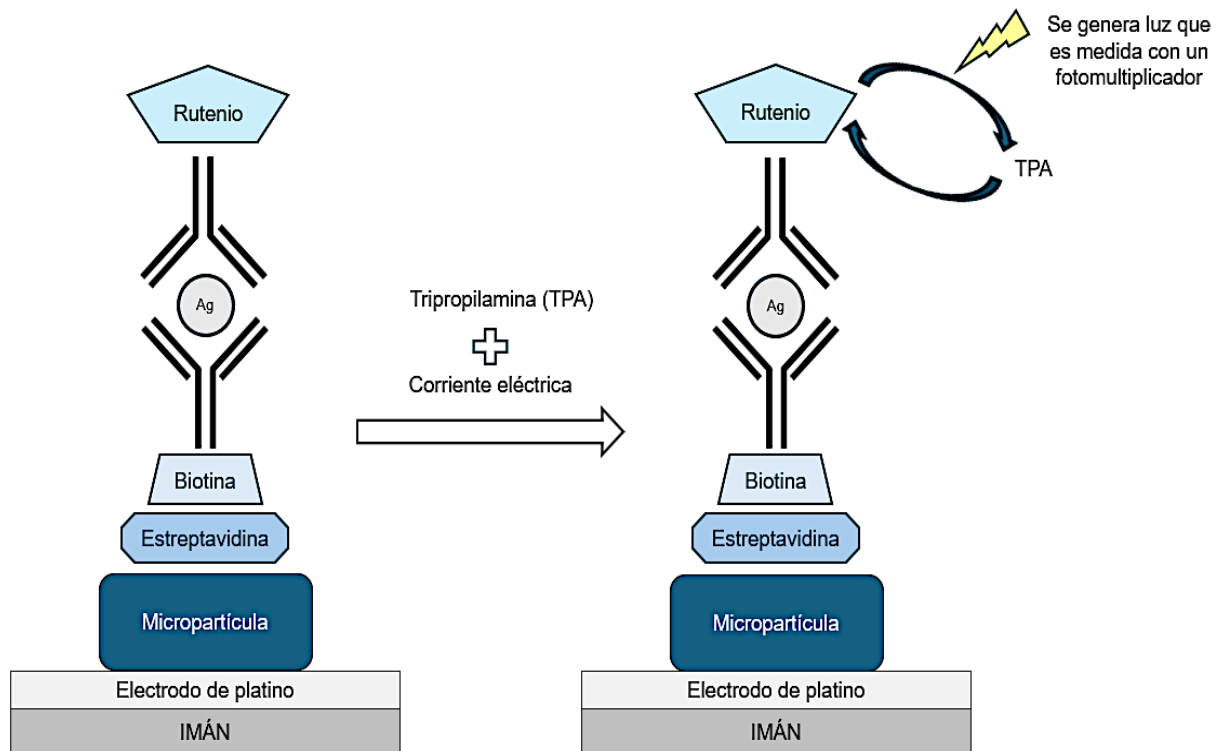


Figura 13. Esquema de la reacción electroquimioluminiscente.

5.6 Cálculo de riesgo de preeclampsia tardía

5.6.1 Algoritmos utilizados

- **Modelo Gaussiano**

Se obtuvo el riesgo de PE tardía del modelo Gaussiano de la plataforma SsdwLab 6.3, programa utilizado en la práctica clínica habitual en nuestro Departamento para el cálculo de riesgo de PE precoz y aneuploidías (perfil 901. Cribado combinado primer trimestre + PE Roche 2019). Además, el programa también se utilizó para calcular el riesgo de PE tardía. Dicho riesgo se calcula en el primer trimestre, ya que la plataforma proporciona tanto el riesgo de PE precoz como el de PE tardía, aunque en nuestro Departamento y, según nuestro protocolo asistencial, solo se informa a la gestante del resultado del cribado de PE precoz.

El cálculo de riesgo de PE tardía del modelo Gaussiano realizado en el primer trimestre de gestación incluye las siguientes variables:

- **Características maternas:** edad, peso (kg), altura (cm), raza/etnia (blanca, negra, asiática, marroquí u otra), hábito tabáquico (Sí/No), enfermedad sistémica materna (diabetes

pregestacional, hipertensión crónica, antecedentes personales de preeclampsia y/o CIR, síndrome antifosfolípido, enfermedad renal y lupus eritematoso sistémico), historia familiar de PE, paridad (nulíparas/múltiparas), tipo de embarazo (espontáneo, FIV, inseminación artificial, transferencia de embriones congelados u otro).

- **Marcadores biofísicos:** IP de arteria uterina derecha e izquierda, tensión arterial sistólica y diastólica.
- **Marcadores bioquímicos:** PAPP-A (mUI/mL) y PIGF (pg/mL).

Estas variables fueron introducidas en el primer trimestre del embarazo en el software de detección prenatal SsdwLab 6 (SBP Soft 2007 S.L). Hay variables que es obligatorio introducir en el programa para el cálculo de riesgo de PE tardía como la edad, el peso, la altura, el IP de arteria uterina derecha e izquierda, la TAS, la tensión arterial diastólica, la PAPP-A y el PIGF. El resto de las variables descritas anteriormente no son obligatorias para el cálculo del riesgo final de PE.

Las siguientes imágenes (**Figuras 14-18**) ilustran las distintas pestañas del programa utilizado para la detección de aneuploidías y preeclampsia, en las cuales se introducen los datos correspondientes.

En primer lugar, se registraron los datos de la gestante, incluyendo nombre, apellidos, SIP, fecha de nacimiento y raza/etnia, tal como se muestra en la **Figura 14**. A partir de la fecha de nacimiento, el programa calcula automáticamente la edad materna en años.

The image shows a screenshot of the SsdwLab 6.3 software interface. At the top, there is a navigation bar with several tabs: 'Paciente', 'Embarazo', 'Cribado', 'Bioquímica', 'Ecografía', and 'Riesgo'. Below the navigation bar is an 'Editar' button. The main content area is titled 'Datos de la paciente' and contains the following fields:

- ID Paciente: Text input field.
- Centro de Cribado: Dropdown menu.
- Apellido/s: Text input field.
- Nombre: Text input field.
- SIP: Text input field.
- Nº Seguridad Social: Text input field.
- Fecha de Nacimiento: Text input field with '30/11/1990' entered, and a calculated age of '33 Años' displayed next to it.
- Raza/Etnia: Dropdown menu.
- Paciente Test: Checkmark box.

Figura 14. Introducción de los datos de la paciente en el programa SsdwLab 6.3.

En segundo lugar, se introdujeron los datos correspondientes al embarazo actual, como el peso, la altura, el número de fetos, el tipo de embarazo y la fecha de la última regla. Con los valores de peso

(en kg) y altura (en cm), el programa calcula automáticamente el índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 , tal y como se muestra en la **Figura 15**.

The screenshot shows the 'Embarazo' (Pregnancy) section of the SsdwLab 6.3 software. At the top, there is a navigation bar with icons and labels for 'Paciente', 'Embarazo', 'Cribado', 'Bioquímica', 'Ecografía', and 'Riesgo'. Below this, there is an 'Editar' (Edit) button. The main content area is titled 'Datos de embarazo' (Pregnancy Data) and contains several input fields and checkboxes. The 'Peso en Kg' (Weight in Kg) and 'Altura en cm' (Height in cm) fields are for entering the patient's weight and height. The 'Número de fetos' (Number of fetuses) is set to 1. The 'Tipo de Embarazo' (Type of Pregnancy) is a dropdown menu. Below it are three checkboxes: 'Inducción de ovulación' (Ovulation induction), 'Óvulos/Embriones de donante' (Donor eggs/embryos), and 'Óvulos/Embriones congelados' (Frozen eggs/embryos). At the bottom, there is a 'Última regla' (Last menstrual period) field with a calendar icon.

Figura 15. Introducción de los datos del embarazo actual en el programa SsdwLab 6.3.

En tercer lugar, se rellenó la pestaña de cribado con los datos correspondientes, tal y como observamos en la **Figura 16**. El perfil de cribado que se utilizó fue el 901 que permite realizar de manera simultánea tanto el cribado de aneuploidías como el cribado de PE precoz y tardía en el primer trimestre del embarazo.

Se introdujo la tensión arterial sistólica y diastólica, así como su fecha de medición. A partir de estos dos datos el programa calcula de manera automática la tensión arterial media. Además, en este apartado se añadieron algunos factores de corrección como el hábito tabáquico o la diabetes pregestacional, así como otros marcadores dicotómicos maternos que se detallan en la siguiente figura (**Figura 16**).

Datos de cribado

Fecha de cribado: 25/10/2024 12s

Perfil de Cribado: 901, Comb. Primer Trim. + PE ROCHE 2019

Acepta el cribado

Cribado Suspendido

Edad Gestacional Manual

Usar entrada manual EG

Tensión arterial

Fecha de medición: 04/11/2024 13s+3d 1.02 MoM

Brazo izquierdo	102	mm Hg	68	mm Hg	79.33 mm Hg
Brazo derecho	Sistólica	mm Hg	Diastólica	mm Hg	

Comentarios

Comentarios:

Factores de corrección

Raza/Etnia: Blanca

Fumadora

Diabetes

Raza negra

Raza Amarilla

Marroquí

Estimulación hormonal

Anomalías congénitas anteriores

T21

T18/T13

Marcadores dicotómicos maternos

Afro-Caribeña PE

Nulípara PE

Hipertensión Crónica PE

Preeclampsia Personal PE

Preeclampsia Familiar PE

Enfermedad Renal PE

Enfermedad Autoinmune (LES) PE

Coagulopatía (SAF) PE

RCIU previo PE

Progenitor Masculino diferente PE

Gemelos PE

AAS > 10 sem. PE

Figura 16. Introducción de los datos del cribado en el programa SsdwLab 6.3.

En cuarto lugar, se introdujeron en la plataforma los marcadores bioquímicos, tal y como se muestra en la **Figura 17**. Se introdujeron la PAPP-A (mUI/mL) y el PIGF (pg/mL) para el cribado de PE; y la beta-hCG libre para el cribado de aneuploidías. La PAPP-A es un marcador compartido, ya que también participa en el cribado de aneuploidías.

Datos del análisis de sangre

Fecha de la muestra 12s

Laboratorio

Numero de muestra

Marcadores Gaussianos

Beta hCG libre 1T ng/mL MoM

PAPP-A mUI/mL MoM

PIGF pg/ml MoM

Figura 17. Introducción de los marcadores bioquímicos en el programa SsdwLab 6.3.

En quinto lugar, se incorporaron los datos ecográficos, como se muestra en la **Figura 18**. Se introdujo el IP de la arteria uterina derecha e izquierda. A partir de estos datos el programa calcula de manera automática el IP medio de ambas arterias uterinas.

Datos de la ecografía

Fecha de la ecografía

Unidad Ecográfica

Ecografista

Biometría (Utilizado para calcular GA)

DBP mm

LCC mm

LFM mm

Marcadores gaussianos ecográficos

Translucencia Nucal mm MoM

Doppler de las Arterias Uterinas

Doppler de las Arterias Uterinas IP izquierda IP derecha MoM

Figura 18. Introducción de los datos en la pestaña de ecografía del programa SsdwLab 6.3.

Por último, el programa calculó los riesgos de aneuploidías y de PE (precoz y tardía). Para ello, la metodología que utiliza el software para el cálculo de riesgo de PE es un modelo de distribución

Gaussiano multivariante para el cribado de PE que consta de tres pasos: estimación del riesgo a priori, cálculo de los múltiplos de la mediana para cada marcador y determinación del riesgo posterior.

1) Definición previa del riesgo

Se calculó con la fórmula siguiente:

$$\text{Riesgo basal} = \text{prevalencia PE} * \text{factores de riesgo de PE (RV1*RV2*RV3...)} \\ (\text{RV} = \text{razón de verosimilitud}) (\text{RV1} = \text{raza}, \text{RV2} = \text{paridad}, \text{RV3} = \text{preeclampsia previa...})$$

Los factores de riesgo que tiene en cuenta el programa para el cálculo del riesgo basal y por consecuencia en el riesgo final son: edad materna, afrocaribeña, nulípara, hipertensión crónica y antecedentes personales de PE. Las RV de los marcadores dicotómicos maternos se obtuvieron de un metaanálisis¹⁹⁸.

Hay algunos marcadores dicotómicos maternos (**Figura 16**) como los antecedentes familiares de preeclampsia, CIR previo, enfermedad renal, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, gemelos, progenitor masculino diferente, AAS (> 10 semanas) que, aunque pueden registrarse cuando se conocen en el programa, no se tienen en cuenta para el cálculo del riesgo, ya que se sabe que de alguna forma afectan al riesgo, pero aún no ha sido posible cuantificar en qué medida lo hacen.

2) Cálculo de los MoM

Los MoM de cada marcador (TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A) se calcularon dividiendo el valor individual del marcador por el valor de la mediana poblacional para la misma edad gestacional.

Los MoM para los marcadores biofísicos (TA e IPAUt) se calcularon con muestras de nuestra base de datos del SsdwLab. Para los marcadores bioquímicos (PAPP-A y PIGF), se usaron por defecto las medianas de Roche España. El ajuste de MoM de los marcadores para covariables, como el peso, la raza/etnia, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, el tipo de embarazo también se realizó utilizando datos publicados²³⁹.

3) Definición del riesgo posterior

Se realizó una transformación logarítmica de los MoMs de los marcadores. Esta transformación permite que la distribución de los MoM siga una distribución normal o gaussiana. Las RV indican como se distribuye cada marcador (TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A) entre embarazos afectados y no afectados en la población del estudio, y se calcularon matemáticamente de la siguiente manera:

$$\text{RVm (Razón de verosimilitud de los marcadores)} = \text{Probabilidad PE} / \text{Probabilidad no PE}$$

Para calcular la probabilidad se utilizó la fórmula publicada por Reynolds y Penney en 1990²⁷². En esta fórmula la probabilidad es igual a:

$$\text{Probabilidad} = \frac{1}{(2\pi)^{-n/2} \cdot |V^{-1}|} \times \exp\left[-\frac{1}{2} \{(\underline{x} - \underline{\mu})' \cdot V^{-1} \cdot (\underline{x} - \underline{\mu})\}\right]$$

donde:

n= número de marcadores usados

x= matriz de valores de muestra transformados (MoM)

μ= matriz de medias poblacionales transformadas para embarazos no afectados o afectados

V= matriz de coeficientes de correlación y desviaciones estándar para embarazos no afectados o afectados

V⁻¹= Matriz inversa de V

|V⁻¹|= Determinante de la matriz inversa de V

T= vector fila

Las distribuciones de Gauss y la correlación entre estos biomarcadores en poblaciones afectadas y no afectadas se tomaron de Cuckle²³⁹.

El riesgo final de PE tardía (**Figura 19**) se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Riesgo final} = \text{Riesgo basal} \cdot \text{RVm (Razón de verosimilitud de los marcadores)}$$

El punto de corte que utilizó el software para clasificar las pacientes con alto riesgo de desarrollar PE tardía fue ≥1/35.

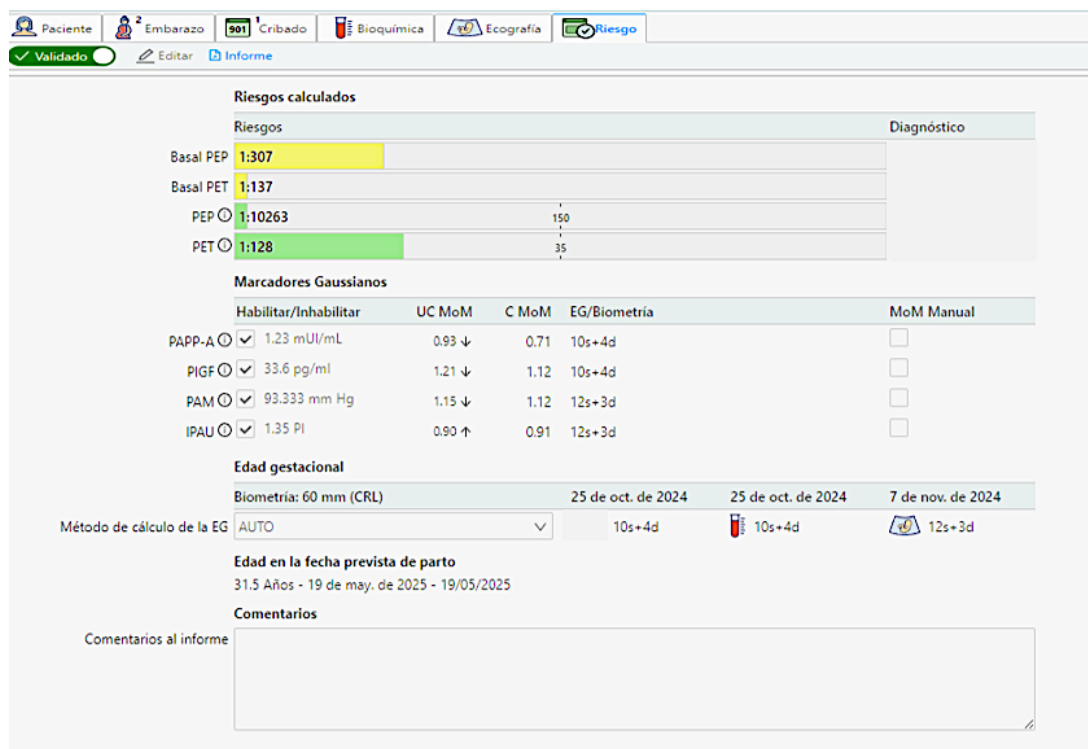


Figura 19. Cálculo de riesgo de PE precoz y tardía con SsdwLab 6.3.

- **Modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre**

Para el cálculo de riesgo de PE tardía se utilizó la calculadora desarrollada por la Fetal Medicine Foundation en el tercer trimestre de la gestación disponible de forma gratuita online en la página: <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/third-trimester>.

Para cada una de las gestantes participantes en el estudio se calculó el riesgo de PE tardía introduciendo los siguientes valores de las siguientes variables constructoras del modelo en la página web (**Figura 20**):

- **Datos del embarazo actual**
 - a. Edad gestacional (semanas + días)
 - b. Fecha del cálculo de riesgo (dd-mm-aaaa)
- **Factores maternos**
 - a. Fecha de nacimiento (dd-mm-aaaa)
 - b. Etnia (blanca, negra, sur o este de Asia y mixta)
 - c. Talla (cm)
 - d. Peso (kg)
 - e. Tabaco (Sí/No)
 - f. Paridad (Nulípara o Multípara). En caso de ser multípara hay que introducir los siguientes datos del embarazo anterior: preeclampsia previa (Sí/No), fecha de parto (dd-mm-aaaa) y edad gestacional al parto (semanas y días).
 - g. Método de concepción (espontáneo, tratamiento inductor de la ovulación o fecundación in vitro)
 - h. Historia familiar materna de preeclampsia (Sí/No)
 - i. Enfermedad sistémica materna: diabetes pregestacional Sí (tipo I o II) /No, hipertensión crónica (Sí/No), antecedente personal de preeclampsia (Sí/No), lupus eritematoso sistémico (Sí/No) y síndrome antifosfolípido (Sí/No)
- **Parámetros biofísicos**
 - a. IP de la arteria uterina derecha
 - b. IP de la arteria uterina izquierda
 - c. Tensión arterial media (mmHg)
 - d. Fecha de medición de los parámetros biofísicos (dd-mm-aaaa)
- **Parámetros bioquímicos**
 - a. sFlt-1 (pg/mL) del tercer trimestre. Analizador utilizado para su medición (Delfia, Kryptor o Roche)

- b. PIGF (pg/mL) del tercer trimestre. Analizador utilizado para su medición (Delfia, Kryptor o Roche)
- c. Fecha de medición de los factores angiogénicos (dd-mm-aaaa)

Please record the following information and then press Calculate.

Pregnancy type Singleton or twins <input type="text" value="Singleton"/>	
Pregnancy dating Gestational age <input type="text"/> weeks <input type="text"/> days Examination date <input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>	
Maternal characteristics Date of birth <input type="text" value="dd-mm-yyyy"/> Height <input type="text"/> cm <input type="text"/> ft <input type="text"/> in Weight <input type="text"/> kg <input type="text"/> lbs Racial origin <input type="text"/> Smoking during pregnancy <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Mother of the patient had PE <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Conception method <input type="text"/>	Medical history Chronic hypertension <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Diabetes type I <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Diabetes type II <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Systemic lupus erythematosus <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Anti-phospholipid syndrome <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Obstetric history <input type="radio"/> Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks) <input checked="" type="radio"/> Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks) Details of last previous pregnancy at ≥ 24 weeks Preeclampsia <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Date of delivery <input type="text" value="dd-mm-yyyy"/> Gestation at delivery <input type="text"/> weeks <input type="text"/> days Inter-pregnancy interval <input type="text"/> years
Biophysical measurements Mean arterial pressure ¹ <input type="text"/> mmHg Mean uterine artery PI ¹ <input type="text"/> Date of measurement <input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>	Biochemical measurements Includes serum PLGF <input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Raw data Includes serum sFLT-1 <input type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input checked="" type="radio"/> Raw data Serum PLGF <input type="text"/> Roche Serum sFLT-1 <input type="text"/> Roche Date of measurement <input type="text" value="dd-mm-yyyy"/>
<input type="button" value="Calculate risk"/>	

Figura 20. Calculadora online de riesgo de PE tardía del tercer trimestre de la FMF.

El modelo para la detección de la PE tardía se basó en el modelo actual con tiempo de supervivencia para el momento del parto en caso de PE¹⁹⁶. Esta aplicación utiliza el teorema de Bayes y combina el

riesgo *a priori* por las características maternas y el historial médico con los resultados de varias mediciones biofísicas y bioquímicas para estimar el riesgo *a posteriori* de PE.

Los MoM se obtuvieron utilizando la herramienta de cálculo por lotes proporcionada en el sitio web de FMF (<https://fetalmedicine.org/research/mom>).

Para clasificar a las gestantes con alto riesgo de desarrollar PE tardía se utilizó el punto de corte $\geq 1/20$ propuesto por Panaitescu A¹⁷⁵ para el algoritmo de FMF realizado en el tercer trimestre.

5.7 Recogida de datos

5.7.1 Características maternas y neonatales

La recogida de datos clínicos, así como los datos referentes a los resultados obstétricos y perinatales se realizó consultando las historias clínicas de todas las gestantes en Orion Clinic y/o Abucasis, programas pertenecientes al Sistema Informático Hospitalario y de Atención Primaria de la Comunidad Valenciana.

La confirmación de los diagnósticos se realizó mediante revisión de las historias clínicas de las gestantes. Se realizó una clasificación de las gestantes en PE tardía y no PE tardía, según los criterios definidos por la SEGO².

La SEGO adopta los criterios establecidos por la ISSHP para la definición de PE²¹. Se definió como caso de PE tardía a aquella gestante con elevación de la tensión arterial asociada a, al menos, uno de los siguientes criterios: proteinuria, disfunción orgánica materna clínica o analítica y/o disfunción útero placentaria. La HTA se definió como la presencia de una PAS ≥ 140 mmHg o PAD ≥ 90 mmHg, tomada en reposo en, al menos, dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 horas, desarrollada después de la semana 34 de gestación en mujeres que se sabía que eran normotensas antes del embarazo y también durante las primeras semanas de la misma².

Se definió la proteinuria de forma cualitativa como la presencia de dos o más "+" de proteínas en un análisis de tira reactiva obtenido en una muestra aislada de orina, en ausencia de infección urinaria y en el contexto de una TA elevada.

La PE precoz quedó excluida puesto que el reclutamiento de las gestantes se realizó en la ecografía de tercer trimestre que se realiza entre la 34+0 y 36+6 semanas de gestación.

El IMC materno se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{Peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$$

El percentil de peso del recién nacido se calculó mediante la calculadora gestacional del Vall d'Hebron disponible en la siguiente página web: <https://www.medfetal.org/calculadora-gestacional/>. Para su cálculo se introdujeron los siguientes datos: sexo del recién nacido (masculino/femenino), peso del

recién nacido (g) y edad gestacional al parto (semanas y días). Se clasificó como recién nacido pequeño para la edad gestacional a aquellos con un peso al nacer por debajo del percentil 10 ($p < 10$) según las tablas de crecimiento del Vall d'Hebron personalizadas²⁷³.

5.7.2 Parámetros biofísicos

En cuanto a los parámetros biofísicos del primer, segundo y tercer trimestre, la tensión arterial sistólica y diastólica y el IP medio de las arterias uterinas (derecha e izquierda) se obtuvieron de la historia clínica de las gestantes disponible en Abucasis y/o Orion Clinic. Además, estos datos quedaron también registrados en la hoja de recogida de datos específica (**Anexo III**).

5.7.3 Parámetros bioquímicos

Todos los datos del laboratorio fueron recogidos del sistema informático del laboratorio (Gestlab).

El resultado del cribado de PE precoz y tardía, realizado en el primer trimestre del embarazo con el algoritmo Gaussiano, se obtuvo del programa de cribado prenatal-SsdwLab 6, una vez incluida la gestante en el estudio. El resultado del cribado de PE tardía según la FMF se obtuvo una vez finalizada la gestación, introduciendo los valores clínicos, biofísicos y bioquímicos de cada gestante en la calculadora de 30+0 a 37+6 semanas de la página web de acceso libre (<https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/third-trimester>).

Las participantes fueron incluidas de forma consecutiva según firmaron la hoja de consentimiento informado (**Anexo V**). Los datos de cada gestante se recopilaron de forma individual para su procesamiento y posterior análisis en una base de datos, de uso exclusivo de los investigadores (con contraseña de seguridad de apertura, lectura y acceso), de forma anonimizada y ordenadas por número de registro según fecha de inclusión.

5.8 Análisis estadístico

Para llevar a cabo un adecuado análisis estadístico de la población de estudio, se analizaron las distintas variables de estudio mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Respecto a las variables cualitativas, fueron descritas sus frecuencias absolutas y sus porcentajes. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las que mostraron una distribución normal ($p \geq 0,05$) se describieron mediante la media y la desviación estándar. Las que no siguieron una distribución normal ($p < 0,05$) se describieron mediante la mediana y el rango intercuartílico.

Se han analizado los factores asociados a la presencia de preeclampsia tardía mediante tablas de contingencia, aplicando el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el test U de Mann-Whitney.

Se ha construido un modelo predictivo de presencia de preeclampsia tardía, mediante el ajuste de modelos logísticos multivariantes. Se han estimado los Odds Ratios, junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se ha realizado un procedimiento de selección de variables stepwise basado en el criterio AIC (Criterio de información de Akaike). Se muestran indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos como la curva ROC (Curva de rendimiento diagnóstico). Se ha realizado una validación interna del modelo mediante validación cruzada con 100 repeticiones y 10 bloques, obteniendo el área bajo curva ROC honesta y su IC 95%.

El análisis de datos se ha realizado mediante el programa SPSS v.28 y el programa R v.4.3.1.

El nomograma de Fagan es una herramienta gráfica utilizada para el cálculo de la probabilidad posprueba una vez que se conoce la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. Se obtuvo utilizando la calculadora disponible en un sitio web de acceso libre (<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>).

5.9 Consideraciones éticas

La inclusión en este estudio no supuso riesgo alguno para las participantes ni tampoco una modificación del protocolo de control y seguimiento del embarazo, salvo el aumento en el tiempo que supuso la medición del IPAUt durante la realización de la ecografía de las 34-36+6 semanas de gestación. El diseño del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante-Hospital General Universitario Dr. Balmis (**Anexo I**). Toda la información sobre las participantes en el estudio (datos demográficos, hallazgos clínicos y datos bioquímicos de rutina) se almacenó en Orion Clinic, Abucasis, Gestlab y SsdwLab 6.3, a los cuales solamente tenía acceso el personal autorizado mediante una contraseña individual para garantizar la confidencialidad de los datos. La información de las gestantes fue tratada de manera anónima y confidencial. La base de datos fue encriptada y protegida de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de todas las participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y siguió las normas de bioética de la declaración de Helsinki (1996) de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas.

De todas las gestantes que aceptaron participar en el estudio, se obtuvo el pertinente consentimiento informado (**Anexo V**) por escrito, después de informarle oralmente y entregarle la información del estudio por escrito (**Anexo VI**).

En cuanto a la declaración de intereses, los investigadores no tenían intereses financieros ni de ningún tipo que pudieran aminorar el valor científico del estudio.

Resultados

6. RESULTADOS

Los resultados se abordaron de manera específica para cada uno de los objetivos planteados.

6.1 Objetivo 1

Describir y analizar las características maternas, los datos clínicos del embarazo, los parámetros biofísicos y bioquímicos, los riesgos de preeclampsia, los resultados obstétricos y perinatales de las gestantes incluidas en el estudio y en función del desarrollo o no de PE tardía.

6.1.1 Análisis descriptivo. Características generales de la población a estudio

Se incluyó a un total de 1.863 gestantes entre febrero de 2022 y noviembre de 2023.

No fue posible obtener los resultados obstétricos de todas las gestantes, dado que no estaban disponibles en la historia clínica informatizada Orion Clinic, ya que el parto de 282 gestantes se produjo en un centro privado. Finalmente, se logró reunir los datos completos de 1.581 gestantes. De estas 1.581, una revocó su participación en el estudio (**Figura 21**).

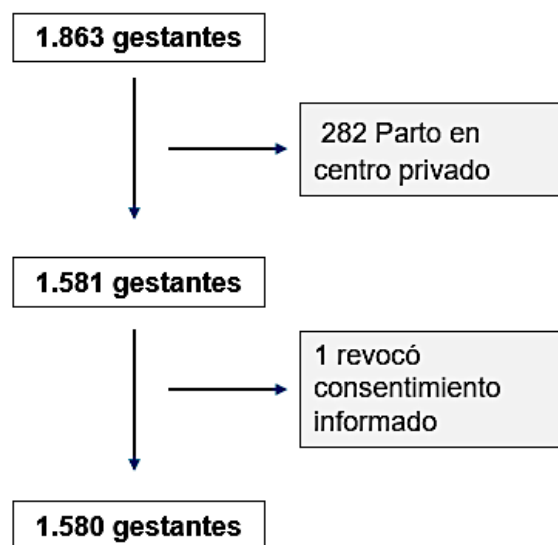


Figura 21. Diagrama de flujo de la población a estudio.

Por tanto, la población de estudio incluyó un total de 1.580 gestantes. De ellas, 46 gestantes tuvieron una preeclampsia tardía, lo cual supone una prevalencia de 2,9% en el periodo de estudio. Como se observa en la **Figura 22**, el grupo que no desarrolló PE tardía incluyó 1.534 gestantes mientras que el grupo que desarrollaron PE tardía estuvo conformado por 46 (97,1% vs. 2,9%).

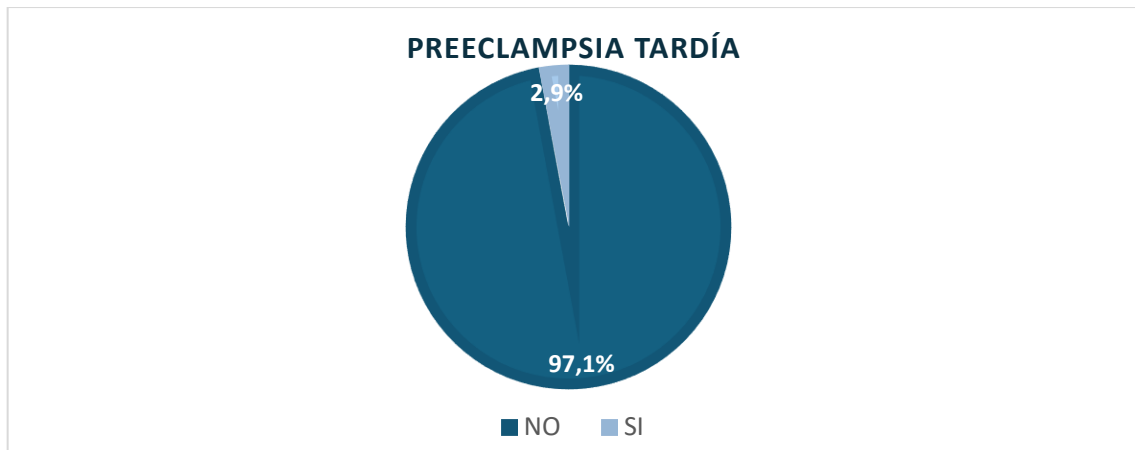


Figura 22. Prevalencia de PE tardía en la población de estudio.

- **Características maternas**

Se analizaron un total de 1.580 mujeres, con una edad media de 32 años (rango de 16 a 52 años). La edad materna no siguió una distribución normal, por lo que se calculó la mediana y el rango intercuartílico siendo ésta de 33 años [28,00-36,00].

Respecto a la raza/etnia, la mayoría de las gestantes fueron caucásicas, el 97,7% (1.543 mujeres). El 2,3% restante (37 mujeres) correspondió a otras razas incluyendo este grupo gestantes afrocaribeñas (1,2%), asiáticas (0,8%) y marroquíes (0,3%).

En cuanto a los hábitos tóxicos, el 11% (174 mujeres) eran fumadoras, frente al 89% (1.406 mujeres) que no lo eran. Solo el 0,3% (4 mujeres) de las gestantes consumió algún tipo de droga (cannabis, heroína o cocaína) durante el embarazo, mientras que el 99,7% (1.576 mujeres) no consumió ninguna sustancia. Ninguna de las participantes consumió alcohol durante la gestación (**Figura 23**).

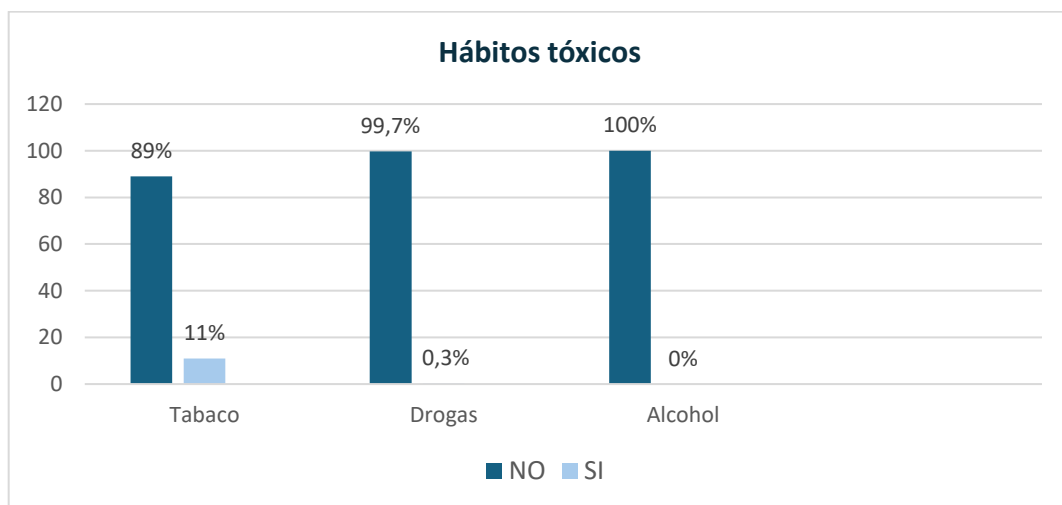


Figura 23. Distribución de la población estudiada según los hábitos tóxicos.

Respecto a la paridad, el 52,1% (823 mujeres) eran nulíparas, es decir, no habían tenido hijos previamente, y el 47,9% (757 mujeres) restante eran multíparas. De este porcentaje, el 33,7% (533 mujeres) había tenido un solo hijo, el 10,4% (164 mujeres) dos hijos y el 3,8% (60 mujeres) de tres a cinco hijos (**Figura 24**).

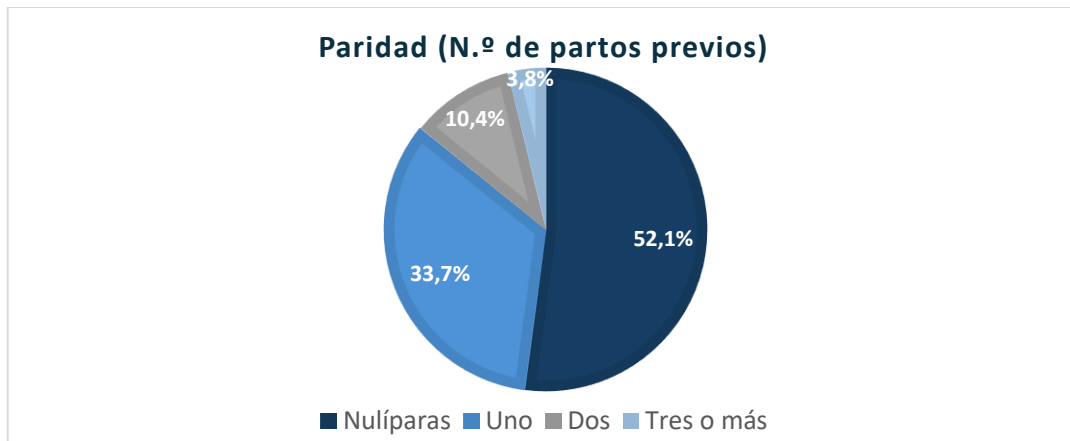


Figura 24. Distribución de la población estudiada en relación con la paridad.

El 2,7% (43 mujeres) de las gestantes tenían antecedentes de preeclampsia familiar mientras que el 97,3% (1.537 mujeres) no tenían antecedentes de PE en la familia.

En cuanto a las comorbilidades maternas previas al embarazo, el 5,9% de las mujeres presentaba alguna patología. De este porcentaje, el 0,7% (11 mujeres) tenía diabetes pregestacional (1 mujer de tipo I y 10 mujeres de tipo II), el 2% (31 mujeres) tenía hipertensión crónica, el 2,8% (45 mujeres) tenía antecedentes personales de preeclampsia y/o CIR, el 0,3% (5 mujeres) presentaba síndrome antifosfolípido y el 0,1% (1 mujer) enfermedad renal. Ninguna de las gestantes incluidas en el estudio tenía lupus eritematoso sistémico (**Figura 25**).

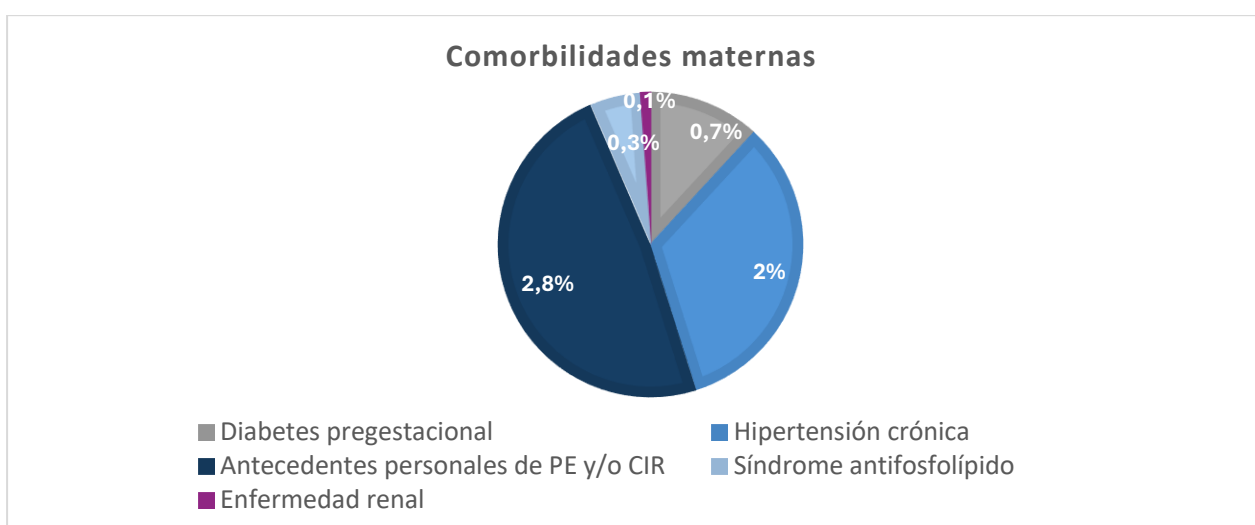


Figura 25. Distribución de la población estudiada según las comorbilidades maternas.

A continuación, en la **Tabla 8**, se muestra el análisis descriptivo de todas las características maternas de la población a estudio descritas anteriormente.

Tabla 8. Descriptivo de las características maternas de la población a estudio.

Características maternas de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
PE tardía	
- NO	1.534 (97,1)
- SI	46 (2,9)
<u>Datos demográficos y epidemiológicos</u>	
Edad materna (años)	33,00 [28,00-36,00]
Etnia	
- Caucásica	1.543 (97,7)
- Otras: afrocaribeña, asiática, marroquí	37 (2,3)
IMC (kg/m²)	24,46 [21,59-27,96]
Hábitos tóxicos	
- Hábito tabáquico	
• Fumadoras	174 (11)
• No fumadoras	1.406 (89)
- Consumo de alcohol	0 (0)
- Consumo de drogas	4 (0,3)
Paridad (N.º de partos previos)	
- Ninguno	823 (52,1)
- Uno	533 (33,7)
- Dos	164 (10,4)
- Tres o más	60 (3,8)
Historia familiar de preeclampsia	43 (2,7)
<u>Comorbilidades maternas</u>	
- Hipertensión crónica	31 (2)
- Antecedente personal de PE y/o CIR	45 (2,8)
- Diabetes pregestacional	11 (0,7)
- Síndrome antifosfolípido	5 (0,3)
- Enfermedad renal	1 (0,1)
- Lupus eritematoso sistémico	0 (0)

Nota. Los valores están expresados como mediana [rango intercuartílico] o número (porcentaje). PE: preeclampsia, IMC: índice de masa corporal, CIR: restricción del crecimiento intrauterino.

- **Datos clínicos del embarazo**

En la **Tabla 9** se describen los datos clínicos relacionados con el embarazo de la población estudiada.

Tabla 9. Descriptivo de los datos clínicos del embarazo de la población a estudio.

Datos clínicos del embarazo de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Tipo de concepción	
- Espontáneo	1.486 (94,1)
- Gestación tras técnica de reproducción asistida	94 (5,9)
Ganancia ponderal durante el embarazo (kg)	11,50 [8,50-14,00]
Toma de AAS	
- NO	1.532 (97)
- SI	48 (3,0)

Nota. Los valores están expresados como mediana [rango intercuartílico] o número (porcentaje). AAS: ácido acetilsalicílico.

El 94,1% (1.486 mujeres) concibieron de forma espontánea mientras que el 5,9% (94 mujeres) de los embarazos fueron conseguidos mediante técnica de reproducción asistida. De estas gestantes, el 4,9% (78 mujeres) utilizaron óvulos propios y el 1% (16 mujeres) consiguieron embarazo con óvulos de donante.

La mediana y el rango intercuartílico de la ganancia ponderal durante el embarazo fue de 11,50 kg [8,50-14,00].

El 97% (1.532 mujeres) no tomaron ácido acetilsalicílico, mientras el 3% (48 mujeres) sí la tomaron para prevenir la PE precoz.

- **Parámetros biofísicos**

En la **Tabla 10** se describen los datos de las variables tensión arterial y estudio Doppler de las arterias uterinas, todas ellas obtenidas en el primer trimestre del embarazo (11+0-13+6 semanas de gestación).

Tabla 10. Descriptivo de los parámetros biofísicos del primer trimestre de la población a estudio.

Parámetros biofísicos del primer trimestre de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
TAS (mmHg)	117,00 [110,00-126,00]
TAD (mmHg)	74,00 [68,00-80,00]
TAM (mmHg)	88,60 ± 8,55
IP medio AUt	1,33 [1,02-1,72]

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUt: arterias uterinas.

En la **Tabla 11** se describen los datos de las variables tensión arterial y estudio Doppler de las arterias uterinas, todas ellas obtenidas en el segundo trimestre del embarazo (19+0-21+6 semanas de gestación).

Tabla 11. Descriptivo de los parámetros biofísicos del segundo trimestre de la población a estudio.

Parámetros biofísicos del segundo trimestre de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
TAS (mmHg)	113,00 [105,00-120,00]
TAD (mmHg)	72,00 [66,00-78,00]
TAM (mmHg)	86,00 [80,00-91,33]
IP medio AUt	0,90 [0,77-1,07]

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUt: arterias uterinas.

En la **Tabla 12** se describen los datos de las variables tensión arterial y estudio Doppler de las arterias uterinas, todas ellas obtenidas en el tercer trimestre del embarazo (34+0-36+6 semanas de gestación).

Tabla 12. Descriptivo de los parámetros biofísicos del tercer trimestre de la población a estudio.

Parámetros biofísicos de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
TAS (mmHg)	117,00 [109,00-125,00]
TAD (mmHg)	75,94 ± 8,19
TAM (mmHg)	89,67 ± 8,28
IP AUt derecha	0,65 [0,54-0,80]
IP AUt izquierda	0,67 [0,55-0,80]
IP medio AUt	0,67 [0,57-0,79]

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o mediana [rango intercuartílico]. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUt: arterias uterinas.

- **Parámetros bioquímicos**

En la **Tabla 13** se describen los datos del PIGF medido en el primer trimestre del embarazo de la población estudiada.

Tabla 13. Descriptivo del PIGF medido en el primer trimestre de la población a estudio.

Parámetros bioquímicos del primer trimestre de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
PIGF (pg/mL)	30,00 [22,00-40,00]

Nota. Los valores están expresados como mediana [rango intercuartílico]. PIGF: factor de crecimiento placentario.

En la **Tabla 14** se describen los datos de los factores angiogénicos y antiangiogénicos medidos en el tercer trimestre del embarazo de la población estudiada.

Tabla 14. Descriptivo de los parámetros bioquímicos medidos en el tercer trimestre de la población a estudio.

Parámetros bioquímicos de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
sFlt-1 (pg/mL)	1311,50 [2,43-2258,25]
PIGF (pg/mL)	340,00 [196,25-576,75]
sFlt-1/ PIGF	5,47 [2,76-11,39]

Nota. Los valores están expresados como mediana [rango intercuartílico]. PIGF: factor de crecimiento placentario; sFlt-1: forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS.

- **Riesgos de preeclampsia**

En la **Tabla 15** se describe el riesgo de PE precoz calculado con el algoritmo Gaussiano. Del cribado de PE precoz realizado en el primer trimestre mediante el software SsdwLab 6, y utilizando 1/250 como punto de corte, el 3,2% (51 mujeres) de las gestantes presentaron un alto riesgo para el desarrollo de PE precoz. De estas gestantes, el 3% (48 mujeres) tomaron 150 mg/día de ácido acetilsalicílico como tratamiento preventivo (**Tabla 9**).

Tabla 15. Descriptivo del riesgo de PE precoz calculado con el algoritmo Gaussiano de la población a estudio.

Riesgo de PE precoz de la población de estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Riesgo de PE precoz:	
- NO (< 1/250)	1.529 (96,8)
- SI (≥ 1/250)	51 (3,2)

Nota. Los valores están expresados como número (porcentaje).

En las **Tablas 16 y 17** se describen los riesgos de PE tardía de la población estudiada calculados con el algoritmo Gaussiano y el de la FMF del tercer trimestre del embarazo.

Según la plataforma SsdwLab 6, utilizando como punto de corte un valor superior a 1 en 35, el 6,8% de las gestantes (107 mujeres) presentó alto riesgo de desarrollar PE tardía (**Tabla 16**).

Tabla 16. Descriptivo del riesgo de PE tardía calculado con el algoritmo Gaussiano de la población a estudio.

Riesgo de PE tardía de la población de estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Riesgo de PE tardía (Gaussiano):	
- NO (< 1/35)	1.473 (93,2)
- SI (\geq 1/35)	107 (6,8)

Nota. Los valores están expresados como número (porcentaje).

Según la FMF, tal y como observamos en la **Tabla 17**, utilizando el punto de corte riesgo superior a 1 en 20 el 2,3% (36 mujeres) presentó alto riesgo de desarrollar PE tardía.

Tabla 17. Descriptivo del riesgo de PE tardía calculado con el algoritmo de la FMF de la población a estudio.

Riesgo de PE tardía de la población de estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Riesgo de PE tardía (FMF):	
- NO (< 1/20)	1.544 (97,7)
- SI (\geq 1/20)	36 (2,3)

Nota. Los valores están expresados como número (porcentaje).

La distribución de la población estudiada según los riesgos de PE precoz y tardía aparece representada en la siguiente gráfica (**Figura 26**).

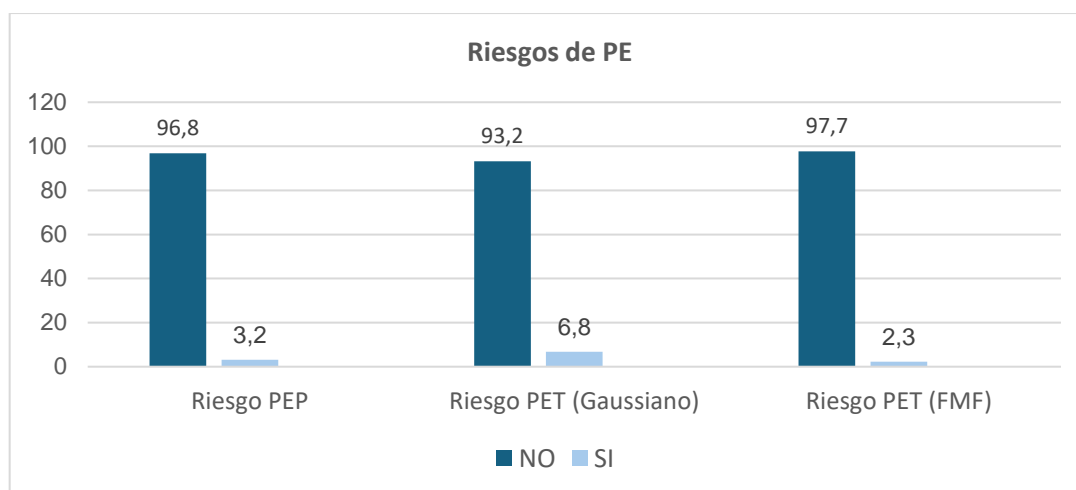


Figura 26. Distribución de la población estudiada según los riesgos de PE.

PEP: preeclampsia precoz, PET: preeclampsia tardía.

- **Resultados obstétricos**

En la **Tabla 18** se describen los resultados obstétricos de la población a estudio.

Tabla 18. Descriptivo de los resultados obstétricos de la población a estudio.

Resultados obstétricos del embarazo de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Complicaciones obstétricas:	
- Diabetes gestacional	166 (10,5)
- HTA gestacional	9 (0,6)
- Oligoamnios	1 (0,1)
- Colestasis gravídica	4 (0,3)
- CIR	38 (2,4)
Ingreso materno en UCI/REA	4 (0,3)

Nota. Los valores están expresados como número (porcentaje). CIR: restricción del crecimiento intrauterino, UCI/REA: unidad de cuidados intensivos o reanimación.

El 86,1% de las gestantes no tuvo ninguna complicación obstétrica, mientras que el 13,9% de las gestantes sí que presentó alguna complicación relacionada con el embarazo y diferente a la PE tardía (**Figura 27**). De este porcentaje, el 10,5% (166 mujeres) tuvo diabetes gestacional, el 0,6% (9 mujeres) presentó hipertensión gestacional, el 0,1% (1 mujer) oligoamnios, el 0,3% (4 mujeres) colestasis gravídica y en el 2,4% de las gestantes (38 mujeres) el feto presentó una restricción del crecimiento intrauterino.

Cuatro mujeres (el 0,3%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos o reanimación, una de ellas por PE tardía, dos de ellas por hemorragia posparto y otra por sepsis obstétrica.

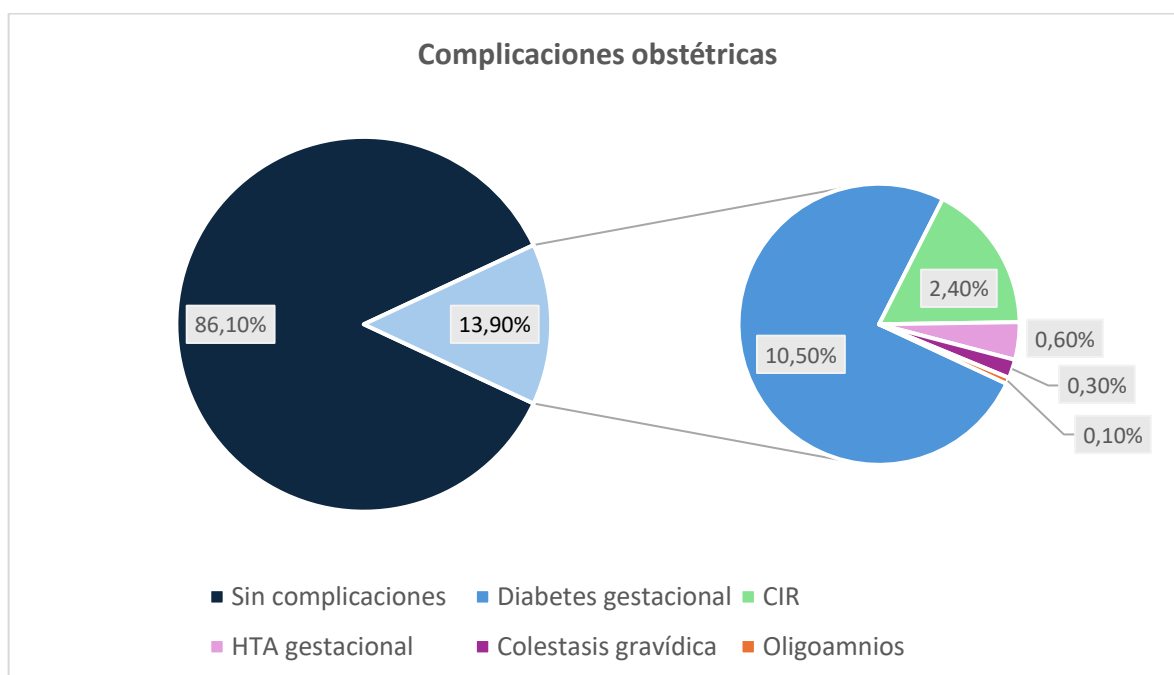


Figura 27. Distribución de la población estudiada según si desarrollaron o no complicaciones obstétricas diferentes a la PE tardía.

- **Resultados perinatales**

En la **Tabla 19** se describen las características neonatales de la población a estudio. De un total de 1.580 recién nacidos, 341 (21,6%) fueron fetos pequeños para la edad gestacional, mientras que 1.239 (78,4%) presentaron un peso adecuado (**Figura 28**). Solo 9 recién nacidos (0,6%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatal. Hubo un caso de óbito fetal que ocurrió en la semana 39 de gestación.

Tabla 19. Descriptivo de los resultados perinatales de la población a estudio.

Resultados perinatales de la población a estudio (N=1.580)	
Variable	Valores
Peso del recién nacido (g)	3294,75 ± 429,29
Percentil de peso del recién nacido	27,00 [11,00-55,00]
Bajo peso al nacimiento	
- NO ($p \geq 10$)	1.239 (78,4)
- SI ($p < 10$)	341 (21,6)
Ingreso del recién nacido en UCIN	9 (0,6)
Óbito fetal	1 (0,1)

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar, mediana [rango intercuartílico] o número (porcentaje). UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatal.

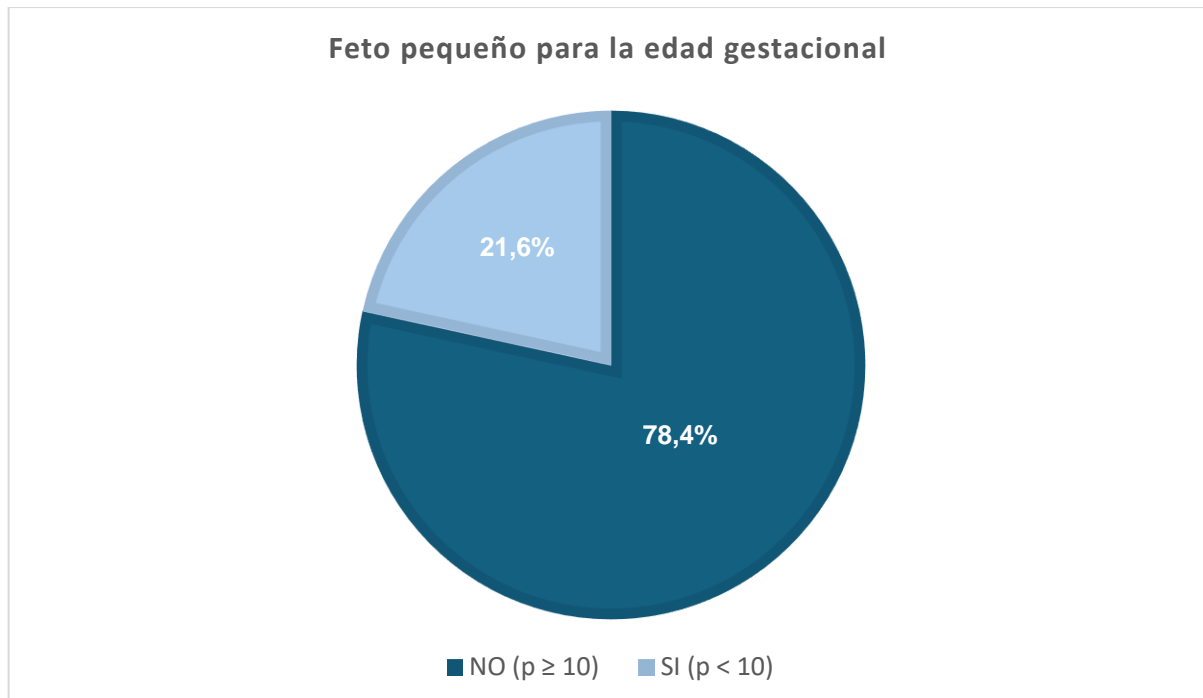


Figura 28. Distribución de la población estudiada según si el feto fue pequeño para la edad gestacional o no.

6.1.2 Análisis comparativo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía.

Se compararon las características maternas, los datos clínicos del embarazo, los parámetros biofísicos y bioquímicos, y los resultados perinatales, según si las pacientes desarrollaron o no preeclampsia tardía (PET vs. no PET).

- **Análisis de las características maternas y los datos clínicos del embarazo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Las características maternas y los datos clínicos del embarazo de las pacientes, estratificadas en función del desarrollo o no de PE tardía se muestran en la **Tabla 20**.

Debido al bajo número de casos en las diferentes categorías (diabetes pregestacional, síndrome antifosfolípido y enfermedad renal), se construyó una nueva variable denominada enfermedad sistémica. La variable enfermedad sistémica incluía la hipertensión crónica, los antecedentes personales de PE y/o CIR, la diabetes pregestacional, el síndrome antifosfolípido y la enfermedad renal. Esta nueva variable se muestra en la **Tabla 20**.

Otras variables como el consumo de alcohol y/o drogas, fueron descritas en el análisis descriptivo, pero no fueron analizadas en el análisis bivalente con la PE tardía por presentar varianza casi-cero, es decir, muy pocos casos para estas categorías.

Tabla 20. Comparativa de las características maternas y los datos clínicos del embarazo entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

		PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
✓ Características maternas				
<u>Datos demográficos y epidemiológicos</u>				
Edad materna (años)		32,01 ± 5,83	31,78 ± 6,52	0,838
Etnia	Caucásica	1.497 (97,59)	46 (100)	0,624
	Otras	37 (2,41)	0 (0,0)	
IMC (kg/m ²)		25,20 ± 4,87	28,35 ± 6,75	0,002
Fumadoras		171 (11,15)	3 (6,52)	0,472
Paridad (N.º de partos previos)	Ninguno	790 (51,50)	33 (71,74)	0,032
	Uno	521 (33,96)	12 (26,09)	
	Dos	163 (10,63)	1 (2,17)	
	Tres o más	60 (3,91)	0 (0)	
Historia familiar de PE		40 (2,61)	3 (6,52)	0,127
<u>Comorbilidades maternas</u>				
-	Hipertensión crónica	29 (1,89)	2 (4,34)	0,227
-	Personal PE y/o CIR	39 (2,54)	6 (13,04)	0,002
-	Enfermedad sistémica	77 (5,02)	9 (19,57)	0,001
✓ Datos clínicos del embarazo				
Técnica de reproducción asistida	No	1.447(94,33)	39 (84,78)	0,017
	Si	87(5,67)	7 (15,22)	

Ganancia ponderal durante el embarazo (kg)	11,31 ± 3,87	11,97 ± 6,45	0,843
Tomar aspirina	39 (2,54)	9 (19,57)	<0,001

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o número (porcentaje). La comparación de la variable PET con las variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher y las variables cuantitativas mediante el test de Mann-Whitney. Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. PET: preeclampsia tardía. IMC: índice de masa corporal, PE: preeclampsia y CIR: restricción del crecimiento intrauterino.

Se realizó el análisis bivalente entre las variables cualitativas, observándose que los grupos de estudio (no PET vs. PET) no difirieron en cuanto a etnia, tabaco, preeclampsia familiar e hipertensión crónica, ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables ($p > 0,05$). En cambio, la tasa de PE tardía fue significativamente mayor en las mujeres nulíparas, en las que presentaban mayor IMC, en las que habían conseguido el embarazo tras técnicas de reproducción asistida, en aquellas que habían recibido tratamiento con aspirina, las que tenían una historia personal de PE y/o CIR y las que presentaban una enfermedad sistémica (**Tabla 20**). Dentro de las que habían conseguido embarazo tras TRA y desarrollaron PE (7 mujeres), 4 quedaron gestantes con óvulos de donante, mientras que 3 lo consiguieron con óvulos propios.

Si analizamos las variables cuantitativas, la edad media de las gestantes en ambos grupos (PET vs. no PET) fue similar. En el grupo que no desarrolló PE tardía la edad promedio fue de $32,01 \pm 5,83$ años mientras que en el grupo que desarrolló PE tardía las gestantes tuvieron $31,78 \pm 6,52$ años de promedio, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,838).

En la **Figura 29** se representa el valor de la mediana y los rangos intercuartílicos.

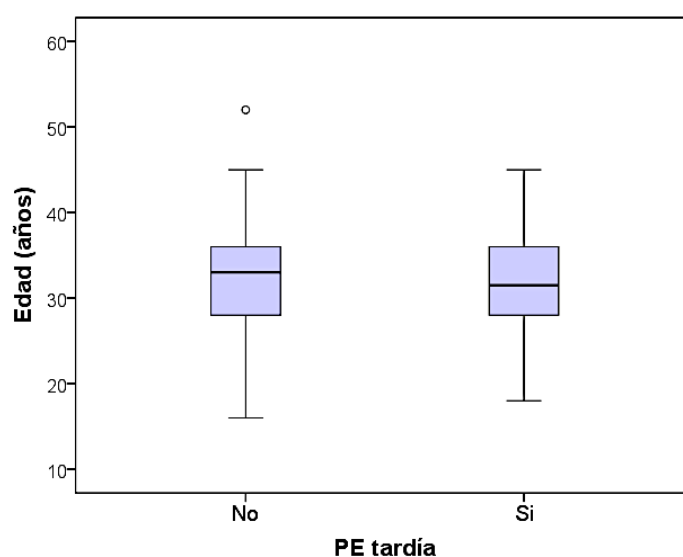


Figura 29. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución de la edad en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. *Nota: las líneas dentro de las cajas representan los valores de la mediana, las líneas superiores e inferiores de las cajas representan los percentiles 25 y 75, respectivamente, y las barras superiores e inferiores fuera de las cajas representan los percentiles 10 y 90, respectivamente.*

En cuanto al IMC, que relaciona el peso y la estatura en una sola magnitud, el valor medio fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía (**Figura 30**). Las gestantes que desarrollaron esta enfermedad presentaron un IMC medio de $28,35 \pm 6,75 \text{ kg/m}^2$, mientras que aquellas que no la desarrollaron iniciaron la gestación con un IMC medio de $25,20 \pm 4,87 \text{ kg/m}^2$, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p=0,002$).

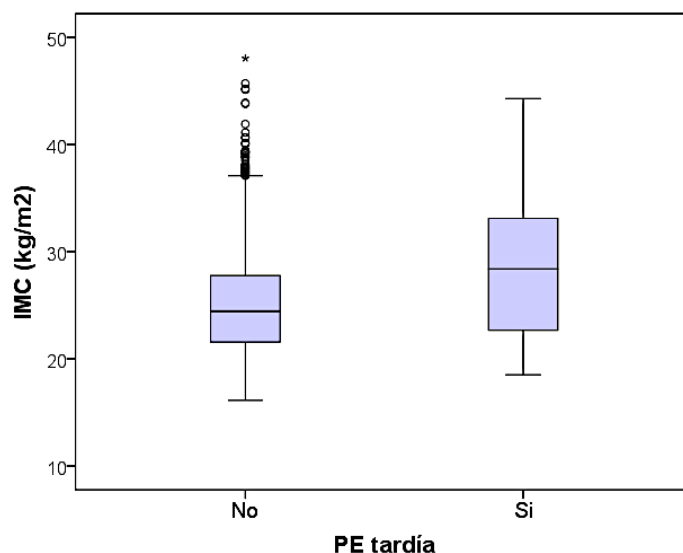


Figura 30. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del IMC en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. Los datos se representan como se describe en el pie de la Figura 29.

Respecto a la ganancia ponderal no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las gestantes que desarrollaron PE tardía a lo largo del embarazo y las que no. Para la ganancia ponderal el p-valor fue de 0,843, es decir, mayor a 0,05 (**Figura 31**).

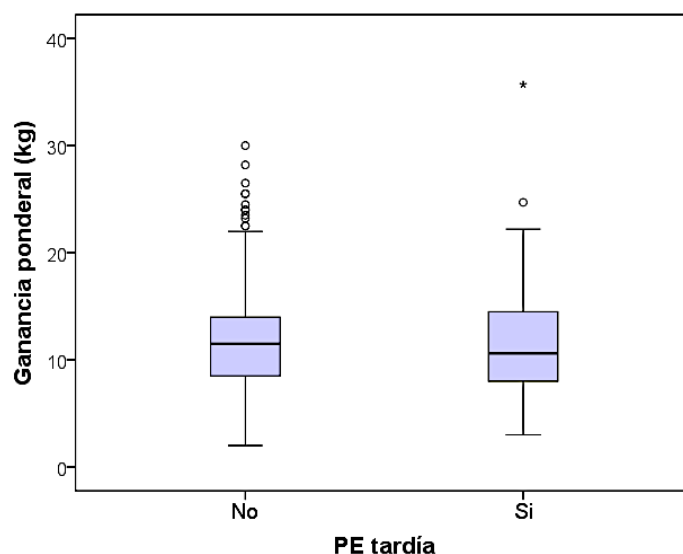


Figura 31. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución de la ganancia ponderal en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. Los datos se representan como se describe en el pie de la Figura 29.

- **Análisis de los parámetros biofísicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Los parámetros biofísicos, medidos en el primer trimestre del embarazo y estratificados en función del desarrollo o no de PE tardía, se muestran en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del primer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
TAS (mmHg)	117,51 ± 11,50	123,61 ± 10,89	0,001
TAD (mmHg)	73,93 ± 8,70	78,52 ± 8,89	0,001
TAM (mmHg)	88,46 ± 8,52	93,55 ± 8,27	<0,001
IP medio AUt	1,38 ± 0,49	1,47 ± 0,52	0,284

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar. Los valores p estadísticamente significativos (p<0,05) se resaltan en negrita. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUt: arterias uterinas.

Respecto a la tensión arterial del primer trimestre, la tensión arterial sistólica (TAS), la tensión arterial diastólica (TAD) y la tensión arterial media (TAM), fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía (**Tabla 21**), siendo esta asociación estadísticamente significativa (p-valor <0,05) para las tres variables.

El valor medio del IP medio de ambas arterias uterinas, medido en el primer trimestre, fue mayor en el grupo que desarrolló la enfermedad (**Tabla 21**), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las gestantes que desarrollaron PE tardía y las que no (p-valor 0,284).

Los parámetros biofísicos, medidos en el segundo trimestre del embarazo y estratificados en función del desarrollo o no de PE tardía, se muestran en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del segundo trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
TAS (mmHg)	112,52 ± 9,47	124,89 ± 9,00	<0,001
TAD (mmHg)	71,84 ± 8,48	77,63 ± 6,42	<0,001
TAM (mmHg)	85,40 ± 7,74	93,38 ± 6,46	<0,001
IP medio AUt	0,93 ± 0,23	1,08 ± 0,38	0,004

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar. Los valores p estadísticamente significativos (p<0,05) se resaltan en negrita. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUt: arterias uterinas.

La TAS, la TAD y la TAM, medidas en el segundo trimestre, fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía (**Tabla 22**), siendo esta asociación estadísticamente significativa (p -valor $<0,05$) para las tres variables.

El valor medio del IP medio de ambas arterias uterinas fue significativamente (p -valor $<0,05$) mayor en el grupo que desarrolló la enfermedad (**Tabla 22**).

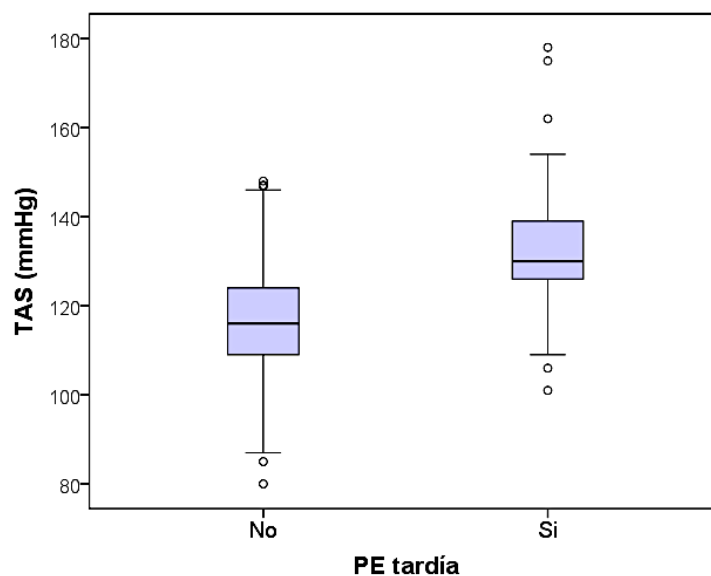
Los parámetros biofísicos, medidos en el tercer trimestre del embarazo y estratificados en función del desarrollo o no de PE tardía, se muestran en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Comparativa de los valores medios de los parámetros biofísicos del tercer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
TAS (mmHg)	116,65 ± 11,01	132,87 ± 14,76	<0,001
TAD (mmHg)	75,60 ± 7,94	87,30 ± 8,37	<0,001
TAM (mmHg)	89,28 ± 7,93	102,49 ± 9,46	<0,001
IPAUt derecha	0,69 ± 0,21	0,79 ± 0,37	0,069
IPAUt izquierda	0,70 ± 0,22	0,81 ± 0,35	0,058
IP medio AUT	0,69 ± 0,18	0,80 ± 0,28	0,011

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar. Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, IP: índice de pulsatilidad y AUT: arterias uterinas.

Respecto a la tensión arterial del tercer trimestre, la TAS, la TAD y la TAM, fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía (**Figura 32**), siendo esta asociación estadísticamente significativa (p -valor $<0,05$) para las tres variables.



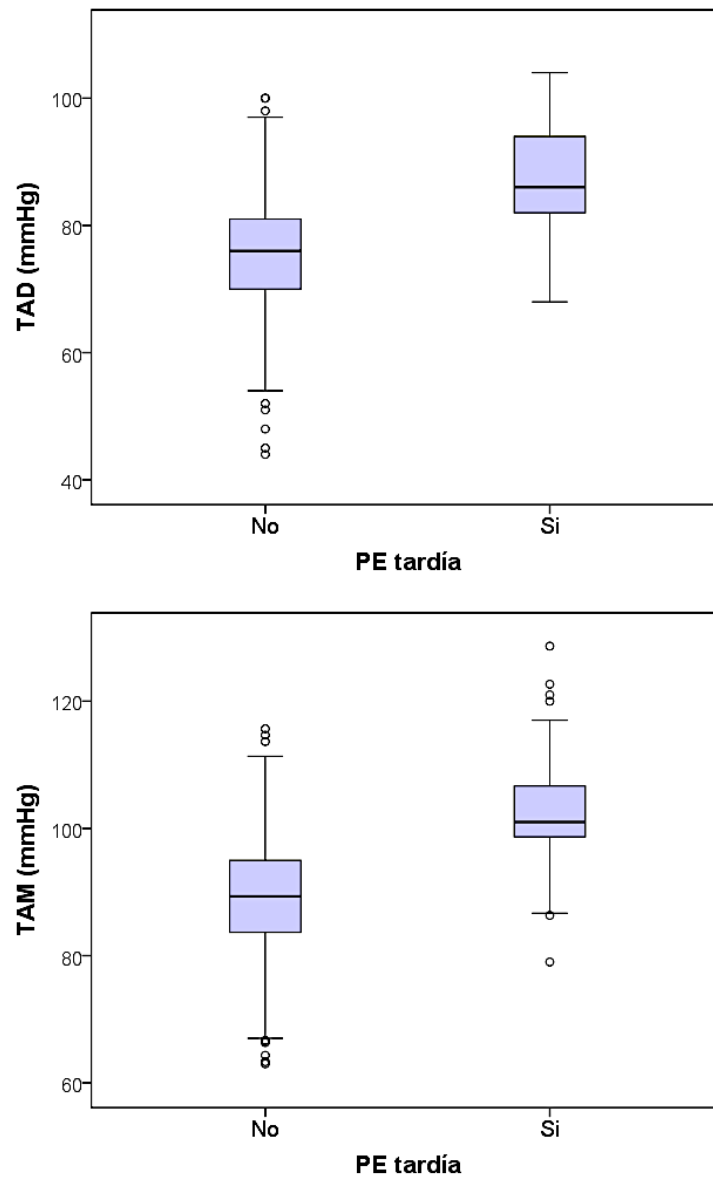


Figura 32. Diagramas de cajas en los que se muestra la distribución de la tensión arterial sistólica, diastólica y media de los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. Los datos se representan como se describe en el pie de la figura 29. TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media.

El valor medio del IP medio de ambas arterias uterinas fue significativamente mayor en el grupo que desarrolló la enfermedad (**Figura 33**), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las gestantes que desarrollaron PE tardía y las que no.

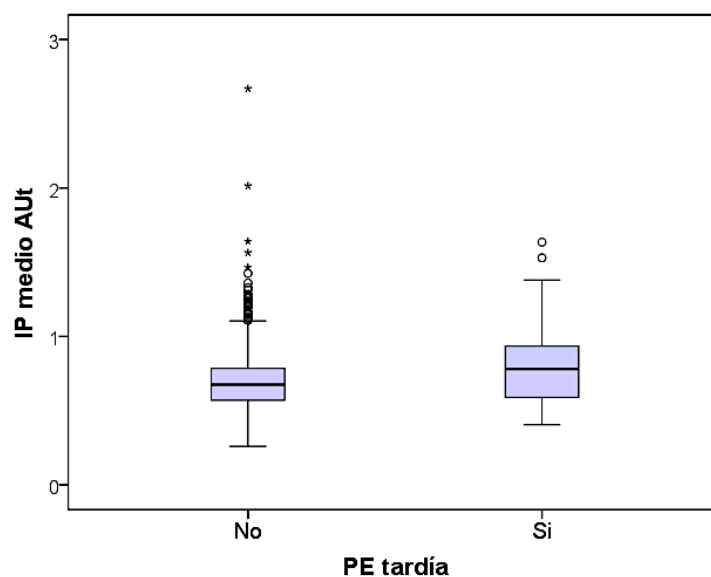


Figura 33. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas de los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. Los datos se representan como se describe en el pie de la Figura 29. IP medio AUt: índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas.

- **Análisis de los parámetros bioquímicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

El PIGF, medido en el primer trimestre del embarazo, estratificado en función del desarrollo o no de PE tardía se muestra en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Comparativa de los valores medios del PIGF del primer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
PIGF (pg/mL)	33,39 ± 16,01	25,54 ± 10,40	<0,001

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar. Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en **negrita**. PIGF: factor de crecimiento placentario; sFlt-1: forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS.

El valor medio de PIGF del primer trimestre del embarazo fue significativamente inferior en el grupo que desarrolló la enfermedad.

Los parámetros bioquímicos, medidos en el tercer trimestre del embarazo y estratificados en función del desarrollo o no de PE tardía, se muestran en la **Tabla 25**.

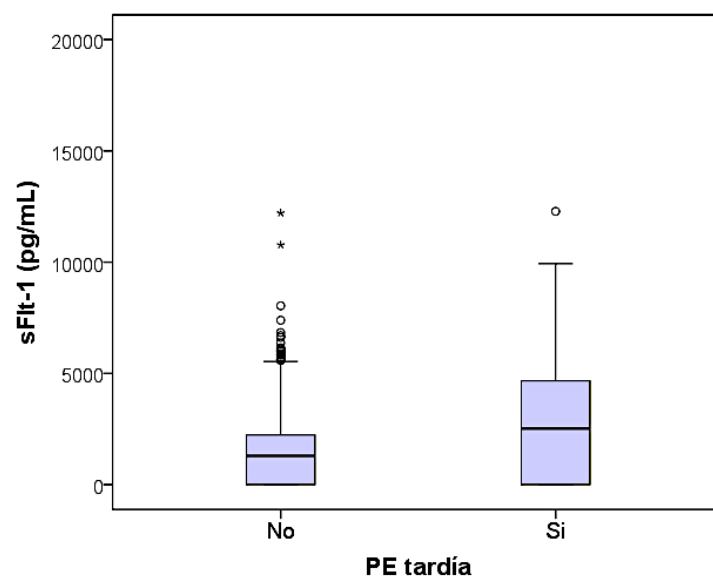
Tabla 25. Comparativa de los valores medios de los parámetros bioquímicos del tercer trimestre entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
sFlt-1 (pg/mL)	1333,68 ± 1444,25	3630,76 ± 5379,09	<0,001
PIGF (pg/mL)	437,54 ± 344,07	156,05 ± 95,06	<0,001
sFlt-1 / PIGF	9,54 ± 13,69	53,70 ± 64,55	<0,001

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar. Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. PIGF: factor de crecimiento placentario; sFlt-1: forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS.

Los valores medios del sFlt-1 del tercer trimestre y el cociente sFlt-1/PIGF, fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía. Por el contrario, el valor medio de PIGF del tercer trimestre del embarazo fue significativamente inferior en el grupo que desarrolló la enfermedad.

En la siguiente figura (**Figura 34**) se muestran los diagramas de cajas de los biomarcadores bioquímicos en los que se detectaron diferencias significativas entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.



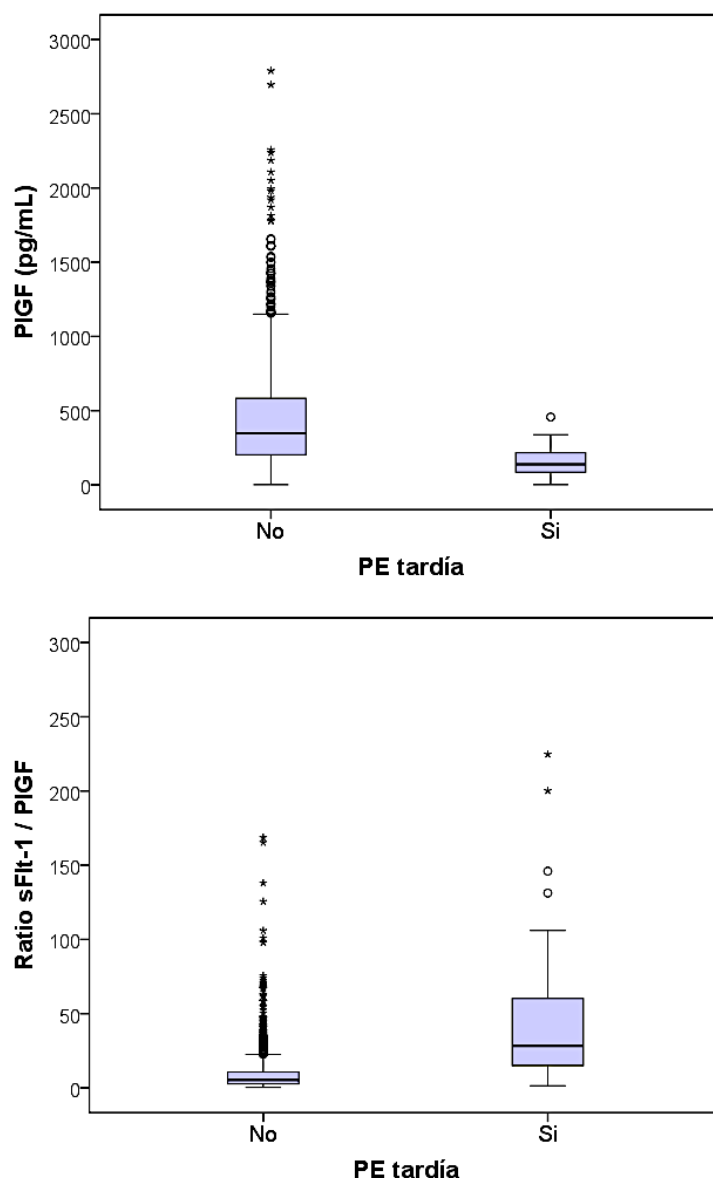


Figura 34. Diagramas de cajas en el que se muestra la distribución de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos medidos en el tercer trimestre del embarazo en el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí. Los datos se representan como se describe en el pie de la Figura 29. PIGF: factor de crecimiento placentario; sFlt-1: forma soluble de la tirosina quinasa tipo 1 similar al FMS.

- **Análisis de los resultados obstétricos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Los resultados obstétricos de las gestantes, estratificados en función del desarrollo o no de PE tardía, se muestran en la **Tabla 26**.

La tasa de PE tardía fue significativamente ($p < 0,001$) mayor en las mujeres con diabetes gestacional. También, se observó mayor prevalencia significativa de retraso del crecimiento fetal ($p = 0,004$) en aquellas mujeres con preeclampsia tardía.

Complicaciones obstétricas como el oligoamnios y la colestasis gravídica, aunque fueron incluidas en el análisis descriptivo, no lo fueron en el análisis bivalente con la PE tardía por presentar varianza

casi-cero, es decir, había muy pocos casos en estas categorías. Lo mismo ocurrió con la variable ingreso materno en UCI/REA.

Tabla 26. Comparativa de los resultados obstétricos del embarazo entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
Diabetes gestacional	152 (9,91)	14 (30,43)	<0,001
CIR	33 (2,15)	5 (10,87)	0,004

Nota. Los valores están expresados como número (porcentaje). La comparación de la variable PET con las variables cualitativas se realizó mediante el test exacto de Fisher. Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. PET: preeclampsia tardía y CIR: restricción del crecimiento intrauterino.

- **Análisis de los resultados perinatales en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

En la **tabla 27** se comparan los resultados perinatales de los recién nacidos de las gestantes que no desarrollaron PE tardía y de las que sí la desarrollaron.

Tabla 27. Comparativa de los resultados perinatales entre el grupo que no desarrolló PE tardía y el que sí.

	PET NO (N= 1.534)	PET SI (N= 46)	p-valor
Peso del recién nacido (g)	3304,40 ± 420,58	2973,15 ± 575,75	<0,001
Bajo peso al nacimiento	320 (20,86)	21 (45,65)	<0,001
Percentil de peso del recién nacido	34,52 ± 26,31	28,15 ± 29,27	0,015

Nota. Los valores están expresados como media ± desviación estándar o número (porcentaje). Los valores p estadísticamente significativos ($p < 0,05$) se resaltan en negrita. PET: preeclampsia tardía.

El peso del recién nacido en gramos fue significativamente menor en el grupo que desarrolló PE tardía (2973,15 ± 575,75 vs. 3304,40 ± 420,58). La proporción de recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional también fue significativamente mayor en las gestantes que presentaron preeclampsia tardía.

Además, tal y como se muestra en la siguiente figura (**Figura 35**), el valor medio del percentil de peso del recién nacido fue significativamente inferior en el grupo que desarrolló preeclampsia tardía, 28,15 ± 29,27 vs. 34,52 ± 26,31, respectivamente.

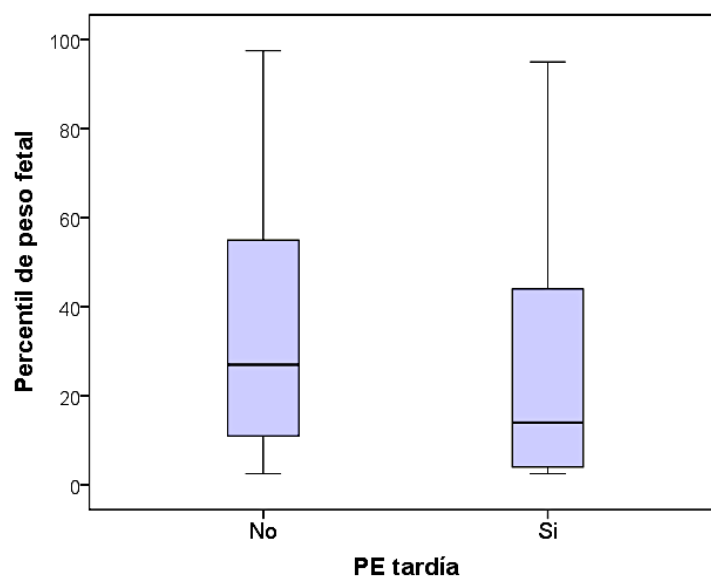


Figura 35. Diagrama de cajas en el que se muestra la distribución del percentil de peso del recién nacido en los grupos que no desarrollaron PE tardía y los que sí. *Los datos se representan como se describe en el pie de la Figura 29.*

Las variables ingreso del recién nacido en UCIN y óbito fetal fueron descritas en análisis descriptivo, pero no fueron analizadas en el análisis bivariante con la PE tardía por incluir muy pocos casos.

6.2 Objetivo 2

Determinar la capacidad predictiva de dos modelos de predicción de PE tardía en nuestra población de gestantes.

6.2.1 Capacidad predictiva de los dos modelos de predicción de preeclampsia tardía

Los dos modelos de predicción de la aparición de PE tardía en nuestra población de gestantes se compararon en base a sus áreas bajo la curva ROC. Para clasificar los casos de preeclampsia tardía, el modelo de la Fetal Medicine Foundation (FMF) presentó un área bajo la curva ROC de 0,87 con un IC 95% (0,81-0,92). Dicha área bajo la curva fue significativamente superior (p-valor 0,033) a la obtenida por el modelo Gaussiano de la plataforma SsdwLab 6, cuya área bajo la curva fue de 0,76 con un IC 95% (0,69-0,83).

En la **Figura 36** están representadas las curvas ROC de los dos algoritmos estudiados para la predicción de la PE tardía.

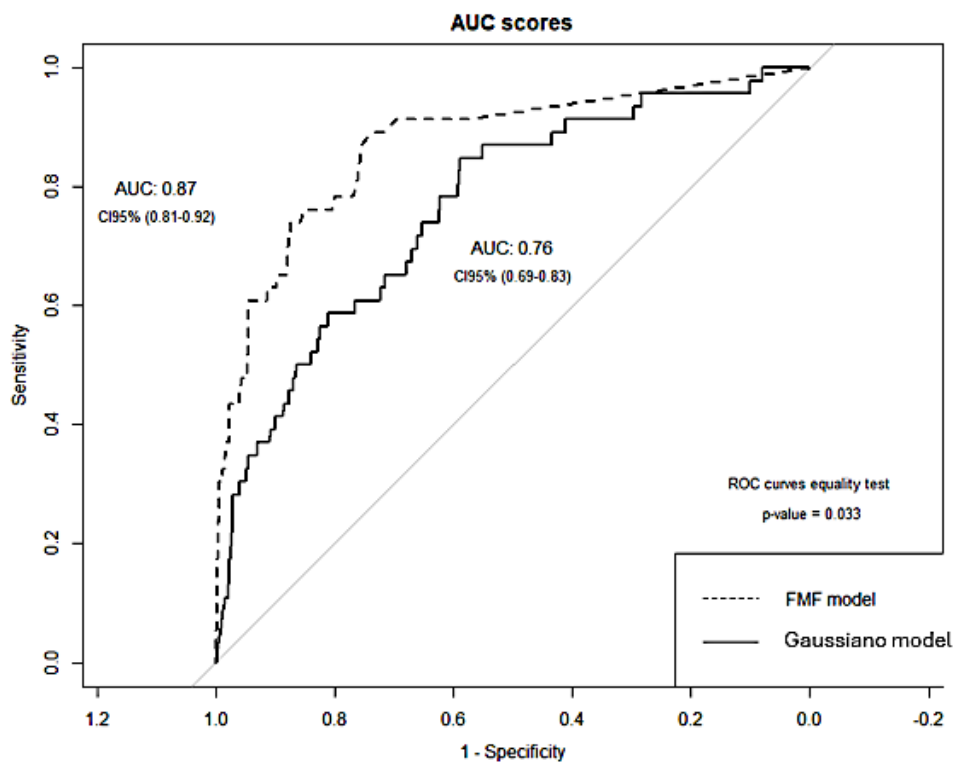


Figura 36. Curvas ROC de los dos modelos para la predicción de PE tardía.

6.2.2 Validación externa de los dos modelos en nuestra población de gestantes

Se analizaron las tasas de detección de PE tardía en nuestra población de gestantes utilizando los puntos de corte de estimación de riesgo sugeridos por los autores de los algoritmos. Para el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation se consideró riesgo de PE tardía si el valor obtenido era superior o igual a $1/20^{175}$. Para el algoritmo Gaussiano se consideró riesgo de PE tardía si el valor obtenido era superior o igual a $1/35$.

Si observamos la tabla (**Tabla 28**) vemos que con los puntos de corte recomendados por los autores del algoritmo de la FMF se pudieron clasificar 15 de las 46 gestantes que desarrollaron PE tardía, mientras que con el Gaussiano 16 de las 46 gestantes que desarrollaron la enfermedad. Por tanto, el modelo de la FMF predijo alrededor del 32% de los embarazos afectados mientras que el modelo Gaussiano predijo alrededor del 34% de los embarazos con PE tardía, con una tasa de falsos positivos de 1,3% y 5,8% respectivamente.

Tabla 28. Indicadores predictivos de cada modelo según puntos de corte recomendados.

		PREECLAMPSIA TARDÍA	
		NO	SI
Algoritmo PE tardía FMF	Riesgo < 1/20	1.513	31
	Riesgo ≥ 1/20	21	15
Algoritmo PE tardía Gaussiano	Riesgo < 1/35	1.443	30
	Riesgo ≥ 1/35	91	16

Las **Tablas 29 y 30** muestran la capacidad predictiva de ambos modelos utilizando como puntos de corte los recomendados por los autores.

Tabla 29. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 20.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	32,6 (19,1-46,1)
Especificidad (%)	98,6 (98,0-99,2)
VPP (%)	41,7(25,6-57,8)
VPN (%)	98,0 (97,3-98,7)
FP (%)	1,3
RV positiva	23,286 (12,855-42,181)
RV negativa	0,684 (0,559-0,836)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

Tabla 30. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 35.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	34,8 (21,0-48,6)
Especificidad (%)	94,1 (92,9-95,3)
VPP (%)	15 (8,2-21,8)
VPN (%)	98 (97,3-98,7)
FP (%)	5,8
RV positiva	5,898 (3,787-9,186)
RV negativa	0,693 (0,561-0,856)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

A continuación, se muestran en las siguientes figuras (37 y 38) los nomogramas de Fagan para el algoritmo de la FMF y el Gaussiano.

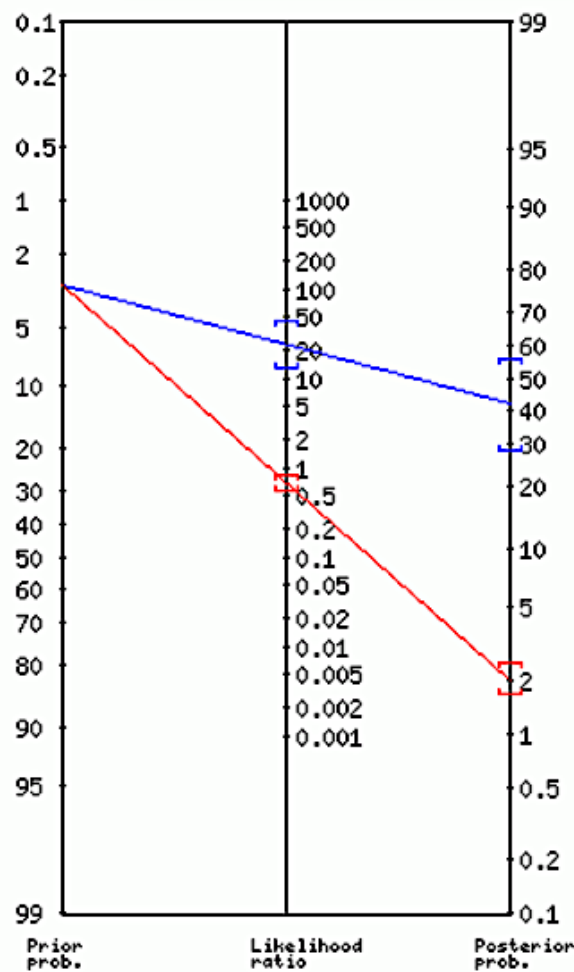


Figura 37. Nomograma de Fagan para el algoritmo de la FMF.

Para el algoritmo de la FMF, la probabilidad pretest de la enfermedad era del 2,9%. Se trazan dos líneas representando un resultado positivo (azul) y uno negativo (rojo), mismas que cruzan la escala central por la razón de verosimilitud definida (RVP 23,286 para un resultado positivo y RVN 0,684 para un resultado negativo). A la derecha, se puede ver como la probabilidad posprueba de que la gestante tenga la enfermedad es del 42%, en caso de que la prueba sea positiva y, del 2%, en caso de que sea negativa.

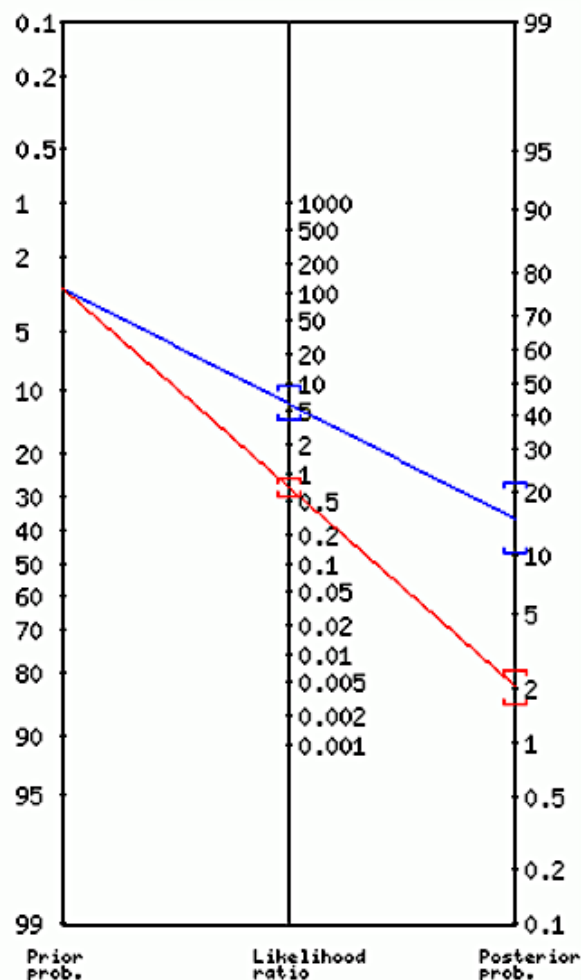


Figura 38. Nomograma de Fagan para el algoritmo Gaussiano.

Para el algoritmo Gaussiano, la probabilidad pretest de la enfermedad era del 2,9%. Se trazan dos líneas representando un resultado positivo (azul) y uno negativo (rojo), mismas que cruzan la escala central por la razón de verosimilitud definida (RVP 5,898 para un resultado positivo y RVN 0,693 para un resultado negativo). A la derecha, se puede ver como la probabilidad posprueba de que la gestante tenga la enfermedad es del 15%, en caso de que la prueba sea positiva, y del 2%, en caso de que sea negativa.

6.3 Objetivo 3

Analizar si es posible mejorar estos dos modelos predictivos de PE tardía.

6.3.1 Modificación de los puntos de corte para nuestra población de gestantes

Se proporcionan, tanto para el algoritmo de la FMF como para el Gaussiano, los diferentes puntos de corte estudiados, así como sus respectivas tasas de detección de PE tardía.

- **Posibles puntos de corte para el modelo de la Fetal Medicine Foundation**

Las **Tablas 31, 32 y 33** muestran la capacidad predictiva del algoritmo de la FMF utilizando diferentes puntos de corte en nuestra población de gestantes.

Tabla 31. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 100.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	60,9 (46,8-75,0)
Especificidad (%)	94,6 (93,5-95,7)
VPP (%)	25,2 (17,1-33,3)
VPN (%)	98,8 (98,2-99,4)
FP (%)	5,3
RV positiva	11,278 (8,254-15,410)
RV negativa	0,413 (0,288-0,592)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

Tabla 32. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 150.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	60,9 (46,8-75,0)
Especificidad (%)	92,8 (91,5-94,1)
VPP (%)	20,1(13,4-26,8)
VPN (%)	98,8(98,2-99,4)
FP (%)	7,0
RV positiva	8,458 (6,311-11,336)
RV negativa	0,421 (0,293-0,604)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

Tabla 33. Capacidad predictiva del algoritmo publicado por la FMF utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 200.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	63,0 (49,0-77,0)
Especificidad (%)	91,4 (90,0-92,8)
VPP (%)	18,0 (12,1-23,9)
VPN (%)	98,8 (98,2-99,4)
FP (%)	8,3
RV positiva	3,326 (5,565-9,645)
RV negativa	0,405 (0,278-0,591)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

- **Posibles puntos de corte para el modelo Gaussiano**

Las **Tablas 34, 35 y 36** muestran la capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando diferentes puntos de corte en nuestra población de gestantes.

Tabla 34. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 100.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	52,2 (37,8-66,6)
Especificidad (%)	83,8 (82,0-85,6)
VPP (%)	8,8 (5,4-12,2)
VPN (%)	98,3 (97,6-99,0)
FP (%)	15,7
RV positiva	3,222 (2,389-4,345)
RV negativa	0,570 (0,421-0,772)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

Tabla 35. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 150.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	58,7 (44,5-72,9)
Especificidad (%)	76,8 (74,7-78,9)
VPP (%)	7,0 (4,4-9,6)
VPN (%)	98,4 (97,7-99,1)
FP (%)	22,5
RV positiva	2,530 (1,953-3,278)
RV negativa	0,538 (0,381-0,760)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

Tabla 36. Capacidad predictiva del algoritmo Gaussiano utilizando el punto de corte riesgo superior o igual a 1 en 200.

	Estimación e IC 95%
Sensibilidad (%)	60,9 (46,8-75,0)
Especificidad (%)	72,8 (70,6-75,0)
VPP (%)	6,3 (4,0-8,6)
VPN (%)	98,4 (97,7-99,1)
FP (%)	26,4
RV positiva	2,239 (1,751-2,863)
RV negativa	0,537 (0,374-0,771)

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, VPP: Valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, FP: falsos positivos y RV: razón de verosimilitud.

6.3.2 Incorporación de otras variables estudiadas que no son constructoras de estos modelos

- **Mejora del modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre**

Se propuso mejorar el algoritmo de la FMF con las variables estudiadas que no fueran constructoras del modelo. La única variable que podía mejorar el modelo de la FMF era la toma de AAS. Se decidió probar si la toma de ácido acetilsalicílico mejoraría la capacidad predictiva de este modelo de predicción de PE tardía.

Se observó que la toma de ácido acetilsalicílico, aunque entró en el modelo y presentaba cierta capacidad explicativa independiente sobre la PE tardía no llegó a mejorar el nivel de capacidad

predictiva del modelo, ya que el área bajo la curva ROC obtenida en el ajuste crudo fue de 0,871 con un IC 95% (0,813-0,929) y en el análisis multivariante, teniendo en cuenta la toma de AAS, el área bajo la curva ROC obtenida fue del 0,872 con un IC 95% (0,813-0,930) (**Tabla 37**).

Tabla 37. Mejora del modelo de la FMF.

Ajuste crudo				Ajuste multivariante		
	OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Modelo FMF*	1,012	(1,009-1,015)	<0,001	1,011	(1,007-1,014)	<0,001
Toma de AAS	Si	-		3,511	(1,197-10,301)	0,022
n	1.580			1.580		
n PE tardía	46			46		
Área ROC	0,871			0,872		
IC 95%	(0,813-0,929)			(0,813-0,930)		

* Cambio de escala x1000 unidades, AAS: ácido acetilsalicílico, OR: Odds ratio e IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

- **Mejora del modelo Gaussiano**

Se estudiaron variables que no eran constructoras del modelo Gaussiano y que no se tenían en cuenta para el cálculo de riesgo de preeclampsia tardía. Se estudió la toma de AAS y la historia de preeclampsia familiar con el objetivo de evaluar si tenían la capacidad de mejorar el modelo predictivo. La toma de AAS mostró cierto aumento en la capacidad predictiva del modelo, mejorando el área bajo la curva ROC de 0,766 con IC 95% (0,695-0,837) en el ajuste crudo a un área bajo la curva ROC de 0,771 con IC 95% (0,706-0,836) en el ajuste multivariante teniendo en cuenta la toma de AAS (**Tabla 38**). Sin embargo, la variable historia familiar de PE no mejoró de forma significativa el modelo.

Tabla 38. Mejora del modelo Gaussiano.

		Ajuste crudo			Ajuste multivariante		
		OR	IC 95%	p-valor	OR	IC 95%	p-valor
Modelo Gaussiano*		1,010	(1,006-1,014)	<0,001	1,007	(1,002-1,012)	0,005
Toma de AAS	Si	-			4,091	(1,475-11,345)	0,007
PF	Si	-			NS		
n		1.580			1.580		
n PE tardía		46			46		
Área ROC		0,766			0,771		
IC 95%		(0,695-0,837)			(0,706-0,836)		

* Cambio de escala x1000 unidades. AAS: ácido acetilsalicílico, OR: Odds ratio, IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, NS: no significativa y PF: preeclampsia familiar.

6.4 Objetivo 4

Desarrollar un modelo predictivo propio, ajustado a nuestra población de gestantes, combinando factores maternos de la historia clínica, factores biofísicos y bioquímicos.

6.4.1 Desarrollo de un modelo predictivo propio

Se desarrolló un modelo logístico multivariante óptimo para predecir la preeclampsia tardía teniendo en cuenta aquellas variables con asociación significativa con la enfermedad.

Se incluyeron finalmente ocho variables: edad, índice de masa corporal, enfermedad sistémica (diabetes pregestacional, hipertensión crónica, antecedentes personales de preeclampsia y/o CIR, síndrome antifosfolípido y/o enfermedad renal), gestación obtenida mediante fecundación in vitro, ganancia ponderal a lo largo del embarazo, diagnóstico de diabetes gestacional durante la gestación, cociente sFlt-1/PIGF determinado en el tercer trimestre del embarazo y tensión arterial diastólica del tercer trimestre.

La capacidad predictiva del modelo predictivo propio de PE tardía, medida como el área bajo la curva ROC, fue 0,941, IC 95% (0,915-0,967).

Después de realizar una validación interna del modelo mediante validación cruzada con 100 repeticiones y 10 bloques, se obtuvo un área bajo curva ROC honesta de 0,927, IC 95% (0,840-1,000), para clasificar los casos observados de preeclampsia tardía (**Tabla 39**).

Tabla 39. Modelo logístico multivariante para predecir la preeclampsia tardía.

		Betas	Error	OR	IC 95%	p-valor
Intercept		-20,422	2,769			
Enfermedad sistémica	Si	2,030	0,522	7,617	(2,739-21,182)	<0,001
Diabetes gestacional	Si	1,107	0,459	3,024	(1,228-7,449)	0,016
TRA	Si	1,324	0,671	3,758	(1,007-14,022)	0,049
Ganancia ponderal	(Kg)	0,144	0,044	1,156	(1,060-1,260)	<0,001
Ratio sFlt-1/PIGF	(unidades)	0,037	0,005	1,038	(1,027-1,050)	<0,001
TAD 3.º trimestre	(mmHg)	0,169	0,027	1,184	(1,122-1,250)	<0,001
Edad	(años)	-0,092	0,035	0,911	(0,851-0,976)	0,008
IMC	(Kg/m ²)	0,111	0,036	1,118	(1,041-1,199)	0,002
n					1.580	
n PE tardía					46	
Test LRT (p-valor)					182,4 (<0,001)	
Área ROC (IC 95%)					0,941 (0,915-0,967)	
Área ROC (IC 95%) Validación cruzada					0,927 (0,840-1,000)	

OR: Odds Ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, TRA: técnicas de reproducción asistida, TAD: tensión arterial diastólica e IMC: índice de masa corporal.

Una vez explorado el efecto de las variables de manera preliminar, la probabilidad de aparición de preeclampsia tardía viene dada por la siguiente fórmula (**Figura 39**):

$$P(\text{preeclampsia tardía}) = \frac{1}{1 + e^{-A}}$$

Donde:

$$A = -20,422 + 2,030 * ES + 1,107 * DG + 1,324 * FIV + 0,144 * GP + \\ +0,037 * RFP + 0,169 * TAD - 0,092 + EDAD + 0,111 * IMC$$

Figura 39. Ecuación del modelo propio.

Siendo en esta ecuación:

- ES: enfermedad sistémica: diabetes pregestacional, hipertensión crónica, antecedente personal de preeclampsia y/o CIR, síndrome antifosfolípido y/o enfermedad renal (0=no; 1=sí)
- DG: diabetes gestacional (0=no; 1=sí),

- TRA: técnicas de reproducción asistida (0=no; 1=sí)
- GP: ganancia ponderal (Kg)
- RFP: ratio sFlt1/PlGF del tercer trimestre
- TAD: tensión arterial diastólica del tercer trimestre (mmHg)
- Edad: edad en años
- IMC: índice de masa corporal (Kg/m²)

Esta fórmula se aplicaría en el tercer trimestre del embarazo para el cálculo de riesgo de desarrollar PE tardía. Al sustituir las variables correspondientes en la ecuación, el valor de **P** resultante estará comprendido entre 0 y 1. Un valor de 0 se asociaría con un bajo riesgo, mientras que un valor de 1 se correlacionaría con un alto riesgo de desarrollar preeclampsia tardía.

6.4.2 Indicadores predictivos del modelo propio según los diferentes puntos de corte

En la siguiente tabla (**Tabla 40**) se presentan los indicadores predictivos del modelo propuesto, los cuales incluyen: la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la proporción de falsos positivos (FP), la razón de verosimilitud positiva (RVP) y la razón de verosimilitud negativa (RVN) para los diferentes puntos de corte de probabilidad. La elección de este punto de corte es arbitraria y la decisión va a depender de la prevalencia de la enfermedad en la población cribada y de los costes en salud y económicos que estemos dispuestos a asumir. En la práctica clínica habitual se fijaría a priori el punto de corte de clasificación, según los indicadores de la tabla.

Si elegimos el punto de corte 1/20 (0,05), es decir, clasificar a una gestante como de alto riesgo de desarrollar PE tardía con probabilidades mayores de 0,05, observamos que tiene asociado una sensibilidad de 76,1%, especificidad de 91,6%, tasa de falsos positivos de 8,2%, VPP de 21,3%, VPN de 99,2%, RVP de 9,0 y RVN de 0,261. En cambio, si elegimos el punto de corte 1/10 (0,01), es decir, clasificar a una gestante como de alto riesgo PE tardía con probabilidades mayores de 0,10, apreciamos que tiene asociado una sensibilidad de 69,6%, especificidad de 96,0%, tasa de falsos positivos de 3,9%, VPP de 34,0%, VPN de 99,1%, RVP de 17,4 y RVN de 0,317.

El punto de corte recomendado del modelo propio para utilizar en la práctica clínica habitual sería de 0,05 (1/20), ya que es el que más se ajusta a la tasa de FP recomendada para el cribado de esta patología (en torno al 10%).

Tabla 40. Indicadores predictivos del modelo según los puntos de corte de probabilidad.

Cortes P	FP	S (%)	IC 95%	E (%)	IC 95%	VPP (%)	IC 95%	VPN (%)	IC 95%	RVP	IC 95%	RVN	IC 95%
0,05	8,2	76,1	(63,8-88,4)	91,6	(90,2-93,0)	21,3	(15,0-27,6)	99,2	(98,7-99,7)	9,0	(7,1-11,4)	0,261	(0,156-0,437)
0,10	3,9	69,6	(56,3-82,9)	96,0	(95,0-97,0)	34,0	(24,4-43,6)	99,1	(98,6-99,6)	17,4	(12,7-23,7)	0,317	(0,205-0,491)
0,15	2,5	54,3	(39,9-68,7)	97,5	(96,7-98,3)	39,1	(27,1-51,1)	98,6	(98,0-99,2)	21,7	(14,4-32,6)	0,469	(0,342-0,643)
0,20	1,5	45,7	(31,3-60,1)	98,4	(97,8-99,0)	46,7	(32,1-61,3)	98,4	(97,8-99,0)	28,5	(17,2-47,4)	0,552	(0,423-0,720)
0,25	1,3	45,7	(31,3-60,1)	98,7	(98,1-99,3)	51,2	(35,9-66,5)	98,4	(97,8-99,0)	35,1	(20,5-60,1)	0,550	(0,422-0,717)
0,30	0,8	43,5	(29,2-57,8)	99,2	(98,8-99,6)	60,6	(43,9-77,3)	98,3	(97,7-98,9)	54,3	(28,8-102,4)	0,570	(0,442-0,735)
0,35	0,5	41,3	(27,1-55,5)	99,5	(99,1-99,9)	70,4	(53,2-87,6)	98,3	(97,7-98,9)	82,6	(38,1-178,8)	0,590	(0,463-0,752)
0,40	0,4	39,1	(25,0-53,2)	99,5	(99,1-99,9)	72,0	(54,4-89,6)	98,2	(97,5-98,9)	78,2	(34,3-177,9)	0,612	(0,485-0,772)
0,45	0,4	39,1	(25,0-53,2)	99,6	(99,3-99,9)	75,0	(57,7-92,3)	98,2	(97,5-98,9)	97,7	(40,7-234,7)	0,611	(0,485-0,770)
0,50	0,3	37,0	(23,0-51,0)	99,7	(99,4- 100)	81,0	(64,2-97,8)	98,1	(97,4-98,8)	123	(43,2-352,0)	0,632	(0,506-0,789)
0,55	0,1	34,8	(21,0-48,6)	99,9	(99,7-100)	88,9	(74,4-103)	98,1	(97,4-98,8)	348	(82,3-1469,7)	0,653	(0,529-0,806)
0,60	0,1	30,4	(17,1-43,7)	99,9	(99,7-100)	87,5	(71,3-103)	98,0	(97,3-98,7)	304	(71,1-1299,2)	0,697	(0,576-0,844)

Resultados

Cortes P	FP	S (%)	IC 95%	E (%)	IC 95%	VPP (%)	IC 95%	VPN (%)	IC 95%	RVP	IC 95%	RVN	IC 95%
0,65	0,1	26,1	(13,4-38,8)	99,9	(99,7-100)	92,3	(77,8-106)	97,8	(97,1-98,5)	261	(34,6-1964,5)	0,740	(0,623-0,879)
0,70	0,1	23,9	(11,6-36,2)	99,9	(99,7-100)	91,7	(76,1-107)	97,8	(97,1-98,5)	239	(31,5-1811,9)	0,762	(0,648-0,896)
0,75	0,1	21,7	(9,8-33,6)	99,9	(99,7-100)	90,9	(73,9-107)	97,7	(97,0-98,4)	217	(28,3-1659,0)	0,784	(0,673-0,913)
0,80	0,1	17,4	(6,4-28,4)	99,9	(99,7-100)	88,9	(68,4-109)	97,6	(96,8-98,4)	174	(22,2-1362,1)	0,827	(0,724-0,944)
0,85	0,1	13,0	(3,3-22,7)	99,9	(99,7-100)	85,7	(59,8-111)	97,5	(96,7-98,3)	130	(15,9-1057,7)	0,871	(0,779-0,974)
0,90	0,1	13,0	(3,3-22,7)	99,9	(99,7-100)	85,7	(59,8-111)	97,5	(96,7-98,3)	130	(15,9-1057,7)	0,871	(0,779-0,974)
0,95	0,1	10,9	(1,9-19,9)	99,9	(99,7-100)	83,3	(53,5-113)	97,4	(96,6-98,2)	109	(12,9-914)	0,892	(0,806-0,987)

P: puntos de corte de probabilidad del modelo, FP: proporción de falsos positivos, S: sensibilidad, IC 95%: Intervalo de confianza del 95%, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivos, VPN: valor predictivo negativo, RVP: razón de verosimilitud positiva y RVN: razón de verosimilitud negativa.

Discusión

7. DISCUSIÓN

La preeclampsia tardía es una complicación obstétrica que se presenta generalmente después de la semana 34 de gestación, caracterizada por hipertensión arterial acompañada de daño en órganos como riñones, hígado o cerebro, con o sin proteinuria. A diferencia de la preeclampsia de inicio temprano, que ocurre antes de la semana 34, la forma tardía suele estar asociada a una menor severidad de las complicaciones inmediatas, pero no por ello deja de representar un riesgo significativo tanto para la madre como para su futuro hijo.

En la madre, las consecuencias pueden incluir complicaciones graves como desprendimiento prematuro de placenta, eclampsia y síndrome de HELLP. Además, la preeclampsia tardía se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares a largo plazo, como hipertensión crónica o insuficiencia cardíaca.

En el feto, la preeclampsia tardía puede dar lugar a complicaciones como la restricción del crecimiento intrauterino y en algunos casos, sufrimiento fetal. Aunque el riesgo de mortalidad neonatal es menor en comparación con la preeclampsia de inicio temprano, las secuelas a largo plazo pueden incluir problemas de desarrollo neurocognitivo y un mayor riesgo de enfermedades metabólicas en la edad adulta.

Dado que la preeclampsia tardía puede manifestarse de manera sutil, la detección temprana y el manejo adecuado son fundamentales para mitigar sus riesgos asociados. La comprensión de esta condición y sus consecuencias subraya la importancia de un cuidado prenatal adecuado y la vigilancia en las etapas finales del embarazo para proteger la salud tanto de la madre como la de su futuro hijo.

Desde finales del siglo pasado se han hecho grandes esfuerzos para poder predecir y prevenir la PE. Los resultados de numerosos estudios han mostrado que es posible predecir y prevenir la preeclampsia precoz, sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha para prevenir la PE tardía han sido infructuosos. Este hecho, unido a la falsa creencia de que la PE tardía no es tan grave como la forma precoz, ha hecho que no se hayan dedicado tantos esfuerzos a la predicción de esta forma tardía de la enfermedad.

Sin embargo, creemos que identificar a estas gestantes con riesgo de desarrollar la forma tardía de la enfermedad es relevante. Su identificación permitirá, por un lado, realizar un seguimiento prenatal adecuado y, por otro, aunque no se hayan identificado hasta la fecha medidas farmacológicas, como la AAS o la pravastatina, que puedan evitar su aparición, nos permitirá adoptar otra serie de medidas preventivas. Dentro de estas medidas preventivas se encontraría la educación de las gestantes sobre los signos y síntomas de alarma de la enfermedad, como cefaleas persistentes, cambios en la visión o hinchazón severa. La detección adecuada de estos

indicadores, junto con un seguimiento prenatal adecuado, nos permitirá intervenir de manera temprana y eficaz. Este enfoque preventivo, basado en la atención personalizada y respaldado por la evidencia científica es esencial para proteger la salud materna y fetal, y garantizar un desenlace positivo del embarazo.

Además, identificar a estas gestantes con alto riesgo de PE tardía no solo contribuye a una mejor atención prenatal, sino que también permite reconocer a un grupo de mujeres con mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico a lo largo de su vida. Este conocimiento abre la puerta a la implementación de medidas preventivas a largo plazo, como cambios en el estilo de vida y control metabólico, dirigidas a reducir estos riesgos y mejorar la salud global de las mujeres.

Por todo ello, el objetivo de este estudio ha sido validar, en las gestantes atendidas en nuestro Departamento, dos modelos de cribado de preeclampsia tardía. Por un lado, el modelo Gaussiano, actualmente disponible en nuestro centro, y, por otro, el modelo de la FMF, de acceso fácil, libre y gratuito en internet. La comparación de estos modelos busca encontrar una herramienta eficaz de cribado que facilite la identificación temprana de gestantes con riesgo de desarrollar la enfermedad en nuestra población de gestantes y permita optimizar su atención.

Además de evaluar los modelos existentes, este estudio se propuso analizar la utilidad de los factores maternos, los parámetros biofísicos y bioquímicos como posibles predictores de preeclampsia tardía. A partir de estos datos, hemos desarrollado un modelo predictivo propio en un intento de mejorar los modelos actuales. Este enfoque permite incorporar características específicas de nuestra población, aumentando la precisión y utilidad clínica del cribado en nuestro medio.

7.1 Análisis descriptivo.

7.1.1 Características generales de la población a estudio

La prevalencia de la PE tardía durante el periodo de estudio fue del 2,9%, un valor superior al registrado en 2019, que fue del 1,7%. Existen varios factores que podrían explicar esta diferencia.

En primer lugar, es probable que las gestantes que no dieron a luz en nuestro centro no hayan desarrollado PE tardía, ya que, al ser un centro de referencia provincial, nuestra unidad tiende a atender a todas las gestantes con complicaciones obstétricas, y pensamos que sería excepcional que una gestante con esta patología obstétrica potencialmente grave diese a luz en un centro que no cuenta con las infraestructuras (UCI neonatal...) con las que cuenta nuestro hospital. En el supuesto de que dichas gestantes hubieran dado a luz en nuestro hospital y no

hubieran presentado la enfermedad, la prevalencia registrada en nuestro estudio podría haber sido menor, del 2,4%.

Otro factor relevante que puede haber influido es la implementación en nuestro Departamento, desde el año 2021, del cribado de PE precoz. El cribado de PE precoz y la toma de AAS por parte de las gestantes con alto riesgo de presentar dicha complicación, según la hipótesis de Nicolaidis, “retrasaría en el tiempo” la aparición de PE, por tanto, el hecho de “evitar” la aparición de PE precoces supondría un aumento de las tardías, en línea con lo descrito en la literatura publicada²⁵⁹.

Al comparar nuestros resultados con otras series publicadas, encontramos variaciones en la prevalencia de PE tardía que podrían atribuirse a diferencias en las definiciones utilizadas para PE y en las características de las poblaciones estudiadas.

Panaitescu et al.¹⁷⁵ informaron una prevalencia del 2,0%, utilizando los mismos criterios para definir PE que en nuestro estudio, los de la ISSHP. Döbert et al.²³⁷, observaron una prevalencia del 2,2% según los criterios ISSHP y del 2,4% según los criterios del ACOG. Estas cifras, ligeramente inferiores a las nuestras, podrían explicarse por diferencias en los factores de riesgo presentes en sus poblaciones de estudio.

En comparación con los estudios de Panaitescu et al.¹⁷⁵ y Döbert et al.²³⁷, en nuestro estudio tuvimos un mayor porcentaje de nulíparas (52,1% frente a 47,5% y 47,8%), gestantes con hipertensión arterial crónica (2% frente a 0,81% y 1,07%) y embarazos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida (5,9% frente a 4,02% y 4%). Estos son factores de riesgo bien establecidos para la PE y que podrían justificar la mayor prevalencia observada en nuestro estudio.

Además, es interesante comparar nuestra prevalencia de 2019 (1,7%) con la reportada por Mula et al.²⁰¹ en ese mismo año, que fue del 1,6%, utilizando también los criterios de la ISSHP. Esto sugiere que, en 2019, nuestra prevalencia de PE tardía era similar a la observada en otros estudios similares.

Este paralelismo reforzaría la idea de que los cambios recientes en las prácticas de cribado podrían haber influido significativamente en la prevalencia de PE tardía observada en los años posteriores.

En estudios previos realizados en población española, Scazzocchio et al. (2017)¹⁹ y Crovetto et al. (2015)²⁰, obtuvieron una prevalencia de PE tardía del 3,4% y del 2,6%, respectivamente, que se asemejan más a las obtenidas en nuestro estudio.

En resumen, aunque la prevalencia de PE tardía reportada en nuestro estudio es mayor que en años anteriores y que en algunas series publicadas, en este incremento podría haber influido factores como la toma de AAS y las características específicas de la población incluida en el

estudio. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar las particularidades de cada contexto al interpretar las variaciones en la prevalencia de PE tardía.

7.1.2 Análisis comparativo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía

- **Análisis de las características maternas y los datos clínicos del embarazo en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Las características e historia clínica materna juegan un papel crucial en el desarrollo de la PE tardía y pueden ser importantes como predictores de la enfermedad. Las características demográficas y clínicas de las gestantes de forma aislada permiten identificar el 28% de los casos de PE tardía, un hecho que refleja la importante contribución de los factores maternos en el desarrollo de la PE tardía, lo que justifica la inclusión y evaluación detallada de cada uno de estos factores en el presente estudio¹⁷⁵.

✓ Características maternas

Datos demográficos y epidemiológicos

a. Edad

La edad materna avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo de PE. Las mujeres con más de 35 años tienen 4,5 veces más riesgo de padecerla que las de menor edad²⁷⁴. En nuestro estudio, la edad media de las participantes fue de 32 años, dato que concuerda con la edad media de las gestantes registrada en España, que fue de 32,61 años durante el año 2022, según el Instituto Nacional de Estadística (INE). Es un hecho que las mujeres que viven en nuestro país cada vez retrasan más su maternidad. Tal y como podemos observar en la gráfica (**Figura 40**), la edad media para tener el primer hijo ha pasado de los 28,85 años en 1975 (primer dato disponible en el INE) a los 32,61 en 2022.



Figura 40. Edad media de maternidad en España según la nacionalidad de la madre.
 Extraída de la página web del INE: (https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1579#_tabs-tabla).

En nuestra serie, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la edad materna entre las gestantes que desarrollaron PE tardía y las que no ($31,78 \pm 6,52$ vs. $32,01 \pm 5,83$). Este hallazgo está en línea con estudios previos sobre la predicción de la PE tardía en los diferentes trimestres del embarazo.

Estudios realizados en el primer trimestre para la predicción de la PE tardía, como los de Scazzocchio et al. (2013)¹⁸ y Scazzocchio et al. (2017)¹⁹, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad materna.

Asimismo, estudios que emplearon el algoritmo de predicción de la FMF, realizados en el tercer trimestre, como el de Döbert et al.²³⁷ y Panaitescu et al.¹⁷⁵, tampoco identificaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a esta variable. Además, obtuvieron unas edades medias en ambos grupos (PET vs. no PET) muy similares a nuestro estudio. En el trabajo Döbert et al.²³⁷, las edades fueron de 32,4 años en ambos grupos, mientras que en el estudio de Panaitescu et al.¹⁷⁵ fueron de 31,4 y 32,2 años, respectivamente.

De manera similar, el estudio de Mula et al.²⁰¹, que analiza la predicción de la PE en los tres trimestres de gestación, también concluyó que no existía una asociación estadísticamente significativa entre la edad materna y el desarrollo de la enfermedad.

b. Raza/etnia

Las mujeres negras tienen el doble de riesgo de desarrollar preeclampsia que las mujeres blancas en cualquier etapa de la gestación^{136,275}. Este mayor riesgo puede estar relacionado con diferencias en la predisposición genética y la respuesta inflamatoria, así como por desigualdades en el acceso a la atención prenatal. Las mujeres negras tienen una mayor prevalencia de condiciones como la hipertensión crónica, la obesidad y la resistencia a la insulina, que son factores de riesgo bien establecidos para la PE.

Debido a los criterios de elegibilidad para poder participar en el estudio, no hablar con fluidez el idioma español y no contar con un intérprete fueron motivo de exclusión, hecho que puede haber influido en el bajo porcentaje de gestantes de otras razas incluidas en nuestro estudio. El 97,7% de nuestras gestantes eran caucásicas. Solo el 2,3% pertenecían a otras etnias, incluyendo un 1,2% de gestantes afrocaribeñas, un 0,8% de asiáticas y un 0,3% de marroquíes.

En nuestro estudio, todas las gestantes que desarrollaron PE tardía eran caucásicas, no existiendo asociación estadísticamente significativa. No obstante, este hallazgo debe interpretarse con cautela, debido al bajo porcentaje de gestantes de otras razas incluidas, lo cual impide obtener resultados concluyentes respecto a la influencia de la raza en la aparición de PE tardía.

Otros estudios sí han documentado que la raza influye de manera significativa en el desarrollo de la PE tardía. En el estudio de Döbert et al.²³⁷, la tasa de PE tardía fue significativamente mayor en las mujeres de raza negra. En su serie, las gestantes afrocaribeñas constituyeron un 9,82% del total. Panaitescu et al.¹⁷⁵, también encontraron diferencias significativas respecto al origen racial. En concreto la tasa de PE tardía fue estadísticamente mayor en afrocaribeñas. En su serie, las gestantes afrocaribeñas constituyeron el 12,78% del total, el 77,71% fueron caucásicas y el 9,51% restante asiáticas y de otras etnias.

Además, investigaciones realizadas en el primer trimestre, como el estudio de Tan et al.¹⁷ mostró que, aunque las mujeres afrocaribeñas representaban el 16,5% de la población a estudio, contribuyeron con el 37,1% y el 30,2% de los casos de PE pretérmino y a término, respectivamente.

Estos hallazgos subrayan la importancia de incluir poblaciones más heterogéneas para poder evaluar de forma adecuada la asociación entre la raza y la aparición de la PE tardía.

c. Índice de masa corporal

Se sabe que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar PE tanto de inicio temprano como tardío²⁷⁶. Esta correlación es más fuerte para la PE tardía, donde el incremento en el riesgo parece guardar una relación lineal con el aumento del IMC materno previo al embarazo^{277,278}.

Estudios previos indican que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo general de PE en aproximadamente de 2 a 3 veces. Además, este riesgo se incrementa de manera casi lineal con el aumento del IMC²⁷⁹, duplicándose con cada incremento de 5 a 7 kg/m² antes del embarazo²⁶⁰. Así, se observa que la incidencia de PE es del 3% en mujeres con peso normal (IMC 18,5-24,9 kg/m²), incrementándose a un 7% en aquellas con obesidad de clase I (IMC 30-34,9 kg/m²), a un 9% en clase II (IMC 35-39,9 kg/m²), a un 11% en clase III (IMC 40-49,9 kg/m²), y alcanzando un 13% en mujeres súper obesas (IMC > 50 kg/m²)²⁷⁶.

En nuestro estudio, el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía presentó un IMC medio al inicio de la gestación de 28,35 kg/m² en contraposición con el IMC medio de 25,20 kg/m² de las mujeres que no desarrollaron la enfermedad, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Los hallazgos obtenidos están en línea con los obtenidos en estudios previos, que demuestran que el IMC elevado es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de PE tardía²⁷⁷. El estudio de Mula et al.²⁰¹, reportó un IMC medio de 25,70 kg/m² en el grupo con PE tardía, comparado con 22,92 kg/m² en las mujeres que no desarrollaron la enfermedad. Asimismo, Döbert et al.²³⁷, encontraron un IMC medio de 31,60 kg/m² en gestantes con PE

tardía, frente a 28,70 kg/m² en el grupo sin la enfermedad, mostrando una asociación significativa.

Los valores de IMC observados en nuestro estudio son consistentes con la literatura, aunque muestran algunas discrepancias. Cabe destacar que los IMC obtenidos en nuestro estudio son mayores, tanto en el grupo de PE como en el que no, a los obtenidos por Mula et al.²⁰¹, también realizado en población española, concretamente en gestantes catalanas. Sin embargo, nuestros valores son menores a los informados por Döbert et al.²³⁷, obtenidos mayoritariamente en población anglosajona, además de incluir gestantes españolas y belgas. Estas diferencias podrían estar influenciadas por variaciones en las características demográficas y hábitos de las poblaciones estudiadas.

Desde una perspectiva clínica, estos resultados ponen de manifiesto la relevancia de identificar a las mujeres con un IMC elevado desde el inicio del embarazo e incluso antes de la concepción como un grupo de alto riesgo para el desarrollo de PE tardía. La identificación temprana de estas mujeres con sobrepeso u obesidad permitiría implementar intervenciones preventivas, tales como programas de manejo de peso y nutrición, y el control y monitoreo regular de la presión arterial. Esto podría no solo reducir el riesgo de PE, sino también contribuir a disminuir otros problemas de salud materno-fetal asociados con el sobrepeso y la obesidad.

d. Hábitos tóxicos (tabaco, alcohol y/o drogas)

La influencia del tabaquismo sobre la aparición de PE es controvertida. Algunos autores, señalan que el hábito de fumar es un factor de protección. En nuestro estudio, la tasa de fumadoras en el grupo que desarrolló PE tardía también fue menor (6,52% frente al 11,15%) aunque no se alcanzaron diferencias significativas.

En el estudio de Panaitescu et al.¹⁷⁵, la tasa de fumadoras sí fue significativamente menor en el grupo de gestantes que desarrollaron PE (3,3% vs. 6,8%). Döbert et al.²³⁷, también comunicaron una menor tasa significativa de fumadoras en el grupo de mujeres que desarrollaron PE tardía (2,9% vs. 5%).

Sin embargo, otros estudios como el de Mula et al.²⁰¹, sí encontraron una asociación significativa entre el tabaquismo y una mayor prevalencia de PE tardía (14,3% vs. 9,3%). También, Hung et al.²⁸⁰, concluyeron que en el grupo que desarrolló la enfermedad la tasa de fumadoras durante el embarazo fue significativamente mayor (0,6% vs. 0,2%).

Pensamos que, probablemente, si el tamaño muestral de nuestro estudio hubiese sido mayor, nuestros resultados estarían en sintonía con los de Panaitescu et al.¹⁷⁵ y Döbert et al.²³⁷ y habrían mostrado un “efecto protector” del tabaco frente a la aparición de PE tardía.

Respecto al resto de hábitos tóxicos, en nuestra serie no se identificó ninguna mujer que consumiera alcohol, y solo 4 gestantes consumieron algún tipo de drogas durante el embarazo. Debido a este escaso número de casos, no pudimos estudiar la asociación entre el consumo de estas drogas y la aparición de PE tardía.

e. Paridad

La relación entre la paridad y el riesgo de desarrollar PE ha sido un tema ampliamente investigado, y los estudios publicados coinciden en que las mujeres nulíparas presentan un riesgo significativamente mayor en comparación con las múltiparas^{98,198,281,280}. Aunque los mecanismos subyacentes de esta asociación no se comprenden por completo, existen varias teorías que intentan explicarla.

Se postula que uno de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de la PE es una mala adaptación inmune y una reacción aloinmune materna desencadenada por el rechazo de antígenos paternos en el aloinjerto fetal¹³⁴. Esta es mayor en el primer embarazo; por lo tanto, las madres primíparas tienen más probabilidades de desarrollar PE, mientras que la multiparidad es protectora, y reduce el riesgo de desarrollar PE.

En nuestra población de gestantes, se observó que las que desarrollaron PE tardía eran predominantemente nulíparas (33 de 46 gestantes), es decir, el 71,74% (**Tabla 20**). Estos resultados están en sintonía con los de otros estudios previamente publicados^{124,175,201,237}. Además, también observamos que la tasa de PE tardía disminuía a medida que aumentaba el número de hijos que había tenido la mujer, comportamiento que fue acorde a lo publicado en la literatura²⁶⁵.

f. Historia familiar de preeclampsia

Se estima que la heredabilidad de la PE es del 30% al 55% y que su etiología involucra contribuciones genéticas maternas y paternas en múltiples *loci* y un importante componente epigenético²⁸².

El 2,7% de las gestantes de nuestra serie, 43 mujeres, presentaban antecedentes de PE familiar. En el grupo de mujeres que desarrollaron PE tardía, el 6,52%, tenía el antecedente de historia familiar de PE mientras que en el grupo que no desarrolló la enfermedad dicho porcentaje fue menor, del 2,61%, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que desarrolló PE tardía y el que no en cuanto a esta variable.

Estudios previos como el de Panaitescu et al.¹⁷⁵ y Döbert et al.²³⁷, sí observaron diferencias significativas. En nuestro estudio, probablemente, no se obtuvieron diferencias significativas debido al escaso número de mujeres con antecedentes familiares de PE.

Comorbilidades maternas

a. HTA crónica

Aunque la HTA crónica se ha asociado de manera más sólida con la PE de inicio temprano^{48,124,260}, su papel como factor de riesgo en la PE tardía también ha sido señalado en la literatura^{175,201,218,237}.

En nuestra muestra estudiada, solo el 2% de las gestantes tenían hipertensión crónica. Aunque el antecedente de HTA crónica fue más frecuente en el grupo de mujeres que presentaron PE tardía (4,34% vs. 1,89%) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para esta variable. Probablemente, si el tamaño muestral hubiese sido mayor, hubiésemos observado diferencias significativas, coincidiendo con otros autores^{175,201,218,237,280}, ya que esta enfermedad es un factor de riesgo bien documentado para el desarrollo de PE tardía y a término. No obstante, al incluir la HTA crónica dentro de la variable enfermedad sistémica materna sí que observamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía y el que no (**Tabla 20**).

b. Antecedentes personales de PE y/o CIR

Al analizar los antecedentes obstétricos de las pacientes, 45 de ellas, es decir, el 2,8% habían presentado previamente PE y/o CIR (**Tabla 8**). En nuestro estudio dicho antecedente sí constituyó un factor de riesgo para desarrollar PE tardía puesto que la prevalencia de dicho antecedente fue significativamente mayor en las gestantes con PE tardía (13,04% vs. 2,54%). Estos resultados son coherentes con la evidencia disponible en la literatura, ya que las pacientes con antecedentes de PE en un embarazo anterior tienen un riesgo de recurrencia en embarazos posteriores entre siete y diez veces¹³⁴. Del mismo modo, embarazos anteriores en los que ha habido una restricción del crecimiento fetal también conllevan un mayor riesgo de presentar PE en embarazos posteriores²⁸³.

c. Enfermedad sistémica materna

Para el análisis, debido a la baja frecuencia de casos individuales en algunas categorías (diabetes pregestacional, síndrome antifosfolípido y enfermedad renal) se codificó una nueva variable que agrupaba los antecedentes de hipertensión crónica, diabetes pregestacional, síndrome antifosfolípido, enfermedad renal e historia personal de preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino.

El 19,57% de las gestantes que desarrollaron PE tardía (9 mujeres) presentaba alguna de estas patologías antes del embarazo. Sin embargo, en el grupo de gestantes que no desarrollaron PE tardía dicho porcentaje fue tan solo del 5,02%, siendo esta diferencia significativa. Los resultados

obtenidos fueron acordes con la literatura publicada, ya que todas estas enfermedades son, por sí solas, factores de riesgo bien documentados para el desarrollo de PE tardía^{134,233,237}.

✓ **Datos clínicos del embarazo**

a. Técnicas de reproducción asistida

Algunos metanálisis^{152,284} y estudios como los de Panaitescu et al.¹⁷⁵, Mula et al.²⁰¹ y Döbert et al.²³⁷ señalan que el riesgo de desarrollar PE tardía es más alto entre las mujeres que conciben mediante técnicas de reproducción asistida.

En nuestro estudio, también observamos un porcentaje significativamente mayor de mujeres que concibieron mediante TRA en el grupo que desarrolló PE tardía respecto al grupo que no desarrolló la enfermedad (15,22% vs. 5,67%).

Estos resultados subrayan la necesidad de una vigilancia estrecha y manejo personalizado en mujeres que conciben mediante TRA, especialmente durante las etapas avanzadas del embarazo, para identificar y mitigar el riesgo de complicaciones como la PE tardía.

b. Ganancia ponderal

La ganancia ponderal en el embarazo hace referencia al aumento de peso que experimenta una mujer durante el curso de la gestación. Una ganancia ponderal adecuada es importante para garantizar una buena salud tanto materna como fetal²⁸⁵. Las recomendaciones sobre cuánto peso debería ganar una gestante varían según su IMC previo al embarazo²⁸⁶.

La relación entre la ganancia ponderal y la PE ha sido motivo de diversos estudios. La asociación entre esta variable y el riesgo de PE sigue siendo controvertida. Aunque algunos estudios señalan que una ganancia ponderal excesiva se asocia con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia tardía²⁸⁷⁻²⁹¹, otros, en cambio, no muestran esta asociación²⁹²⁻²⁹⁴.

En nuestro estudio, tal como se observa en la **Tabla 20**, los valores medios de ganancia ponderal expresados en kg fueron muy similares en ambos grupos (11,97 vs. 11,31), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos que desarrollaron PE tardía y los que no.

Comparando con la literatura, autores como Robillard et al.²⁹⁵, demostraron una ganancia ponderal significativamente mayor en mujeres que desarrollaron PE tardía (14,3 kg ± 7,3 frente a 12,1 kg ± 6,2), lo que contrasta con nuestros hallazgos. Hung et al.²⁸⁰, también informaron una ganancia ponderal significativamente más elevada en el grupo que desarrolló PE tardía (15,4 kg ± 7,0 vs. 13,8 kg ± 4,2).

A pesar de que la literatura apunta a una asociación entre la ganancia ponderal y la PE tardía, nuestros resultados no respaldan esta relación. Las discrepancias podrían explicarse por la influencia de variables confusoras no controladas en nuestro análisis bivariante.

El sesgo de confusión ocurre cuando una variable confusora está relacionada tanto con la exposición (en este caso, la ganancia ponderal) como con el resultado (PE tardía), distorsionando la verdadera relación entre ambas variables.

En nuestro estudio, la ganancia ponderal podría haber estado influenciada por algunas variables confusoras. Un ejemplo claro es el IMC al inicio de la gestación, que afecta tanto a la ganancia ponderal como al riesgo de desarrollar la enfermedad, determinando el entorno metabólico en el que se desarrollará la gestación²⁷⁷. Si no se ajusta por esta variable, el IMC podría haber actuado como una variable confusora, enmascarando la asociación real entre la GP y la PE tardía. Por lo tanto, sería fundamental realizar un análisis multivariable que permite ajustar por estas variables confusoras, eliminando así el sesgo y revelando la verdadera asociación entre estas dos variables como veremos más adelante. Además, la ganancia ponderal recomendada en el embarazo se relaciona con el IMC previo, de manera que en las mujeres con IMC elevado se recomienda una menor ganancia ponderal. En nuestro estudio las gestantes que desarrollaron PE tardía presentaron, de forma significativa, un IMC mayor lo cual puede estar relacionado en que estas mujeres hayan tenido una GP menor, siguiendo las recomendaciones dadas por el obstetra.

En conclusión, aunque la literatura sugiere que una ganancia ponderal excesiva está asociada con el desarrollo de PE tardía^{287,289}, nuestros hallazgos deben interpretarse con cautela. Variables confusoras como el IMC previo al embarazo podrían haber influido en nuestros resultados del análisis bivariado, destacando la importancia de ajustar adecuadamente por variables confusoras en futuros estudios.

c. Toma de aspirina a dosis bajas

El cribado para la PE precoz realizado durante el primer trimestre del embarazo mediante el algoritmo Gaussiano de la plataforma SsdwLab fue positivo en el 3,2% (51 mujeres) de las gestantes incluidas en nuestro estudio. Con el objetivo de reducir la prevalencia de PE pretérmino, el 3% de las gestantes (48 mujeres) tomaron, de forma profiláctica, 150 mg diarios de aspirina, administrada preferiblemente por la noche desde las semanas 11-14 hasta la semana 36, siguiendo las recomendaciones del estudio ASPRE, que aporta evidencia sólida sobre la efectividad de la aspirina en la prevención de PE pretérmino²⁵⁷.

A pesar de la recomendación, 3 gestantes, el 0,2% no tomaron la aspirina. Esto fue debido al miedo por parte de estas gestantes de tomar tratamiento antiagregante durante el embarazo. En nuestra serie, observamos un porcentaje mayor de mujeres que tomaron aspirina en el grupo que desarrolló PE tardía respecto al grupo que no desarrolló la enfermedad (19,57% vs. 2,54%), siendo esta asociación significativa (**Tabla 20**).

Nuestros resultados, apoyan la tesis de Nicolaides et al.²⁵⁹, según la cual la aspirina podría retrasar la edad gestacional en la que se presenta la PE, transformando potencialmente algunos casos de PE pretérmino en casos de PE tardía y a término. Esta hipótesis justificaría el que en nuestro estudio hayamos encontrado una mayor prevalencia de PE tardía en aquellas mujeres que habían tomado tratamiento antiagregante como tratamiento preventivo hasta la semana 36 de embarazo. Además, nuestros resultados coinciden con los del estudio ASPRE en el sentido de que la administración de dosis bajas de aspirina reduce sustancialmente la prevalencia de PE temprana, pero no de la PE tardía y a término¹⁹⁹.

- **Análisis de los parámetros biofísicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

- a. **Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas**

La ecografía Doppler es un método confiable y no invasivo para examinar la perfusión uteroplacentaria. Varios estudios con ecografía Doppler han informado que en embarazos que desarrollan PE, el IP medio de las AUt está aumentado en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo^{201,296}. Sin embargo, el IP medio de ambas AUt está influenciado por la edad gestacional, la edad materna, el peso, el origen racial y los antecedentes de PE en el embarazo anterior, por lo que, para su uso efectivo en la evaluación y detección de riesgo de disfunción placentaria estas covariables deben ser tenidas en cuenta. Esto se consigue estandarizando los valores del IP medio de ambas arterias uterinas en MoM²⁹⁷. En nuestro estudio, se compararon los valores crudos del IP medio de las AUt entre el grupo que desarrollo PE tardía y el que no. Los valores del IP medio de las arterias uterinas en MoM se tuvieron en cuenta por ambos algoritmos para el cálculo del riesgo final de PE de inicio tardío. Este enfoque, que considera las variables previamente mencionadas, facilita una evaluación más precisa y personalizada del riesgo, lo que resulta en un modelo más adaptado a las características individuales de cada paciente y, en consecuencia, una mejora en su capacidad para predecir la preeclampsia tardía. En nuestro estudio, los valores medios del IP medio de las arterias uterinas, medidos en el primer trimestre del embarazo, fueron mayores en el grupo que desarrolló PE tardía en comparación con el grupo que no desarrolló la enfermedad ($1,47 \pm 0,52$ vs. $1,38 \pm 0,49$), aunque esta asociación no fue significativa (**Tabla 21**). La tendencia observada en nuestro estudio está en línea con estudios previos, como los realizados por O' Gorman et al.²¹² y Mula et al.²⁰¹, quienes también encontraron valores del IP medio de las AUt mayores en el grupo que desarrolló PE tardía, en su caso llegando a observar significación estadística.

Al comparar los valores medios del IP medio de las arterias uterinas, medidos en el segundo trimestre del embarazo, estos fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló PE

tardía en comparación con el grupo que no desarrolló la enfermedad ($1,08 \pm 0,38$ vs. $0,93 \pm 0,23$) (**Tabla 22**). Estos resultados son consistentes con la literatura publicada. Mula et al.²⁰¹, obtuvieron valores significativamente más elevados en el grupo que desarrolló la PE tardía. De manera similar, Gallo et al.²²⁸, también evidenciaron valores más elevados del IP medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre en embarazos que desarrollaron la enfermedad.

Los valores medios del IP medio de las arterias uterinas, medidos en el tercer trimestre del embarazo, fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló PE tardía en comparación con el grupo que no desarrolló la enfermedad ($0,80 \pm 0,28$ vs. $0,69 \pm 0,18$). Este hallazgo es consistente con estudios previos, como los realizados por Panaitescu et al.¹⁷⁵ y Mula et al.²⁰¹, que también comunicaron un incremento significativo en el IP medio de las AUt durante el tercer trimestre de la gestación en aquellas gestantes que presentaron PE tardía.

En resumen, el IP medio de las arterias uterinas ya está elevado en mujeres que van a desarrollar PE tardía desde el primer trimestre del embarazo.

b. Tensión arterial sistólica, diastólica y media

La TAM y sus componentes, TAS y TAD, han demostrado ser marcadores clave en la identificación de gestantes con riesgo de desarrollar PE de inicio tardío. Diversos estudios han documentado consistentemente que, en embarazos que desarrollan PE tardía, los valores de TAM en el primer, segundo y tercer trimestre del embarazo son significativamente más altos en comparación con los de las gestantes sanas^{17,175,201,228}.

En nuestra serie, los valores medios de TAM, expresados en mmHg, y medidos en el primer trimestre del embarazo fueron significativamente más elevados en el grupo de gestantes que desarrollaron PE tardía en comparación con grupo que no la desarrolló ($93,55 \pm 8,27$ vs. $88,46 \pm 8,52$). Resultados que coinciden con los obtenidos por Mula et al.²⁰¹, en el cual se observaron valores de TAM ($82,5 \pm 11,1$ vs. $77,7 \pm 9,2$) significativamente más elevados en el grupo que desarrolló la enfermedad.

Además, tanto los valores medios de TAS ($123,61 \pm 10,89$ vs. $117,51 \pm 11,50$) como los valores medios de TAD ($78,52 \pm 8,89$ vs. $73,93 \pm 8,70$), medidos en el primer trimestre, también fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló la enfermedad respecto al grupo que no la desarrolló (**Tabla 21**). Resultados que coinciden con los obtenidos por Mula et al.²⁰¹, en el cual se observaron valores de TAS ($114,0 \pm 15,5$ vs. $106,7 \pm 12,1$) y TAD ($66,7 \pm 10,3$ vs. $63,2 \pm 9,1$) significativamente más elevados en el grupo que desarrolló la enfermedad.

En nuestro estudio, al comparar los valores medios de TAM en mmHg, medidos en el segundo trimestre del embarazo, fueron significativamente más elevados en el grupo de gestantes que desarrollaron PE tardía en comparación con grupo que no la desarrolló ($93,38 \pm 6,46$ vs. $85,40 \pm$

7,74). Este hallazgo concuerda con la literatura publicada. Autores como, Mula et al.²⁰¹, obtuvieron valores significativamente más elevados de TAM en el grupo que desarrolló PE tardía respecto al grupo sin la enfermedad ($83,3 \pm 13,7$ vs. $76,3 \pm 9,1$).

Además, tanto los valores medios de TAS ($124,89 \pm 9,00$ vs. $112,52 \pm 9,47$) como los valores medios de TAD ($77,63 \pm 6,42$ vs. $71,84 \pm 8,48$), medidos en el segundo trimestre, también fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló enfermedad respecto al grupo que no la desarrolló (**Tabla 22**). Resultados que concuerdan con los obtenidos por Mula et al.²⁰¹, en el cual se observaron valores de TAS ($112,5 \pm 18,9$ vs. $105,4 \pm 12,3$) y TAD ($68,7 \pm 12,4$ vs. $61,8 \pm 8,9$) significativamente más elevados en el grupo que desarrolló la enfermedad.

Nuestros valores medios de TAM, expresados en mmHg, y medidos en el tercer trimestre del embarazo fueron significativamente más elevados en el grupo de gestantes que desarrollaron PE tardía en comparación con grupo que no la desarrolló ($102,49 \pm 9,46$ vs. $89,28 \pm 7,93$). Estos resultados concuerdan con la bibliografía anteriormente publicada^{175,201,233}. Trabajos como los de Panaitescu et al.¹⁷⁵, Mula et al.²⁰¹ y Andrietti et al.²³³ confirmaron este hallazgo.

Asimismo, tanto los valores medios de TAS ($132,87 \pm 14,76$ vs. $116,65 \pm 11,01$) como los valores medios de TAD ($87,30 \pm 8,37$ vs. $75,60 \pm 7,94$), medidos en el tercer trimestre, también fueron significativamente mayores en el grupo que desarrolló la enfermedad respecto al grupo que no la desarrolló (**Tabla 23**). Resultados que coinciden con los obtenidos por Mula et al.²⁰¹, en el cual se observaron valores de TAS ($122,3 \pm 15,6$ vs. $108,1 \pm 11,9$) y TAD ($77,1 \pm 13,4$ vs. $64,3 \pm 9,1$) significativamente más elevados en el grupo que desarrolló la enfermedad.

En resumen, los valores de TAM, TAS y TAD fueron significativamente más altos en el grupo que desarrolló PE tardía en los tres trimestres del embarazo. Dichos resultados coinciden con la literatura previa publicada que indica que las gestantes que desarrollan la enfermedad presentan valores de presión arterial significativamente más elevados en comparación con aquellas que no la desarrollan^{17,175,201,228,233,234}.

Por tanto, la TAM es un marcador biofísico de gran utilidad en el cribado de la PE tardía, ya que las gestantes que van a desarrollar la enfermedad muestran valores más elevados desde el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, la TAM está influenciada por la edad gestacional, la edad materna, el peso, la altura, el origen racial, el tabaquismo, los antecedentes familiares y personales de PE, el intervalo entre embarazos, la hipertensión crónica y la diabetes mellitus. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta dichos factores para su uso eficaz a la hora de calcular el riesgo de PE de inicio tardío. Esto se puede lograr estandarizando los valores de TAM en múltiplos de la mediana. Ambos algoritmos estudiados para el cálculo de riesgo de PE tardía tienen en cuenta esto y convierten los valores de TAM en MoM¹⁷⁰. En nuestro estudio, los valores

de TAM en MoM fueron utilizados por ambos algoritmos para el cálculo del riesgo final de PE tardía.

- **Análisis de los parámetros bioquímicos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Los marcadores angiogénicos PIGF y sFlt-1, producidos mayoritariamente por la placenta, son marcadores no invasivos de la salud placentaria y se ha demostrado que están estrechamente relacionados con el inicio, el pronóstico y la gravedad de la PE.

El sFlt-1 se considera una proteína antiangiogénica²⁹⁸. Su síntesis se estimula en condiciones de hipoxia, y es capaz de unirse a los factores angiogénicos, VEGF y PIGF, con una alta afinidad reduciendo la formación y el crecimiento de los vasos sanguíneos. En embarazos normales, la placenta se desarrolla en un ambiente hipóxico, lo que lleva a un aumento de hasta 20 veces la expresión de sFlt-1²⁹⁹. Pero, en las gestantes con PE, las cuales presentan una hipoxia local más grave debido a la alteración en la perfusión uterina, este aumento es hasta 43 veces más pronunciado³⁰⁰.

En nuestro grupo de gestantes que desarrollaron PE tardía, los valores medios de sFlt-1 en el tercer trimestre, fueron significativamente más altos que los del grupo que no desarrolló la enfermedad ($3630,76 \pm 5379,09$ vs. $1333,68 \pm 1444,25$) (**Tabla 25**). Este resultado podría ser indicativo de que una invasión vascular insuficiente, que conlleva una reducción en la perfusión placentaria, desencadena un estado de hipoxia crónico que induce al aumento de los niveles de sFlt-1.

Por otro lado, el PIGF se define como un factor proangiogénico, ya que promueve el desarrollo y la maduración del sistema vascular placentario¹⁸³. En condiciones normales, sus niveles aumentan desde el inicio del embarazo hasta alcanzar un pico en la semana 30, después de la cual disminuyen. En los embarazos que desarrollan PE, los niveles de PIGF sérico están disminuidos mucho antes de que la enfermedad se manifieste clínicamente, así como en el momento del diagnóstico de la enfermedad^{301,302}. El déficit de PIGF probablemente se deba, por un lado, a la disminución de la expresión de PIGF y, por otro, a la reducción del PIGF libre debido a su unión con el sFlt-1, que, como hemos mencionado, está elevado en las mujeres afectadas¹⁸⁶. Estos hallazgos se confirmaron en nuestro estudio (**Tabla 24**), donde los valores medios de PIGF (pg/mL) medidos en el primer trimestre fueron significativamente más bajos en el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía respecto al grupo que no la desarrolló ($25,54 \pm 10,40$ vs. $33,39 \pm 16,01$).

De manera similar, los valores medios de PIGF del tercer trimestre del grupo de las gestantes que no desarrollaron PE tardía ($437,54 \pm 344,07$) casi triplicaron los de las gestantes que

desarrollaron PE tardía (156,05±95,06) (**Tabla 25**), siendo esta asociación estadísticamente significativa.

Dado que la patogenia de la enfermedad implica un desequilibrio entre los factores anti y pro angiogénicos, la determinación del cociente entre el sFlt-1 y el PIGF se considera una medida más sensible que la medición de cualquiera de ambos biomarcadores por separado¹⁹². En los embarazos con riesgo de desarrollar PE el cociente entre estos dos marcadores aumenta de forma notable. Como era de esperar, en el grupo que desarrolló la PE tardía el valor del cociente de estos dos biomarcadores, medido en el tercer trimestre del embarazo, aumentó considerablemente (53,70 ± 64,55), mientras que el grupo que no desarrolló la enfermedad tuvo un valor medio del cociente casi 6 veces menor (9,54 ± 13,69), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los cocientes de ambos grupos (**Tabla 25**).

En resumen, el perfil de nuestras gestantes con PE tardía mostró, en líneas generales, valores medios de sFlt-1 y del cociente (sFlt-1/PIGF) significativamente más altos, y valores medios de PIGF considerablemente más bajos tanto en el primer como en el tercer trimestre del embarazo, en consonancia con lo reportado en la literatura publicada^{17,175,185,233}.

- **Análisis de los resultados obstétricos en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

Las complicaciones obstétricas durante el embarazo pueden afectar tanto a la madre como al feto. Entre las complicaciones más comunes se encuentra la preeclampsia^{3,4}. Otras complicaciones diferentes a la PE incluyen la diabetes gestacional, el oligoamnios, la colestasis gravídica y/o la restricción del crecimiento fetal.

En nuestra muestra analizada, si observamos la **Tabla 18**, dado el escaso número de casos que tuvimos de algunas complicaciones obstétricas como el oligoamnios y la colestasis gravídica, no pudimos analizar su posible asociación con la PE tardía.

Tampoco se comparó la variable ingreso de la madre en UCI/REA debido al mismo motivo. Solo 4 gestantes ingresaron en UCI, el 0,3%. Cabe destacar que el motivo de ingreso en UCI de una de ellas fue la PE tardía.

- a. **Diabetes gestacional**

La diabetes gestacional se define como la intolerancia a la glucosa diagnosticada durante el embarazo. Tanto la diabetes gestacional como la PE son complicaciones comunes del embarazo y comparten factores de riesgo similares, como la obesidad y la edad materna avanzada. Ambas patologías comparten también mecanismos fisiopatológicos que incluyen el estrés oxidativo, la

liberación de factores proinflamatorios y la disfunción endotelial vascular³⁰³, los cuales aumentan el riesgo futuro de presentar diabetes y enfermedad cardiovascular.

Por otra parte, la diabetes gestacional aumenta el riesgo de PE, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo³⁰⁴. Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional presentan un riesgo de 1,3 veces mayor de desarrollar PE³⁰⁵. En nuestro trabajo, el 30,43% de las gestantes que desarrollaron PE tardía presentaba diabetes gestacional. Sin embargo, en el grupo de gestantes que no desarrollaron PE tardía dicho porcentaje fue tan solo del 9,91%, siendo esta diferencia significativa.

Los resultados obtenidos son acordes con la literatura publicada sobre esta asociación. En el estudio de Robillard et al.²⁹⁵, el 14,3% de las mujeres que desarrollaron PE a término (≥ 37 semanas) tenían diabetes gestacional también; sin embargo, en el grupo que no desarrolló la enfermedad dicho porcentaje fue significativamente menor, del 10,8%. En el estudio de Hung et al.²⁸⁰, el 19,2% de las gestantes que desarrollaron PE tardía presentaba diabetes gestacional frente al 6,1% que no desarrolló la enfermedad.

b. Feto con CIR

La PE, especialmente la forma precoz, se asocia con resultados fetales adversos, incluida la restricción del crecimiento fetal, el parto prematuro y la muerte fetal³⁰². La restricción del crecimiento intrauterino es la incapacidad del feto para alcanzar su potencial de crecimiento determinado genéticamente.

La restricción del crecimiento fetal se presentó en el 2,4% de nuestras gestantes, alcanzando el 10,87% en aquellas gestantes que desarrollaron PE tardía, siendo esta asociación estadísticamente significativa (**Tabla 26**). Este dato subraya que la restricción del crecimiento fetal, pese a su menor asociación con la PE tardía, en comparación con la PE precoz, sigue siendo más frecuente en las mujeres que presentan PE tardía que en las que no.

Los resultados obtenidos son acordes con la literatura publicada, dado que se observa una clara asociación entre la restricción del crecimiento fetal y la PE, tanto en su forma temprana como tardía. La mayoría de los estudios coinciden en que la incidencia del retraso del crecimiento intrauterino es mayor y más grave en los embarazos con PE precoz³⁰⁶, sin embargo, el porcentaje sigue siendo relativamente alto en los fetos cuya madre presenta una PE tardía²⁷⁸.

Esto se debe, en parte, a que en ambos subtipos de PE está afectada la función placentaria, aunque los mecanismos de hipoxia y el grado de alteración vascular sean más pronunciados en la PE precoz. No obstante, en la PE tardía, la disfunción placentaria sigue siendo suficiente para alterar el ambiente intrauterino y limitar el crecimiento fetal.

En resumen, aunque la PE tardía se asocia con un menor grado de afectación placentaria que la PE precoz según la literatura, los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que la presencia de la PE tardía implica un mayor riesgo para el desarrollo de CIR. Esto subrayaría la importancia de, en estos casos, controlar adecuadamente el crecimiento fetal, así como el estado de bienestar fetal mediante la ecografía 2D, el Doppler y el registro cardiotocográfico, y así evitar la aparición de las complicaciones fetales y neonatales asociadas a la restricción del crecimiento fetal.

- **Análisis de los resultados perinatales en función del desarrollo o no de preeclampsia tardía**

La PE se ha asociado extensamente a un aumento de la morbilidad y mortalidad materna, así como a una mayor presencia de complicaciones perinatales⁴³.

Numerosos estudios coinciden en señalar que la PE no solo implica riesgos para la madre, sino que también tiene un impacto considerable en los resultados neonatales. Entre los resultados adversos neonatales más comunes observadas en hijos de madres con PE, destacan el bajo peso al nacer, la prematuridad, un mayor número de ingresos en unidad de cuidados intensivos neonatal y la muerte perinatal^{5,142}. La PE tardía, también puede asociarse con complicaciones neonatales que justifiquen el ingreso del recién nacido en UCIN, como son el bajo peso al nacer, la dificultad respiratoria o la necesidad de soporte adicional tras el parto. Estudios publicados, como el de Hung et al.²⁸⁰, mostró que en el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía el porcentaje de neonatos que ingresaron en la UCIN fue significativamente mayor respecto al grupo que no desarrolló la enfermedad (8,6% vs. 1,7%).

En nuestra serie, si observamos la **Tabla 19**, solo el 0,6% de los recién nacidos ingresaron en la UCIN y solo hubo un óbito fetal, por lo que, debido al número tan bajo de casos, no pudimos determinar la asociación entre estas dos complicaciones perinatales y la PE tardía. Destacar que la gestante que presentó el óbito fetal tuvo un cociente sFlt-1/PIGF normal y los cribados de PE tardía fueron de bajo riesgo para ambos algoritmos (FMF y Gaussiano), por lo que la causa de la muerte casi podríamos asegurar que no fuera debida a una insuficiencia placentaria.

- a. Peso del recién nacido**

El peso medio de los recién nacidos de nuestro estudio fue significativamente menor en el grupo de madres con preeclampsia tardía (2973,15 g \pm 575,75) en comparación con el grupo que no presentó la enfermedad (3304,40 g \pm 420,58).

Este hallazgo es acorde con lo publicado en la literatura. Mula et al.²⁰¹, informaron de un peso medio al nacer de 2683,9 g \pm 691 en gestantes con preeclampsia tardía, frente a 3130,9 g \pm 468,6 en aquellas que no desarrollaron la enfermedad. De manera similar, Hung et al.²⁸⁰, encontraron

un peso medio significativamente menor en los recién nacidos de madres con preeclampsia tardía ($2836,1 \text{ g} \pm 620,4$) en comparación con los de madres sin la enfermedad ($3173,3 \text{ g} \pm 402,8$). Estos datos refuerzan la asociación entre la preeclampsia tardía y un menor peso al nacimiento.

b. Bajo peso al nacimiento y percentil de peso del recién nacido

Se considera “pequeño para la edad gestacional” aquel recién nacido cuyo peso es inferior al del 90% de los recién nacidos que tienen la misma edad gestacional en el momento del parto, es decir, por debajo del percentil 10 de peso.

El bajo peso al nacer se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal y así como mayor riesgo de presentar enfermedades crónicas en la edad adulta. El peso al nacer, estrechamente relacionado con el crecimiento fetal, es, por tanto, un marcador de riesgo de enfermedades no transmisibles en la vida adulta, siendo las enfermedades cardiovasculares, la diabetes tipo II y la obesidad las más destacadas^{307,308}.

Según la literatura publicada, la PE tardía se asocia con una mayor prevalencia de recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG)^{201,280,309}. En el estudio de Mula et al.²⁰¹, la prevalencia de recién nacidos PEG en el grupo de PE tardía fue del 32,1% mientras que en el grupo sin PE tardía fue del 13,7%. Hung et al.²⁸⁰, comunicaron que en el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía hubo más recién nacidos PEG que en el grupo que no la desarrolló (25% vs. 7%).

De acuerdo con la mayoría de los estudios previos, observamos una prevalencia significativamente mayor de recién nacidos PEG en las gestantes con PE tardía (**Tabla 27**); los valores medios de los percentiles de peso de los recién nacidos fueron significativamente inferiores en el grupo con PE tardía en comparación con las mujeres sin PE ($28,15 \pm 29,27$ vs. $34,52 \pm 26,31$).

En resumen, nuestros hallazgos coinciden con la mayoría de los estudios previos, al evidenciar que las mujeres con preeclampsia de inicio tardío presentan un mayor riesgo de dar a luz a recién nacidos pequeños para la edad gestacional en comparación con aquellas sin preeclampsia.

7.2 Capacidad predictiva de los dos modelos de predicción de preeclampsia tardía

La curva ROC es una herramienta estadística que se utiliza para evaluar la capacidad discriminativa de una prueba diagnóstica dicotómica. En la curva ROC existe un área denominada área bajo la curva (AUC) que mide la capacidad discriminativa de la prueba, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos o enfermos. El AUC la podemos definir como la probabilidad de

clasificar correctamente a un par de individuos (uno sano y otro enfermo) seleccionados al azar al aplicarles la prueba.

En nuestro caso, el AUC refleja cómo de bueno es el algoritmo predictivo que queremos utilizar para discriminar a las gestantes con y sin PE tardía a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. Una prueba con discriminación perfecta (sensibilidad igual a 1 y especificidad igual a 1) estaría representada por una curva ROC situada en el lado izquierdo y superior del gráfico. Si la curva no fuera discriminativa (sensibilidad y especificidad igual a 0,5), estaría representada por la diagonal del gráfico.

Según el área obtenida, podemos estimar cuál es el grado de discriminación del algoritmo utilizado. Cuanto más se acerque a 1, más discriminativo será, y cuanto más se aproxime a 0,5, menos lo será. Para interpretar los valores obtenidos de AUC de los dos modelos predictivos de PE tardía estudiados se han utilizado los siguientes intervalos³¹⁰:

- 0,50: el modelo no tiene capacidad discriminativa.
- 0,50-0,60: test malo.
- 0,60-0,75: test regular.
- 0,75-0,90: test bueno.
- 0,90-0,97: test muy bueno.
- 0,97-1,00: test excelente.

En nuestro caso, según los valores obtenidos de AUC (0,75-0,90), ambos algoritmos, tanto el de la FMF como el modelo Gaussiano, funcionan bien para la predicción de PE tardía en nuestra población de gestantes. Sin embargo, de estos dos modelos que hemos estudiado, el modelo de la Fetal Medicine Foundation presentó una mayor capacidad predictiva para clasificar los casos observados de PE tardía, ya que el área bajo la curva ROC obtenida fue mayor (**Figura 36**). El modelo de la FMF presentó un área bajo curva ROC de 0,87 con un IC 95% (0,81-0,92), significativamente superior a la del modelo Gaussiano, que fue de 0,76 con un IC 95% (0,69-0,83).

Esta diferencia observada en la capacidad predictiva podría estar relacionada con el momento del embarazo en el cual se realiza el cribado. El modelo de la FMF se realiza en el tercer trimestre, mientras que el cribado con el algoritmo Gaussiano se realiza en el primer trimestre del embarazo.

El impacto del momento de la gestación en el que se realiza el cribado en su capacidad predictiva ha sido analizado en estudios previos. Mula et al.²⁰¹ evaluaron la capacidad predictiva de un modelo de predicción de PE tardía basado en características maternas y factores biofísicos (TAM y IP medio de ambas arterias uterinas) en los diferentes trimestres de gestación. Este estudio, llevado a cabo en población mediterránea, concluyó que cuando el cribado era realizado en el

tercer trimestre de gestación funcionaba mejor que cuando se realizaba en el segundo o primer trimestre del embarazo, logrando un AUC en el tercer trimestre de 0,86 en comparación con 0,73 y 0,74 obtenidas en el segundo y primero respectivamente²⁰¹.

Los resultados del AUC de este estudio fueron muy similares a los obtenidos en nuestra investigación al aplicar los algoritmos en el primer y tercer trimestre del embarazo. Sin embargo, es importante destacar que, a diferencia de este estudio²⁰¹, nosotros añadimos la medición de los marcadores angiogénicos: PIGF y sFlt-1) en el tercer trimestre y PIGF en el primer trimestre, lo cual podría justificar la ligera mejora en nuestras AUC en comparación con las obtenidas por esta autora (0,87 vs. 0,86 y 0,76 vs. 0,74). Es sabido que la capacidad predictiva de la PE tardía mejora cuando se añaden dichos factores angiogénicos^{175,235}.

El AUC para el algoritmo Gaussiano no ha sido previamente publicada, por lo que no podemos comparar el resultado que hemos obtenido en nuestro grupo de gestantes con estudios previos. Sí podemos establecer una comparativa con otros algoritmos de cribado también realizados en primer trimestre de gestación.

Otros estudios, realizados en el primer trimestre, sobre el valor predictivo de la PE tardía, como el de Akolekar et al.²⁰², comunicaron un AUC de 0,82, mientras que Scuzzocchio et al.¹⁸, obtuvieron un AUC de 0,71. Estudios de validación realizados en el primer trimestre^{19,242-244}, muestran AUC más bajas, que oscilan entre 0,60²⁴⁴ y 0,74²⁴². Las AUC en estudios de validación tienden a ser más bajas que en los de derivación, esto es debido a que el modelo es evaluado en poblaciones diferentes.

En nuestro caso, el AUC de 0,76 del algoritmo Gaussiano es similar a la comunicada en estudios previos para otros algoritmos diseñados para realizarse también en el primer trimestre^{18,19,202,242}.

Si comparamos las AUC del algoritmo de la FMF para la predicción de la PE tardía, realizado en el primer trimestre, Wright et al.,2012¹⁹⁶ obtuvieron un AUC de 0,83. Estudios de validación de este algoritmo^{17,206,209,212,213,215,218,219}, obtuvieron áreas bajo la curva desde 0,73²⁰⁹ hasta 0,85²¹⁸.

El cribado realizado en el tercer trimestre muestra un mejor rendimiento. En el estudio de derivación, Andrietti et al.²³³, obtuvieron un AUC de 0,939 para el cribado combinado (factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y sFlt-1). En su estudio de validación, Döbert et al.²³⁷, informaron un AUC de 0,920 con un IC 95% (0,91-0,93), un valor significativamente superior al obtenido en investigaciones previas que se centraron en el primer trimestre^{17,206,209,212,213,215,218,219}. Sin embargo, el AUC obtenida en nuestro estudio, utilizando el mismo algoritmo fue de 0,87 con un IC 95% (0,81-0,92), algo menor.

Como era de esperar, además, este estudio²³⁷ también superó el AUC de 0,86 descrito por Mula et al.²⁰¹ al incorporar, además de los factores maternos y parámetros biofísicos, los marcadores

bioquímicos como el PIGF y el sFlt-1. Estos resultados respaldan, al igual que los de nuestro estudio, la importancia de incluir marcadores angiogénicos en los modelos predictivos, lo cual optimiza la predicción de la preeclampsia tardía.

En conclusión, ambos modelos predictivos demostraron un rendimiento satisfactorio para la predicción de la PE tardía en nuestra población de gestantes, aunque el modelo de la FMF destacó por su mayor capacidad discriminativa, reflejada en un AUC significativamente superior.

7.2.1 Validación externa de los dos modelos en nuestra población de gestantes

Para que un algoritmo de cribado sea útil en la práctica clínica, es necesario evaluar su valor predictivo en poblaciones distintas a aquellas en las que se desarrolló, lo que se considera una validación externa. La mayoría de los algoritmos han sido validados internamente, es decir, con la misma población utilizada para desarrollar dichos modelos. Esto puede llevar al *fenómeno de sobreajuste*, que sucede cuando el modelo se adapta muy bien a las características específicas de la población estudiada, pero tiene un pobre rendimiento cuando se aplica en poblaciones diferentes.

Validar los modelos en poblaciones geográficamente diferentes es una buena forma de conocer su reproducibilidad^{311,312}. Por este motivo, decidimos validar los algoritmos de la FMF¹⁷⁵ y el Gaussiano para ver como funcionaban en nuestra población de gestantes.

De los modelos estudiados en nuestra tesis, el de la FMF realizado en el tercer trimestre del embarazo, ha sido validado por Döbert et al.²³⁷; aunque en este estudio de validación se incluyeron gestantes españolas no se sabe cómo funcionó específicamente en nuestra población, ya que en el estudio no se especifica cuántas gestantes españolas fueron incluidas.

Respecto al modelo Gaussiano, no hay ninguna publicación sobre su rendimiento para la predicción de la PE tardía. Lo que hace que nuestro estudio sea la primera evaluación de su desempeño en el contexto clínico.

En este sentido, nuestro estudio proporciona una contribución relevante al conocimiento ya que analiza cómo funcionan ambos algoritmos, con los puntos de cortes propuestos por los autores, en una población de gestantes mayoritariamente españolas, lo cual resulta de interés para la práctica clínica en el ámbito nacional.

Los parámetros de medición de validez más conocidos en las pruebas diagnósticas son la sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos positivos y los valores predictivos (positivo y negativo). Además, las razones de verosimilitud representan una herramienta adicional que resume la precisión de una prueba, facilitando su aplicación clínica de manera más intuitiva³¹³.

En nuestra población estudiada, se analizaron todos estos parámetros para los algoritmos de la FMF y Gaussiano (**Tablas 29 y 30**) aplicando los puntos de corte propuestos por los autores de los modelos predictivos. Para el algoritmo de la FMF¹⁷⁵ el punto de corte fue de 1/20 y para el modelo Gaussiano el punto de corte fue de 1/35, obtenido de la plataforma SsdwLab.

- **Sensibilidad y especificidad**

La sensibilidad es la capacidad de una prueba para identificar correctamente los pacientes que tienen la enfermedad. Es también la probabilidad de que, en un individuo enfermo, la prueba resulte positiva.

La especificidad es la capacidad de una prueba para identificar aquellos individuos que no tienen la enfermedad, que es igual a la probabilidad de que, en un individuo que no esté enfermo, la prueba sea negativa.

La sensibilidad y la especificidad valoran la validez de una prueba diagnóstica y son interdependientes, ya que un aumento de la sensibilidad está acompañado por una reducción de la especificidad y viceversa. Son propiedades inherentes a la prueba diagnóstica, y, por tanto, son independientes de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudio.

Con los puntos de corte propuestos por los autores¹⁷⁵, en nuestra población, los algoritmos de la FMF y el Gaussiano mostraron tasas de detección para la PE tardía similares. Con sensibilidades del 32,6% y 34,8% respectivamente. Estos valores, aunque modestos, reflejan que, en nuestra población de gestantes, aproximadamente un tercio de los casos de PE tardía fueron detectados con los puntos de corte propuestos por los autores¹⁷⁵. La baja sensibilidad obtenida con los puntos de corte recomendados traduce una escasa capacidad de ambos algoritmos para detectar aquellas gestantes que desarrollarán PE tardía en nuestro entorno.

Por el contrario, la especificidad fue muy elevada en ambos casos, siendo del 98% para el algoritmo de la FMF y del 94% para el algoritmo Gaussiano, lo cual los hace adecuados para identificar correctamente a las gestantes que no desarrollarán preeclampsia tardía.

- **Falsos positivos**

La proporción de falsos positivos es la probabilidad de que un individuo sano sea identificado incorrectamente por la prueba, es decir, que tenga una prueba positiva. En cambio, la proporción de falsos negativos se define como la probabilidad de que un individuo enfermo obtenga una prueba negativa. La sensibilidad depende de los falsos negativos y la especificidad depende de los falsos positivos. Hay que tener en cuenta que al bajar la sensibilidad aumenta la tasa de falsos negativos, es decir, disminuye la capacidad de la prueba de detectar enfermos. Una especificidad elevada conlleva una baja tasa de falsos positivos³¹⁴.

Como observamos, las tasas de falsos positivos obtenidas en nuestro estudio son bajas, siendo del 1,3% para el algoritmo de la FMF y del 5,8% para el Gaussiano.

Es fundamental tener en cuenta las características de la enfermedad que se está cribando para diseñar un algoritmo con sensibilidad y especificidad acordes. En otros cribados, como el de aneuploidías, se ha establecido una tasa de falsos positivos del 5%, ya que un resultado positivo implica recomendar la realización de una prueba invasiva para el diagnóstico citogenético. En cambio, un resultado positivo en el cribado de PE no conlleva la realización de una prueba de riesgo, por eso en el cribado de PE, por norma general, se ha establecido como razonable una tasa de falsos positivos del 10%^{175,233,234,237}. En nuestra serie, y para ambos algoritmos, las tasas de falsos positivos obtenidas fueron menores a la tasa recomendada para el cribado de esta patología.

Aunque aún se necesitan más estudios de coste-efectividad, en el cribado de la PE tardía, la repercusión de un falso positivo es mucho menor que la de un falso negativo. Clasificar a una gestante como de bajo riesgo de desarrollar la enfermedad y que posteriormente la desarrolle puede suponer que no se haya hecho un control adecuado y no se hayan establecido las medidas oportunas para evitar la aparición de complicaciones potencialmente graves. Por el contrario, dar un resultado de alto riesgo a una gestante que posteriormente no desarrollará la enfermedad implica únicamente un seguimiento prenatal más estrecho, aunque, como efecto negativo, dicho resultado podría generar ansiedad y preocupación en la gestante.

Por todo lo explicado anteriormente, parece razonable ajustar el punto de corte de cada algoritmo a nuestra población, pudiendo aceptar tasas más altas de falsos positivos, y permitiendo así aumentar la sensibilidad.

- **Valores predictivos positivos y negativos**

Los valores predictivos, tanto positivo como negativo, miden la eficacia real de una prueba diagnóstica en la población estudiada. El VPP es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positivo, mientras que el VPN es la probabilidad de que un individuo sano obtenga un resultado negativo.

Se trata de valores posprueba y dependen de la prevalencia de la enfermedad en una determinada población. Una prueba con una sensibilidad y una especificidad dada puede tener diferentes valores predictivos en diferentes poblaciones de pacientes con diferente prevalencia de la enfermedad. Si una prueba es utilizada en una población con una alta prevalencia de la enfermedad, la prueba en evaluación tendrá un alto VPP, por otro lado, esta misma prueba, con la misma sensibilidad y especificidad, tendrá un VPP bajo cuando es utilizada en una población con una baja prevalencia de la enfermedad.

Aunque el concepto de valor predictivo es extremadamente útil para tomar decisiones clínicas, tiene la limitación de depender en gran medida de la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada, lo que impide su extrapolación a otras poblaciones.

En nuestro estudio, el VPP del algoritmo FMF (41,7%) fue considerablemente superior al del modelo Gaussiano (15%). Estos resultados refuerzan la idea de que un cribado de alto riesgo con el modelo FMF tiene una mayor probabilidad de estar asociado con un verdadero caso de PE tardía. No obstante, ambos VPP fueron pobres, lo que significa que los algoritmos no son capaces de identificar a las gestantes que desarrollaran PE tardía como de alto riesgo^{314,315}.

Por otro lado, ambos modelos presentan VPN similares y muy buenos (98%), lo que indica que ambos son igualmente fiables para clasificar a las gestantes que no desarrollarán PE como de bajo riesgo.

Por este motivo, es necesario contar con métodos estadísticos alternativos, como la razón de verosimilitud, para resumir la fortaleza diagnóstica de una prueba en particular, y que arroje una utilidad clínica determinada³¹⁵.

- **Razón de verosimilitud o Likelihood Ratio**

La razón de verosimilitud o *likelihood ratio* se define como la probabilidad de que una persona, que tiene la enfermedad, presente un resultado determinado en la prueba, dividido por la probabilidad de que un individuo sin la enfermedad presente ese mismo resultado³¹⁶. Esta medida permite transformar la probabilidad pretest de tener una enfermedad en una probabilidad posttest.

Como ventaja respecto a los indicadores antes mencionados, tiene que es independiente de la prevalencia de la enfermedad en una población, siendo una herramienta de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas³¹⁶.

Cada prueba diagnóstica está caracterizada por dos RV: positiva y negativa. En relación con una prueba de cribado, la razón de verosimilitud positiva indicaría la probabilidad de obtener un resultado del cribado positivo en una persona que va a presentar la enfermedad, dividido por la probabilidad de obtener un cribado positivo en una persona que no la va a presentar. La razón de verosimilitud negativa, indica la probabilidad de que un individuo que va a desarrollar la enfermedad obtenga un resultado del cribado negativo, dividido entre la probabilidad de que un individuo sano obtenga un resultado del cribado negativo.

La razón de probabilidad positiva toma valores entre 1 y el infinito, mientras que la razón de probabilidad negativa toma valores entre el 1 y el 0. Si la razón de probabilidad es igual a 1, la prueba de cribado sería inútil, ya que no tendría capacidad para predecir a los enfermos como enfermos ni a los sanos como sanos. Cuanto más se alejen los valores de las razones de

probabilidad de 1, mayor es el poder de la prueba diagnóstica para sacarnos de la zona de incertidumbre diagnóstica.

Las razones de verosimilitud nos permiten comparar las pruebas en distintas poblaciones. El impacto de los valores de la RV positiva y negativa se refleja en la **Tabla 41**²⁹⁹. Como norma general, hay que recordar que una RV positiva mayor de 10 y una RV negativa menor de 0,1 indican un cambio relevante en la probabilidad *pretest*, lo cual determina con alta certeza que el test es capaz de proporcionar un cambio de conducta clínica³⁰².

Así, una prueba diagnóstica será de mayor utilidad en la medida en que su RVP sea de mayor magnitud, puesto que permite confirmar con certeza la presencia de enfermedad, y en que su RVN tenga un valor bajo, en cuyo caso descartaría la enfermedad.

Tabla 41. Valores de referencia para la razón de verosimilitud y su utilidad clínica.

RV positiva	RV negativa	Utilidad
10	<0,1	Altamente relevante
5-10	0,1-0,2	Buena
2-5	0,5-0,2	Regular
<2	>0,5	Mala

En la práctica clínica, la interpretación de la RV se simplifica a través del uso del nomograma de Fagan, una herramienta visual que estima la probabilidad postest, conociendo la probabilidad pretest y la razón de verosimilitud.

El nomograma de Fagan³¹⁷ tiene 3 columnas: la primera es la probabilidad de tener la enfermedad antes de aplicar la prueba (prevalencia), la segunda es la razón de verosimilitud y la tercera la probabilidad posprueba. Con una regla se traza una línea entre la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. La prolongación de esta línea corta en la tercera columna la probabilidad de tener la enfermedad en función del resultado de la prueba³¹⁸.

En nuestro estudio, la representación gráfica mediante el nomograma de Fagan mostró que, para el algoritmo de la FMF, en caso de que el resultado del cribado fuese de “alto riesgo de PE tardía”, la probabilidad de que la gestante presentase una PE tardía sería del 42%, y de tan solo el 15% para el algoritmo Gaussiano. Mientras que si el resultado obtenido fuese de “bajo riesgo de PE tardía” la probabilidad de que la gestante no desarrollara la enfermedad sería del 2% para ambos algoritmos.

La RVP obtenida mediante el algoritmo de la FMF significa que es 23 veces más probable que una gestante con PE tardía obtenga una prueba de cribado positiva que una gestante que no va

a presentar la enfermedad obtenga el mismo resultado. Este valor, según los estándares de referencia, refleja una excelente capacidad de dicho algoritmo para confirmar los casos positivos. Según el nomograma (**Figura 37**), un resultado positivo aumenta la probabilidad posttest de tener la enfermedad al 42%. Esto significa que casi la mitad de las gestantes clasificadas como de alto riesgo de presentar PE tardía verdaderamente desarrollarán la enfermedad.

Para el algoritmo Gaussiano, la RVP fue de 5,898. Este valor sugiere que un resultado positivo (cribado de alto riesgo) es 5,9 veces más probable en gestantes con PE tardía que en aquellas que no presentarán dicha patología. Este valor es menor que el obtenido con el algoritmo de la FMF, reflejando una capacidad confirmatoria moderada.

Según el nomograma (**Figura 38**), un resultado positivo para el algoritmo Gaussiano aumenta la probabilidad posttest al 15%, un cambio notable pero mucho menor al obtenido con el algoritmo de la FMF.

La RVN para el algoritmo de la FMF fue 0,684. Este valor podría considerarse moderadamente bajo según vemos en la **Tabla 29**, ya que valores cercanos a 0,5 indican una capacidad limitada para descartar la enfermedad. Según el nomograma (**Figura 37**), un resultado negativo solo reduce la probabilidad posttest al 2%, lo que apenas mejora respecto a la probabilidad pretest.

Para el algoritmo Gaussiano, se obtuvo un valor similar, de 0,693, reflejando nuevamente una capacidad limitada para descartar la aparición de la enfermedad. Según el nomograma (**Figura 38**), un resultado negativo reduce la probabilidad posttest al 2%, lo cual, al igual que el algoritmo de la FMF, ofrece poca seguridad para excluir la presentación de la enfermedad en gestantes clasificadas como de bajo riesgo.

Ambos algoritmos tienen unas RVN subóptimas, lo que, en nuestra población de gestantes, limita su eficacia como herramientas de cribado para descartar la PE tardía en aquellas gestantes clasificadas como de bajo riesgo de forma confiable. Nos interesa elegir pruebas con razón de verosimilitud negativa baja, de forma que la probabilidad de equivocarnos al dar un resultado negativo (gestante con bajo riesgo de PE) sea baja.

En conclusión, aunque el algoritmo FMF destaca por su capacidad confirmatoria, ni este ni el Gaussiano cumplen con los estándares necesarios para descartar de manera confiable la aparición de la PE tardía en nuestra población. La utilización de ambos algoritmos con los puntos de corte propuestos por los autores, en nuestro medio, no proporcionaría una información fiable para predecir la enfermedad. Esto subraya la necesidad de optimizar los puntos de corte o desarrollar modelos más sensibles para mejorar la precisión diagnóstica en estos escenarios.

- **Comparación con la literatura previa**

En nuestro estudio, las tasas de detección obtenidas fueron notablemente inferiores a las publicadas por los autores de la FMF¹⁷⁵, tal y como se evidencia en los resultados presentados en la **Tabla 42**. Los autores del algoritmo de la FMF¹⁷⁵, cribado realizado entre las 35-37 semanas de gestación utilizando la combinación de factores maternos, TAM, IP medio de las AUt, PIGF y sFlt-1, utilizando el punto de corte “riesgo superior a 1 en 20” para clasificar los casos de preeclampsia tardía, obtuvieron una tasa de detección del 68,8% con una tasa de falsos positivos del 9,1%. Sin embargo, en nuestra población, utilizando el mismo punto de corte¹⁷⁵, obtuvimos una tasa de detección considerablemente más baja, del 32,6%, con una tasa de falsos positivos del 1,3%.

Otros estudios, como el realizado por Andrietti et al.²³³, obtuvieron una tasa de detección del 84% para una tasa de falsos positivos del 10%. Estudios de validación, como el realizado por Döbert et al.²³⁷, en el que se validó externamente el algoritmo de la FMF en población inglesa, belga y española, informaron tasas de detección superiores a las nuestras, alcanzando un 79% para una tasa de falsos positivos del 10%.

Estas discrepancias reflejan una falta de reproducibilidad del algoritmo de la FMF del tercer trimestre en nuestra población de gestantes.

Por otro lado, al evaluar el algoritmo Gaussiano que combina factores maternos, TAM, IP medio de las AUt, PAPP-A y PIGF en el primer trimestre del embarazo, nosotros encontramos una tasa de detección baja, del 34,8% para una tasa de falsos positivos del 5,8%, para el punto de corte riesgo superior a 1 en 35. Sin embargo, la falta de publicaciones previas sobre el algoritmo Gaussiano para este punto de corte limitó nuestra capacidad para realizar comparaciones con otros estudios. Estos resultados quedan reflejados en la **Tabla 42**.

Tabla 42. Tasas de detección para preeclampsia tardía y/o a término publicadas en los artículos originales y obtenidas en nuestro trabajo para los distintos algoritmos.

Estudio de derivación	Publicada		Estudio de validación	Validada	
	TD	FP		TD	FP
Tercer trimestre					
Andrietti et al. ²³³	84%	10%	Döbert et al. ²³⁷	79%	10%
Panaitescu et al. ¹⁷⁵	68,8%	9,1%	Nuestro estudio	32,6%	1,3%
Primer trimestre					
Gaussiano	NP	-	Nuestro estudio	34,8%	5,8%
Wright et al. ¹⁹⁶	NP	-	Skrastad et al. ²⁰⁹	30%	10%
			Orosz et al. ²¹⁸	54,9%	10%

TD: tasa de detección, FP: falsos positivos, NP: no publicada

Al comparar el algoritmo Gaussiano con otros modelos diseñados también para aplicarlos en el primer trimestre del embarazo, los cuales incluyen factores maternos, TAM, IPAUt, PIGF y PAPP-A para el cribado de la PE tardía, se observan ciertas diferencias en las tasas de detección. Estudios de validación, como el realizado por Skrastad et al.²⁰⁹, informaron una tasa de detección similar a la nuestra, del 30% con un 10% de falsos positivos. Por otro lado, Orosz et al.²¹⁸, lograron una TD bastante superior, del 54,9% para una tasa de falsos positivos del 10%.

Las tasas de detección obtenidas para ambos algoritmos fueron pobres para los puntos de corte propuestos por los autores¹⁷⁵. Este estudio ha puesto de relieve que, en el cribado de la PE tardía, la tasa de detección y la proporción de falsos positivos para un determinado punto de corte están influidas por las características de la población de estudio.

Para mejorar las tasas de detección, sería pertinente la utilización de otros puntos de corte que se ajusten mejor a nuestra población de gestantes. Esto podría permitir lograr una mayor sensibilidad sin comprometer excesivamente la tasa de falsos positivos, mejorando así la utilidad clínica de estos algoritmos para la predicción de la preeclampsia tardía.

En conclusión, aunque los algoritmos FMF y Gaussiano pueden ser herramientas potencialmente valiosas para el cribado de PE tardía, su sensibilidad limitada y las discrepancias en sus tasas de detección en nuestra población evidencian la necesidad de mejoras. Estos resultados subrayan la importancia de ajustar los puntos de corte propuestos por los autores o desarrollar un modelo predictivo propio que responda mejor a las características de nuestra población de gestantes.

7.3 Mejora de los dos modelos de predicción

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue analizar y comparar la capacidad predictiva de los algoritmos de la FMF y el Gaussiano utilizando tres puntos de corte diferentes para la predicción de la PE tardía en nuestra población de gestantes. Para intentar mejorar el rendimiento de estos dos algoritmos en nuestro medio incorporamos otras variables que habíamos estudiado y que no eran constructoras del algoritmo inicial y se estudiaron tres puntos de corte para evaluar el rendimiento de los dos algoritmos, FMF y Gaussiano, en un intento de identificar el punto de corte más adecuado para optimizar la tasa de detección de la PE tardía en nuestro medio.

7.3.1 Modificación de los puntos de corte para nuestra población de gestantes

La utilidad clínica de estos algoritmos depende en gran medida de los puntos de corte establecidos y de su adecuación a la prevalencia de PE tardía en cada población. Para seleccionar un punto de corte óptimo, es necesario lograr un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad del modelo. Una sensibilidad elevada es esencial para minimizar los falsos negativos y asegurar que la mayoría de las gestantes que desarrollarán PE tardía sean identificadas de forma precoz. Aunque hay que tener en cuenta que un aumento en la tasa de detección supone un incremento de la tasa de falsos positivos. En el caso de la predicción de la PE, se acepta una tasa de falsos positivos de hasta el 10%^{175,233,234,237}. Para el algoritmo de la FMF, Panaitescu et al.¹⁷⁵ probaron distintos puntos de corte 1/10, 1/20 y 1/30, eligiendo el de 1/20 por lograr una tasa de falsos positivos más cercana a la tasa recomendada (9,1%).

En nuestro estudio y, dada la baja tasa de falsos positivos obtenida con los puntos de corte propuestos por los autores, la posibilidad de asumir tasas de falsos positivos más altas, de hasta el 10%, permite poder establecer puntos de corte más amplios en un intento de maximizar la detección de verdaderos positivos, lo cual es especialmente importante dada la gravedad de la PE tardía.

Este estudio aporta nuevos puntos de corte que pueden ser utilizados en la práctica clínica habitual en nuestra población de gestantes para un cribado rutinario de PE tardía, realizado en el primer trimestre, con el algoritmo Gaussiano y, en el tercer trimestre, con el algoritmo de la FMF.

Para ambos modelos se estudiaron los siguientes puntos de corte: 1/100, 1/150 y 1/200, para evaluar cómo se comportaban en términos de sensibilidad, especificidad y tasa de falsos positivos.

El modelo de la FMF, utilizando el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 100” para clasificar los casos de PE tardía, presentó una sensibilidad del 60,9%, con una tasa de falsos positivos del 5,3% y una especificidad del 94,6%.

Utilizando el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 150”, el algoritmo de la FMF presentó una sensibilidad similar, del 60,9%, aunque la especificidad disminuyó ligeramente al 92,8%. La disminución de la especificidad supuso un incremento en la tasa de falsos positivos al 7%.

Sin embargo, con el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 200”, la sensibilidad se incrementó al 63%, aunque a costa de una menor especificidad, del 91,4% y una tasa de falsos positivos del 8,3%.

Por tanto, a tenor de los resultados obtenidos, para el algoritmo de la FMF el punto de corte óptimo en nuestra población de gestantes sería el de 1/200. Aunque este punto de corte implica una tasa de falsos positivos más alta, nos ofrece una sensibilidad elevada, casi del doble a la lograda con el punto de corte original, consiguiendo identificar a la mayoría de las gestantes que desarrollarán PE tardía en nuestra población. Además, la tasa de falsos positivos obtenida, del 8,3%, es incluso algo menor a la tasa recomendada para el cribado de esta patología^{175,233,234,237}.

Para el modelo Gaussiano, el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 100” para clasificar los casos de PE tardía, presentó una sensibilidad del 52,2%, superior a la alcanzada con el punto de corte propuesto por la plataforma SsdwLab. En cambio, la especificidad alcanzó un valor inferior respecto al punto de corte original de 1/35, del 83,8%, y una tasa elevada de falsos positivos, del 15,3%.

Este modelo, utilizando el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 150”, consiguió mejorar la sensibilidad a 58,7%, pero a expensas de una reducción significativa en la especificidad (76,8%). La tasa de falsos positivos aumentó al 22,5%.

Utilizando el punto de corte “riesgo superior o igual a 1 en 200”, el modelo presentó la sensibilidad más alta, del 60,9%, pero con una especificidad reducida (72,8%) y una mayor tasa de falsos positivos, del 26,4%.

Todos los puntos de corte alternativos que hemos estudiado para el modelo Gaussiano proporcionaron tasas de detección superiores a las que obtuvimos con el punto de corte recomendado por los autores, pero a costa de unas tasas de falsos positivos muy elevadas.

Por tanto, para ambos algoritmos, y utilizando estos tres puntos de corte propuestos se alcanzó una mayor sensibilidad que con los puntos de corte originalmente propuestos¹⁶⁴. La sensibilidad de ambos modelos aumentó, sobre todo, al utilizar el punto de corte más bajo (1/200), aunque esto implicó una disminución significativa en la especificidad.

Si comparamos ambos algoritmos, el algoritmo de la FMF, mostró un rendimiento superior, en términos de sensibilidad y especificidad para todos los puntos de corte analizados, manteniendo

una relación más equilibrada entre la tasa de detección y la tasa de falsos positivos. Las tasas de falsos positivos tan elevadas obtenidas con el algoritmo Gaussiano limitarían la utilidad clínica de dicho algoritmo de cribado en nuestra población.

Estos resultados sugieren que, en nuestra población, el algoritmo de la FMF para los puntos de corte propuestos es más adecuado para identificar a las gestantes con riesgo de desarrollar PE tardía.

7.3.2 Incorporación de otras variables estudiadas que no son constructoras de estos modelos

- **Mejora del modelo de la Fetal Medicine Foundation del tercer trimestre**

El tratamiento con dosis bajas de aspirina ha sido ampliamente estudiado y recomendado para reducir la incidencia de PE temprana en mujeres de alto riesgo, como se evidenció en el estudio ASPRE²⁵⁷. Este ensayo demostró una disminución significativa de los casos de preeclampsia temprana cuando el AAS se administraba antes de las 16 semanas de gestación. Sin embargo, dicha intervención no disminuyó la incidencia de la PE a término¹⁹⁹. Según Nicolaidis et al.²⁵⁹, la toma de AAS podría “retrasar” la aparición de la PE, evitando la aparición de PE precoz pero no la de PE tardía. Es por ello que decidimos estudiar si la introducción de la toma de AAS, como variable, podría mejorar la capacidad predictiva del modelo de la FMF¹⁷⁵ (**Tabla 37**).

Aunque la inclusión de la toma de AAS en el modelo mostró cierta capacidad explicativa independiente en relación con la PE tardía, los resultados indican que la adición de esta variable no mejoró significativamente la capacidad predictiva del modelo de la FMF. Este hallazgo se evidencia en los valores del área bajo la curva ROC, que permanecieron prácticamente iguales en el ajuste crudo (0,871) y el ajuste multivariante que incluyó la toma de AAS (0,872). Esta falta de mejora en el AUC sugiere que, aunque la toma de AAS tiene una relación independiente con el riesgo de PE tardía, su efecto no incrementa sustancialmente la capacidad predictiva del modelo para diferenciar entre los casos de preeclampsia tardía y los no afectados.

Tras la inclusión de esta nueva variable, esta falta de mejora en la capacidad predictiva del modelo de la FMF podría explicarse por la alta complejidad y eficacia del modelo original, que incorpora una combinación de factores maternos, biofísicos (TAM e IPAUt) y bioquímicos (sFlt-1 y PIGF) para la predicción de la PE tardía, conjunto de predictores con alto valor explicativo.

En otras palabras, la contribución de la toma de AAS en el contexto de un modelo multivariante puede diluirse si las variables ya presentes explican suficientemente el riesgo de PE tardía.

En conclusión, la inclusión del AAS en el modelo de la FMF para la predicción de PE tardía mostró una asociación significativa independiente, pero no una mejora en la capacidad predictiva del modelo.

- **Mejora del modelo Gaussiano**

La mejora del modelo de distribución normal multivariante en la predicción de PE tardía se centró en la inclusión de variables que no eran originalmente parte del modelo, pero que podrían tener un impacto significativo en su capacidad predictiva. Variables como la toma de AAS fue evaluada para determinar si su incorporación podría mejorar el rendimiento del modelo predictivo existente.

Aunque esta variable, si se conoce, puede ser registrada en el programa, no se tiene en cuenta para el cálculo del riesgo.

En términos de mejora del modelo, la inclusión del AAS resultó en un pequeño pero significativo aumento en el área bajo la curva ROC, pasando de 0,766 en el modelo crudo a 0,771 en el ajuste multivariante que incorpora esta variable. Este pequeño incremento en el AUC sugiere que, aunque la mejora no es sustancial, la adición de esta variable contribuye a una leve mejoría en la capacidad del modelo para discriminar entre los casos de preeclampsia tardía y los controles. En resumen, los resultados obtenidos indican que la mejora del modelo Gaussiano al incorporar el AAS es relativamente pequeña, pero significativa desde el punto de vista estadístico y clínico, lo que justificaría su integración en este modelo predictivo.

7.4 Desarrollo de un modelo predictivo propio

La predicción de la PE tardía representa un desafío importante, especialmente en poblaciones donde los modelos predictivos existentes, como el desarrollado por la FMF o el modelo Gaussiano, no han logrado un rendimiento adecuado utilizando los puntos de corte originalmente establecidos por los autores¹⁷⁵. Estas limitaciones evidencian la necesidad de desarrollar herramientas de cribado que se ajusten a las características específicas de cada población.

En este contexto, desarrollamos un modelo multivariable propio, diseñado para su implementación en el tercer trimestre de gestación, con el objetivo de mejorar la capacidad predictiva de la PE tardía en nuestra población de gestantes. Este modelo integra predictores importantes de PE tardía previamente identificados en el marco de esta tesis. De un conjunto de variables preseleccionadas, se seleccionaron ocho que mostraron significación estadística y se

les asignaron los pesos relativos, tal y como observamos en la ecuación dada por el modelo **(Figura 39)**.

Las variables incluidas fueron las siguientes: la edad, el IMC, la presencia de alguna enfermedad sistémica (diabetes pregestacional, hipertensión crónica, antecedente personal de preeclampsia y/o CIR, síndrome antifosfolípido y/o enfermedad renal), diagnóstico de diabetes gestacional durante la gestación, gestación conseguida mediante técnicas de reproducción asistida, la ganancia ponderal a lo largo del embarazo, la TAD del tercer trimestre y el cociente sFlt-1/PIGF determinado en el tercer trimestre.

Los resultados son consistentes con la evidencia previa, donde estas variables han sido identificadas como factores de riesgo importantes para el desarrollo de PE tardía según múltiples estudios^{175,201,233,237,280}, tal y como se discutió en el primer apartado. Además, en el análisis bivalente, la mayoría de estas variables mostraron diferencias significativas entre el grupo de mujeres que desarrolló PE tardía y aquellas que no la desarrollaron, con excepción de la ganancia ponderal durante el embarazo y la edad materna.

Es interesante destacar que, aunque la ganancia ponderal no fue significativa en el análisis bivalente, sí que resultó significativa en el análisis multivariable. Este hallazgo refleja un sesgo de confusión con otras variables. En el análisis bivalente, este sesgo puede ocultar asociaciones reales entre la GP y la PE tardía, mientras que, en el multivariable, al ajustar por las variables confusoras, se elimina dicho sesgo y se revela la asociación significativa.

Este hallazgo subraya la importancia de interpretar con cautela los resultados del análisis bivalente, ya que puede estar influido por este tipo de sesgos. En investigaciones observacionales, como es nuestro estudio, el análisis multivariable es fundamental, puesto que permite obtener una estimación más precisa y ajustada de las relaciones entre las variables estudiadas.

Adicionalmente, el modelo propio ha permitido identificar parámetros relevantes como predictores de la PE tardía, como la diabetes gestacional y la ganancia ponderal, los cuales no se habían incluido previamente en los modelos predictivos del tercer trimestre del embarazo^{175,233,235,236}. Estas variables aportan un valor adicional al enfoque predictivo existente. Nuestro modelo refleja también la importancia de implementar un cribado combinado realizado en el tercer trimestre del embarazo que integre los marcadores angiogénicos como el PIGF y el sFlt-1 como variables predictoras, mejorando así la capacidad de predicción de la PE tardía. Nuestros hallazgos se alinean con algoritmos como el de la FMF, que ya incluyen estos factores en su cribado combinado^{175,235,237}.

Alguna de las variables estudiadas, como el IP medio de las arterias uterinas, que había mostrado una asociación significativa con la PE tardía en la tabla bivalente, no entró a formar parte del

modelo propio; esto significa que dicha variable no tiene capacidad explicativa independiente por sí sola. Alguna de las variables del modelo solapa la capacidad explicativa de esta variable, es decir, explica lo mismo que el IP medio de las arterias uterinas.

Este hallazgo es consistente con la literatura. Algunos autores como O' Gorman et al.²⁹⁶ incluyeron este parámetro en su modelo de cálculo del riesgo de la PE pretérmino; sin embargo, este parámetro biofísico no mejoraba su modelo cuando lo utilizaban en la predicción de la PE a término. De manera similar, estudios como los de Panaitescu et al.¹⁷⁵ y Döbert et al.²³⁷, refuerzan nuestros resultados, destacando que la mejor capacidad predictiva se obtiene al combinar los factores maternos, la TAM, el PIGF y el sFlt-1, sin evidencia de beneficio adicional al incorporar el IP medio de las arterias uterinas para la predicción de PE tardía.

No incluir el IP medio de las AUt en nuestro algoritmo de cribado podría ofrecer una ventaja práctica al simplificar la implementación del modelo y disminuir el tiempo requerido para evaluar a la gestante. Además, la calidad y precisión de las mediciones de este parámetro a menudo dependen de la experiencia y habilidad del obstetra, lo que puede conducir a variaciones en los resultados.

En términos de rendimiento, para nuestro modelo propio, se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0,941, IC 95% (0,915-0,967), valor que refleja que el modelo predictivo es muy bueno³¹⁰. Como era de esperar, el área bajo la curva del modelo propio disminuyó a 0,927 al ser validada internamente mediante la técnica de validación cruzada. Este AUC se aproxima a la que se obtendría si aplicáramos el modelo propio en otra población de gestantes, mediante una validación externa. Este resultado es comparable con el informado por Döbert et al.²³⁷, quienes informaron un AUC similar, de 0,938 en su estudio de validación interna del algoritmo de la FMF. Al comparar nuestro modelo con los otros dos algoritmos estudiados, el área bajo la curva ROC obtenida para nuestro modelo propio fue muy superior a la de los otros dos algoritmos estudiados. El modelo FMF alcanzó un AUC de 0,87, IC 95% (0,81-0,92), mientras que el modelo Gaussiano registró un AUC más bajo, de 0,76, IC 95% (0,69-0,83).

Los resultados obtenidos demuestran una mejora significativa en la capacidad predictiva de nuestro modelo en comparación con la que obtuvimos con los algoritmos preexistentes¹⁷⁵.

Un hecho importante que puede haber influido en el valor del AUC obtenido, además del diferente algoritmo utilizado y las variables incorporadas, es el momento de la gestación en el que se ha realizado el cribado. Tanto nuestro modelo de cribado como el de FMF¹⁶⁴, que mostraron áreas bajo la curva ROC superiores al algoritmo Gaussiano de primer trimestre, fueron realizados en el tercer trimestre. Estudios previos, como el de Panaitescu et al.¹⁶⁴, respaldan estos resultados, demostrando que el cribado combinado realizado entre las semanas 35 y 37 de gestación tiene un rendimiento superior a los cribados realizados entre las semanas

11-13, 19-24 y 30-34, con tasas de detección significativamente más altas. Por ejemplo, el cribado combinado realizado entre las semanas 30 y 34 alcanza una TD de aproximadamente el 65%, en comparación con el cribado realizado en el primer o en el segundo trimestre del embarazo que alcanzan una TD del 45%^{200,216,220}.

La principal debilidad de nuestro modelo radica en el reducido número de casos de PE tardía en nuestro conjunto de datos. Según la literatura, se recomienda ajustar el modelo a la población estudiada con una variable por cada 10 eventos³¹⁹. En nuestro caso, se sobreajustó ligeramente con 8 variables por 46 casos de PE tardía, en lugar de las 4 o 5 variables que corresponden según las recomendaciones generales. Esta proporción sugiere que nuestro modelo podría estar ligeramente sobrestimado.

A pesar de esta consideración, es importante destacar que nuestro modelo es muy bueno, ya que las variables incluidas en el modelo son significativas y muestran una buena capacidad para predecir el desarrollo de esta enfermedad.

Aunque el modelo predictivo desarrollado y validado internamente ha mostrado un buen desempeño, sería necesario validarlo en una población distinta a la utilizada para su desarrollo. A pesar de las fortalezas que muestra nuestro modelo de cribado, su elevada capacidad predictiva y el enfoque simplificado que facilita su implementación en la práctica clínica habitual, es crucial llevar a cabo estudios prospectivos que validen externamente el modelo, con un tamaño muestral mayor, que permitan confirmar su rendimiento en otras poblaciones de gestantes.

Otra consideración que podría representar un obstáculo a la hora de implementar el cribado en la práctica clínica es el elevado coste asociado a la determinación de los marcadores bioquímicos, particularmente en sistemas de salud con limitaciones presupuestarias o en contextos con recursos escasos, por lo que sería necesario realizar estudios de coste-efectividad que avalen o justifiquen su implementación en la práctica clínica habitual.

En conclusión, este modelo predictivo propio constituye una herramienta prometedora para el cribado de la PE tardía. Con las consideraciones realizadas, el modelo podría consolidarse como un algoritmo eficaz para mejorar la atención de las gestantes con riesgo de PE tardía, optimizando así los resultados maternos y perinatales.

7.4.1 Indicadores predictivos del modelo propio según los diferentes puntos de corte

La **Tabla 40** nos permite evaluar nuestro modelo propio desde otra perspectiva, quizás más práctica desde el punto de vista clínico. En dicha tabla se presenta el rendimiento de nuestro

modelo predictivo incluyendo la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y negativo, la proporción de falsos positivos, la razón de verosimilitud positiva y negativa para los diferentes puntos de corte propuestos. Estos parámetros son esenciales para seleccionar cuál es el punto de corte más adecuado para el cribado de PE tardía en nuestra población de gestantes. La elección de un punto de corte es un proceso complejo que requiere considerar múltiples factores. Entre estos destacan la prevalencia de la PE tardía en la población estudiada y los costes, tanto en términos de salud como económicos, que puede conllevar una clasificación incorrecta.

En el caso de la PE tardía, puesto que no disponemos de un tratamiento eficaz para prevenir la enfermedad, el proceso de cribado consiste en identificar a las gestantes de alto riesgo que podrían beneficiarse de una vigilancia clínica más estrecha y de un parto programado^{128,320,271}, reduciendo así las complicaciones tanto maternas como fetales. Por otro lado, identificar a las pacientes de bajo riesgo que probablemente no desarrollarán PE tardía permitiría reducir de manera segura sus visitas prenatales³²⁰, optimizando los recursos y disminuyendo la carga asistencial.

Para seleccionar un punto de corte adecuado, es necesario lograr un equilibrio entre la sensibilidad y la especificidad del modelo. Una sensibilidad alta es esencial para minimizar los falsos negativos y asegurar que la mayoría de los gestantes que desarrollarán PE tardía sean identificadas previamente. En nuestro caso, nos interesaría seleccionar los dos primeros puntos de corte (1/20 y 1/10) de la **Tabla 40**, ya que ofrecen sensibilidades elevadas del 76,1% y 69,6%, respectivamente, lo que los hace adecuados para identificar a la mayoría de las gestantes que desarrollarán PE tardía.

Una sensibilidad elevada podría traducirse en una disminución de la especificidad, incrementando la tasa de falsos positivos. Un resultado de alto riesgo en una gestante que posteriormente no desarrollará la enfermedad puede causar ansiedad y estrés innecesarios, así como aumentar la carga asistencial del personal sanitario, debido a un mayor número de visitas de control prenatales y, en consecuencia, un aumento de los costes económicos.

Sin embargo, nuestro modelo se caracteriza por presentar una especificidad elevada para todos los puntos de corte, siendo la más baja del 91%. Esto se traduce en una tasa de falsos positivos muy baja, siendo el porcentaje más alto del 8,2% para un punto de corte de 1/20. Este valor es más que asumible, ya que se encuentra por debajo del 10% recomendado por los autores y generalmente establecido para el cribado de PE^{175,233,234,237}. Este valor asegura que el impacto negativo asociado con clasificaciones incorrectas sea mínimo y manejable en la práctica clínica. En nuestro modelo, para estos dos puntos de corte elegidos (1/20 y 1/10), los VPP fueron pobres, por lo que un resultado de cribado positivo no permite confirmar el diagnóstico de PE tardía,

resultando en un bajo valor predictivo positivo, del 21,3% y del 34% para los dos puntos de corte seleccionados. Estos valores son habituales en las pruebas de cribado, puesto que no están diseñadas para ser utilizadas como pruebas diagnósticas.

Sin embargo, ambos puntos de corte (1/20 y 1/10) presentan VPN similares y muy buenos, del 99,2% y 99,1% respectivamente, lo que indica que ambos son igualmente fiables para clasificar a las gestantes que no desarrollarán PE como de bajo riesgo.

Las razones de verosimilitud (RVP y RVN) también ofrecen información valiosa sobre la utilidad del modelo en la práctica clínica³¹⁶. Una RVP alta y una RVN baja son indicativas de un modelo robusto que puede ser confiablemente utilizado para predecir la PE tardía.

En nuestro modelo, para el punto de corte de 1/20, la RVP fue de 9. Este valor sugiere que un resultado positivo (cribado de alto riesgo) es 9 veces más probable en gestantes con PE tardía que en aquellas sin la patología.

En cambio, para el segundo punto de corte seleccionado, 1/10, la RVP traduce que es 17,4 veces más probable que una gestante con PE tardía obtenga una prueba de cribado positiva comparado con que una gestante sin la enfermedad obtenga el mismo resultado. Este valor, clasificado como altamente relevante según los estándares de referencia³¹³, refleja una excelente capacidad para confirmar casos positivos. Por tanto, este punto de corte es una herramienta confiable en contextos donde se priorice minimizar los falsos positivos y garantizar alta certeza diagnóstica en los casos detectados.

La RVN para el punto de corte de 1/20 fue de 0,261. Este valor podría considerarse subóptimo según vemos en la **Tabla 40**³¹³, dado que valores entre 0,5 y 0,2 indican una capacidad limitada para descartar la condición. Para el segundo punto de corte seleccionado se obtuvo un valor similar, de 0,317, reflejando nuevamente una capacidad moderada para descartar casos de PE tardía.

La elección del punto de corte depende del contexto clínico y de nuestras prioridades. En nuestro caso, el objetivo principal es identificar el mayor número posible de casos de PE tardía, por lo que el punto de corte de 1/20 sería el más apropiado debido a su alta sensibilidad, garantizando que la mayoría de los casos sean detectados y minimizando los falsos negativos, incluso a costa de un ligero aumento de los falsos positivos.

Aunque este punto de corte aumenta ligeramente los falsos positivos, la repercusión de un falso positivo (realizar más visitas prenatales) es mucho menor que la de un falso negativo, ya que cribar erróneamente a una gestante que desarrollará PE tardía conlleva costes en salud por las complicaciones, tanto maternas como fetales, asociadas a la enfermedad.

En conclusión, el análisis de estos resultados proporciona una guía para una implementación adecuada del modelo propio de cribado de PE tardía en la práctica clínica habitual, asegurando

un manejo óptimo de las pacientes y una toma de decisiones, por parte de los clínicos, más informada y eficiente.

En resumen, este trabajo representa un esfuerzo integral para avanzar en la detección de la preeclampsia tardía mediante la evaluación de herramientas predictivas ya existentes y la mejora de dichas herramientas mediante la búsqueda de modelos más precisos y adaptados a nuestra población.

A nuestro juicio, la implementación de una estrategia de cribado de la PE tardía no solo facilitará la identificación temprana de las gestantes con riesgo de desarrollar la enfermedad, contribuyendo a una atención prenatal más eficaz y reduciendo las complicaciones asociadas tanto para la madre como para el feto, sino que también identificará a aquellas mujeres con mayor riesgo de presentar a lo largo de su vida complicaciones cardiovasculares y en las que debieran ya iniciarse medidas preventivas.

Además, un estudio reciente ha estudiado la relación entre el riesgo de desarrollar PE, evaluado a las 36 semanas de gestación mediante el algoritmo de la FMF¹⁷⁵, y el compromiso fetal tras la inducción del parto. Los hallazgos indican que un aumento del riesgo de PE identificado a través del modelo de la FMF del tercer trimestre del embarazo se asocia significativamente con mayores tasas de compromiso fetal intraparto. Este modelo no solo predice la PE, sino que también demuestra un valor clínico adicional al permitir un seguimiento y manejo personalizados de los embarazos cercanos al término. Su capacidad para predecir el compromiso fetal intraparto es especialmente relevante en gestantes que requieren inducción del parto por diversas indicaciones obstétricas, ya que este modelo puede ser útil para optimizar el método y el momento adecuado de la inducción del parto. Por tanto, esta es otra importante utilidad clínica del cribado mediante el modelo de la FMF, ya que contribuye a una mejor planificación obstétrica, aumentando la seguridad materno-fetal³²¹.

Los resultados obtenidos destacan la relevancia de seguir perfeccionando las estrategias de cribado y refuerzan la necesidad de futuras investigaciones orientadas a optimizar estas herramientas predictivas y si es adecuado su uso en la práctica clínica habitual, en términos de coste-efectividad.

Fortalezas y limitaciones

8. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

8.1 Fortalezas

Una de las principales fortalezas del estudio es la inclusión prospectiva de gestantes, permitiendo una recolección de datos más precisa y menos sujeta a sesgos comunes de los estudios retrospectivos.

Además, este estudio se realizó en el contexto de la práctica clínica habitual y las gestantes fueron asistidas por sus profesionales médicos habituales, lo que hace que los resultados sean más confiables y aplicables en entornos asistenciales.

Otro punto fuerte de este trabajo es que constituye el primer estudio que evalúa el rendimiento del algoritmo desarrollado por la FMF para el tercer trimestre exclusivamente en una cohorte de gestantes españolas. Aunque el trabajo de Döbert et al.²³⁷ incluyó participantes españolas, no se dispone de información específica sobre cómo funcionó el algoritmo en nuestra población en particular. Asimismo, es importante resaltar que este estudio representa la primera validación del algoritmo Gaussiano para la predicción de la PE tardía.

8.2 Limitaciones

Aunque el tamaño muestral del estudio fue el adecuado para encontrar diferencias significativas, dada la baja prevalencia de la enfermedad, el número de casos de PE tardía en nuestra serie resultó ser relativamente bajo. Esta limitación impidió alcanzar la proporción recomendada de 10 eventos por variable incluida en el modelo propio³¹⁹. Esto podría influir negativamente en la capacidad predictiva del modelo, aumentando el riesgo de sobreajuste. Un modelo sobreajustado tiende a adaptarse excesivamente a las características específicas del conjunto de datos estudiado, reduciendo su capacidad de generalización y comprometiendo su validez predictiva al aplicarlo en diferentes poblaciones.

Por lo tanto, esta limitación resalta la importancia de validar externamente el modelo con una población de gestantes más amplia y diversa. Dicho enfoque sería esencial para confirmar su robustez y asegurar su aplicabilidad clínica en la identificación de casos de PE tardía en otros contextos.

Además, se trató de un estudio unicéntrico, en el que solo se incluyeron gestantes procedentes de nuestro Departamento de Salud. Esta característica limita la generalización de los resultados, ya que los resultados podrían no ser del todo extrapolables a otros grupos de gestantes con características sociodemográficas muy diferentes a nuestra población de estudio. Por tanto, aunque el modelo propio mostró un buen rendimiento en nuestra población, su aplicabilidad a otros contextos requiere de estudios de validación externa.

Conclusiones

9. CONCLUSIONES

- Los dos modelos de predicción de PE tardía estudiados son adecuados para la predicción de PE tardía en nuestra población de gestantes, aunque el modelo de la FMF destacó por su mayor capacidad predictiva.
- La prevalencia de la PE tardía durante el periodo de estudio fue algo mayor de la observada previamente.
- Las mujeres nulíparas, con un IMC elevado, antecedentes personales de PE y/o CIR, enfermedad sistémica, que han tomado AAS durante el embarazo, que han sido diagnosticadas de diabetes gestacional o han conseguido el embarazo mediante técnicas de reproducción asistida, presentan un riesgo mayor de desarrollar PE tardía.
- Las mujeres que desarrollaron PE tardía presentaron niveles más elevados de los marcadores biofísicos (IP medio de las arterias uterinas, TAM, TAS, TAD) en los tres trimestres del embarazo, en comparación con las gestantes que no desarrollaron la enfermedad.
- Los valores del factor antiangiogénico sFlt-1 y del cociente sFlt-1/PIGF fueron significativamente más altos en el grupo de gestantes que desarrolló PE tardía en comparación con el grupo que no desarrolló la enfermedad, mientras que los valores del factor proangiogénico PIGF fueron considerablemente más bajos en el grupo que desarrolló la enfermedad con respecto al grupo que no la desarrolló.
- Las mujeres embarazadas con diabetes gestacional presentan un riesgo mayor de desarrollar PE tardía. Asimismo, las mujeres que presentan PE tardía tienen un mayor riesgo de desarrollar CIR.
- La proporción de fetos con restricción del crecimiento fue mayor en las gestantes con PE tardía. Dichas mujeres presentaron un mayor riesgo de dar a luz a recién nacidos pequeños para la edad gestacional.
- Para el algoritmo de la FMF, el punto de corte de 1/200 sería la opción que recomendaríamos para el cribado rutinario de PE tardía en nuestra población, al lograr un mejor equilibrio entre la tasa de detección y la tasa de falsos positivos.
- En nuestro medio, el modelo Gaussiano presenta una utilidad clínica limitada, debido a su menor sensibilidad y a la elevada tasa de falsos positivos observada para los puntos de corte evaluados.
- Para la predicción de PE tardía, la inclusión de la toma de AAS en el modelo de la FMF no mejoró la capacidad predictiva del modelo. Su incorporación en el modelo predictivo

Gaussiano sí demostró mejorar su capacidad predictiva, lo que avalaría su integración en el mismo.

- Nuestro modelo de cribado presentó una capacidad predictiva mayor que la de los otros dos modelos estudiados. Se trata, pues, de una herramienta prometedora para el cribado de la PE tardía en el tercer trimestre en nuestra población. Su elevada capacidad predictiva y su enfoque simplificado, al no incluir el IP medio de ambas arterias uterinas, facilitan su implementación en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Villalaín González C, Herraiz García I, Fernández-Friera L, Ruiz-Hurtado G, Morales E, Solís J, et al. Salud cardiovascular y renal en la mujer: la preeclampsia como marcador de riesgo. *Nefrología*. 2023;43(3):269–80.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obs Ginecol*. 2020;63:244–72.
3. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398(10297):341–54.
4. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022;386(19):1817–32.
5. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999–1011.
6. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):237–60.
7. Sibai BM. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181–92.
8. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia: recent insights. *Hypertension*. 2005;46(6):1243–9.
9. Dall’Asta A, D’Antonio F, Saccone G, Buca D, Mastantuoni E, Liberati M, et al. Cardiovascular events following pregnancy complicated by pre-eclampsia with emphasis on comparison between early- and late-onset forms: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(5):698–709.
10. Romero Naranjo JM, Ramírez López AL, Gutiérrez López CM. Preeclampsia, ¿factor de riesgo cardiovascular a futuro en madres y descendencia? *Rev Medica Sinerg*. 2023;8(6):e1058.
11. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1108–19.
12. Fox A, McHugh S, Browne J, Kenny LC, Fitzgerald A, Khashan AS, et al. Estimating the Cost of Preeclampsia in the Healthcare System: Cross-Sectional Study Using Data From SCOPE Study (Screening for Pregnancy End Points). *Hypertension*. 2017;70(6):1243–9.
13. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2021;398(10297):341–54.
14. Comino-Delgado R. Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Clin Exper Hypert*. 1986;5(2):217–30.

15. Cortés Pérez S, Pérez Milán F, Gobernado Tejedor JA, Mora Cepeda P. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2009;36(4):132–9.
16. Cuenca-Gómez D, de Paco Matallana C, Rolle V, Valiño N, Revello R, Adiego B, et al. Performance of first-trimester combined screening for preterm pre-eclampsia: findings from cohort of 10 110 pregnancies in Spain. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2023;62(4):522–30.
17. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2018;52(2):186–95.
18. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(3):203.e1-203.e10.
19. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacós E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2017;49(2):188–93.
20. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn*. 2015;35(2):183–91.
21. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertension*. 2018;72(1):24–43.
22. Luna D, Martinovic C. Hipertensión y embarazo : revisión de la literatura Hypertension and pregnancy : review of the literature. *Rev Clínica Las Condes*. 2023;34(1):33–43.
23. Heida KY, Franx A, van Rijn BB, Eijkemans MJ, Boer JM, Verschuren MW, 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*. 2015;66(6):1116–22.
24. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145 Suppl(Suppl 1):1–33.
25. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaides KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1182–95.
26. Fishel Bartal M, Sibai BM. Eclampsia in the 21st century. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1237–53.

27. Khalid F, Mahendraker N, Tonismae T. HELLP Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL); 2024.
28. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(2):179–82.
29. Shagufta S, Akhtar R, Afridi S, Rauf B. Diagnostic accuracy of spot urine protein to creatinine ratio for estimation of significant proteinuria in patients of preeclampsia. *Khyber Med Univ J.* 2019;11(4):218–21.
30. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019;133(1):e26–50.
31. Sibai B, Dekker G, Kupfermanc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365(9461):785–99.
32. Committee on Practice Bulletins-Gynecology and American Urogynecologic Society. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2020;133(76):168–86.
33. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):514.e1-514.e9.
34. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(3):191–8.
35. Auger N, Fraser WD, Paradis G, Healy-Profitós J, Hsieh A, Rhéaume MA. Preeclampsia and Long-term Risk of Maternal Retinal Disorders. *Obstet Gynecol.* 2017;129(1):42–9.
36. Álvarez-Fernández I, Prieto B, Álvarez FV. Preeclampsia. *Rev Lab Clin.* 2016;9(2):81–9.
37. Kucukgoz Gulec U, Ozgunen FT, Buyukkurt S, Guzel AB, Urunsak IF, Demir SC, et al. Comparison of clinical and laboratory findings in early- and late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(12):1228–33.
38. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(8):497–506.
39. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, Elliot MG, Scioscia M. High incidence of early onset preeclampsia is probably the rule and not the exception worldwide. 20th anniversary of the reunion workshop. A summary. *J Reprod Immunol.* 2019;133:30–6.
40. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544.e1-544.e12.
41. Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta.* 2014;35(3):202–6.

42. Stergiotou I, Crispi F, Valenzuela-Alcaraz B, Bijmens B, Gratacos E. Patterns of maternal vascular remodeling and responsiveness in early- versus late-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):558.e1-558.e14.
43. Nirupama R, Divyashree S, Janhavi P, Muthukumar SP, Ravindra PV. Preeclampsia: Pathophysiology and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(2):101975.
44. 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.* 2008;52(5):873–80.
45. 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;124(4):771–81.
46. von Dadelszen P, Syngelaki A, Akolekar R, Magee LA, Nicolaides KH. Preterm and term pre-eclampsia: Relative burdens of maternal and perinatal complications. *BJOG.* 2023;130(5):524–30.
47. Peraçoli JC, Borges VTM, Ramos JGL, Cavalli RC, Costa SHAM, Oliveira LG, et al. Pre-eclampsia/Eclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2019;41(5):318–32.
48. Paredes RO, Pacheco J. Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2014;60:351–62.
49. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2010;5:173–92.
50. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):466–80.
51. Ogden E, Hildebrand GJ, Page EW. Rise of Blood Pressure During Ischemia of the Gravid Uterus. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1940;43(1):49–51.
52. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2004;92(2):708–12.
53. Nugent CE, Punch MR, Barr MJ, LeBlanc L, Johnson MP, Evans MI. Persistence of partial molar placenta and severe preeclampsia after selective termination in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 2):829–31.
54. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, Sun CC, Kimura T, Baschat AA. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007;24(4):257–66.
55. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod.* 2003;69(1):1–7.
56. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy:

- facts and controversies. *Placenta*. 2006;27(9–10):939–58.
57. Cross JC, Werb Z, Fisher SJ. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. *Science*. 1994;266(5190):1508–18.
 58. Lim KH, Zhou Y, Janatpour M, McMaster M, Bass K, Chun SH, et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. *Am J Pathol*. 1997;151(6):1809–18.
 59. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99(9):2152–64.
 60. Rana S, Karumanchi SA. Pathophysiology of Preeclampsia. In: *Fetal and Neonatal Physiology, 2-Volume Set. Fifth Edit. Elsevier Inc.*; 2017. p. 1724-1732.e2.
 61. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(9):656–63.
 62. Dekker GA. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol*. 1999;42(3):422–35.
 63. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M, Blanco JD, August P. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol*. 1997;14(5):263–5.
 64. Salafia CM, Pezzullo JC, Ghidini A, Lopèz-Zeno JA, Whittington SS. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. *Placenta*. 1998;19(1):67–72.
 65. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356(9237):1260–5.
 66. Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, et al. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int*. 2007;71(10):977–84.
 67. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost*. 2009;7(3):375–84.
 68. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
 69. Ilekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci*. 2007;14(6):508–23.
 70. Lian R, Zhu BS, Zeng X. An Update Review of the Pathogenesis Hypothesis in Preeclampsia. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(8):170.
 71. Hendin N, Meyer R, Peretz-Machluf R, Elbaz L, Maman E, Baum M. Higher incidence of preeclampsia among participants undergoing in-vitro fertilization after fewer sperm exposures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;285:12–6.
 72. Saftlas AF, Rubenstein L, Prater K, Harland KK, Field E, Triche EW. Cumulative exposure

- to paternal seminal fluid prior to conception and subsequent risk of preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2014;101–102:104–10.
73. Mills JL, Klebanoff MA, Graubard BI, Carey JC, Berendes HW. Barrier contraceptive methods and preeclampsia. *JAMA*. 1991;265(1):70–3.
 74. Einarsson JI, Sangi-Haghpeykar H, Gardner MO. Sperm exposure and development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1241–3.
 75. Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia. *JAMA*. 1989;262(22):3143–7.
 76. Smith GN, Walker M, Tessier JL, Millar KG. Increased incidence of preeclampsia in women conceiving by intrauterine insemination with donor versus partner sperm for treatment of primary infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177(2):455–8.
 77. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet*. 2002;359(9307):673–4.
 78. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):328–39.
 79. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):720–30.
 80. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(1):5.e1-7.
 81. 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*. 2011;26(9):2289–95.
 82. Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2000;14(5):827–37.
 83. Hiby SE, Walker JJ, O’Shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*. 2004;200(8):957–65.
 84. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, et al. Systemic Increase in the Ratio between Foxp3+ and IL-17-Producing CD4+ T Cells in Healthy Pregnancy but Not in Preeclampsia. *J Immunol*. 2009;183(11):7023–30.
 85. Huang SJ, Chen CP, Schatz F, Rahman M, Abrahams VM, Lockwood CJ. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol*.

- 2008;214(3):328–36.
86. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, Pape J, Muller DN, Modrow S, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension*. 2009;53(2):393–8.
 87. Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, et al. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension*. 2008;51(4):1010–9.
 88. Dechend R, Viedt C, Müller DN, Ugele B, Brandes RP, Wallukat G, et al. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulate NADPH oxidase. *Circulation*. 2003;107(12):1632–9.
 89. Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, Zhang H, Mi T, Popek EJ, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008;14(8):855–62.
 90. Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, Geusens N, Hubner N, Schulz H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension*. 2011;58(1):77–84.
 91. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;303(1):H1-8.
 92. Novotny SR, Wallace K, Heath J, Moseley J, Dhillon P, Weimer A, et al. Activating autoantibodies to the angiotensin II type I receptor play an important role in mediating hypertension in response to adoptive transfer of CD4+ T lymphocytes from placental ischemic rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(10):R1197-201.
 93. Reyna-Villasmil E, Briceño-Pérez C. Sistema renina-angiotensina en el embarazo normal y la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2011;71(3):183–201.
 94. Lachmeijer AM, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngímsson R. Searching for preeclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;105(2):94–113.
 95. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001;344(12):867–72.
 96. Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(3 Pt 2):965–72.
 97. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Rønning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of preeclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a

- population based cohort. *BMJ*. 2005;331(7521):877.
98. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
 99. van Dijk M, Mulders J, Poutsma A, Könst AA, Lachmeijer AM, Dekker GA, et al. Maternal segregation of the Dutch preeclampsia locus at 10q22 with a new member of the winged helix gene family. *Nat Genet*. 2005;37(5):514–9.
 100. Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99(11):891–4.
 101. McGinnis R, Steinhorsdottir V, Williams NO, Thorleifsson G, Shooter S, Hjartardottir S, et al. Variants in the fetal genome near FLT1 are associated with risk of preeclampsia. *Nat Genet*. 2017;49(8):1255–60.
 102. Kikas T, Inno R, Ratnik K, Rull K, Laan M. C-allele of rs4769613 Near FLT1 Represents a High-Confidence Placental Risk Factor for Preeclampsia. *Hypertension*. 2020;76(3):884–91.
 103. Honigberg MC, Truong B, Khan RR, Xiao B, Bhatta L, Vy HMT, et al. Polygenic prediction of preeclampsia and gestational hypertension. *Nat Med*. 2023;29(6):1540–9.
 104. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol*. 2014;124(4):763–70.
 105. Levine RJ, Qian C, Maynard SE, Yu KF, Epstein FH, Karumanchi SA. Serum sFlt1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1034–41.
 106. Hartley JDR, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(3):268–77.
 107. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):7–22.
 108. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, Giclas PC, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):385.e1-9.
 109. Alrahmani L, Willrich MAV. The Complement Alternative Pathway and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(5):40.
 110. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;10(10):CD001059.
 111. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol*.

- 2022;226(2S):S1019–34.
112. Staff AC, Braekke K, Johnsen GM, Karumanchi SA, Harsem NK. Circulating concentrations of soluble endoglin (CD105) in fetal and maternal serum and in amniotic fluid in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(2):176.e1-6.
 113. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2003;111(5):649–58.
 114. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361–431.
 115. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2440–8.
 116. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294(2):H541-50.
 117. Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology.* 2004;145(11):4838–45.
 118. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Harger G, Conrad KP. Impaired oxygen-dependent reduction of HIF-1 α and -2 α proteins in pre-eclamptic placentae. *Placenta.* 2003;24(2–3):199–208.
 119. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N. The pathophysiology of preeclampsia involves altered levels of angiogenic factors promoted by hypoxia and autoantibody-mediated mechanisms. *Biol Reprod.* 2012;87(2):36.
 120. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, Shivalingappa V, Mutter W, Sachs BP, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):428.e1-6.
 121. Burke SD, Zsengellér ZK, Khankin EV, Lo AS, Rajakumar A, DuPont JJ, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 promotes angiotensin II sensitivity in preeclampsia. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2561–74.
 122. Buhl KB, Friis UG, Svenningsen P, Gulaveerasingam A, Ovesen P, Frederiksen-Møller B, et al. Urinary plasmin activates collecting duct ENaC current in preeclampsia. *Hypertension.* 2012;60(5):1346–51.
 123. Espinoza J, Uckele JE, Starr RA, Seubert DE, Espinoza AF, Berry SM. Angiogenic imbalances: the obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(1):17.e1-8.

124. Espinoza J. Uteroplacental ischemia in early- and late-onset pre-eclampsia: A role for the fetus? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):373–82.
125. Hu X, Zhang L. Uteroplacental Circulation in Normal Pregnancy and Preeclampsia: Functional Adaptation and Maladaptation. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8622.
126. Odegård RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000;96(6):950–5.
127. Teka H, Yemane A, Abraha HE, Berhe E, Tadesse H, Gebru F, et al. Clinical presentation, maternal-fetal, and neonatal outcomes of early-onset versus late onset preeclampsia-eclampsia syndrome in a teaching hospital in a low-resource setting: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2023;18(2):e0281952.
128. Chappell LC, Brocklehurst P, Green ME, Hunter R, Hardy P, Juszczak E, et al. Planned early delivery or expectant management for late preterm pre-eclampsia (PHOENIX): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10204):1181–90.
129. Han L, Holland OJ, Da Silva Costa F, Perkins AV. Potential biomarkers for late-onset and term preeclampsia: A scoping review. *Front Physiol.* 2023;14:1143543.
130. Cagney DN, Sul J, Huang RY, Ligon KL, Wen PY, Alexander BM. The FDA NIH Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) resource in neuro-oncology. *Neuro Oncol.* 2018;20(9):1162–72.
131. Ou FS, Michiels S, Shyr Y, Adjei AA, Oberg AL. Biomarker Discovery and Validation: Statistical Considerations. *J Thorac Oncol.* 2021;16(4):537–45.
132. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy : diagnosis and management. 2019;
133. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control.* 2015;8:7–12.
134. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Prim.* 2023;9(1):8.
135. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):634–43.
136. Arechvo A, Voicu D, Gil MM, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal race and pre-eclampsia: Cohort study and systematic review with meta-analysis. *BJOG.* 2022;129(12):2082–93.
137. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. Validation of the 34-week gestation as definition of late onset preeclampsia: Testing different cutoffs from 30 to 37 weeks on a population-based cohort of 1700 preeclamptics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(9):1181–90.

138. van Oostwaard MF, Langenveld J, Schuit E, Papatsonis DN, Brown MA, Byaruhanga RN, et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17.
139. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, Maresh MJ, Pearson DW, Walker JD, et al. The role of angiogenic and antiangiogenic factors in the second trimester in the prediction of preeclampsia in pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3671–7.
140. Bigelow CA, Pereira GA, Warmsley A, Cohen J, Getrajdman C, Moshier E, et al. Risk factors for new-onset late postpartum preeclampsia in women without a history of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):338.e1-338.e8.
141. Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. *PLoS One.* 2013;8(5):e62140.
142. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014;348:g2301.
143. Kattah A. Preeclampsia and Kidney Disease: Deciphering Cause and Effect. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(11):91.
144. Di Leo V, Capaccio F, Gesualdo L. Preeclampsia and Glomerulonephritis: A Bidirectional Association. *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(5):36.
145. Kristensen JH, Basit S, Wohlfahrt J, Damholt MB, Boyd HA. Pre-eclampsia and risk of later kidney disease: nationwide cohort study. *BMJ.* 2019;365:l1516.
146. Elizabeth C, Oyaque C, Estefanía M, Tapia M, Alexandra T, Elizabeth C, et al. Factores de riesgo y predictores de preeclampsia: una mirada al futuro. *Rev Latinoam Hipertens.* 2018;13(1):6–12.
147. Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, Wikström AK. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2012;25(1):120–5.
148. Hernández-Díaz S, Toh S, Cnattingius S. Risk of pre-eclampsia in first and subsequent pregnancies: Prospective cohort study. *BMJ.* 2009;338:b2255.
149. Bdolah Y, Elchalal U, Natanson-Yaron S, Yechiam H, Bdolah-Abram T, Greenfield C, et al. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertens Pregnancy.* 2014;33(2):250–9.
150. Aquino CS, Estévez N, Rivas HG. Periodo intergenésico como factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2021;81(2):137–47.
151. Skjaerven R, Wilcox AJ, Lie RT. The interval between pregnancies and the risk of

- preeclampsia. *N Engl J Med.* 2002;346(1):33–8.
152. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021;21(1):449.
 153. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, Boulet SL, Kissin DM, Jamieson DJ. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J.* 2016;20(10):2050–6.
 154. Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, Shima T, Shiozaki A, Adachi T, et al. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2016;114:65–74.
 155. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2019;34(8):1567–75.
 156. Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(4):1026–35.
 157. Wang J, Yang W, Xiao W, Cao S. The association between smoking during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;157(1):31–41.
 158. England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, et al. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186(5):1035–40.
 159. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension.* 2010;55(5):1254–9.
 160. Karumanchi SA, Levine RJ. How does smoking reduce the risk of preeclampsia? *Hypertension.* 2010;55(5):1100–1.
 161. Lewandowska M, Więckowska B. The Influence of Various Smoking Categories on The Risk of Gestational Hypertension and Pre-Eclampsia. *J Clin Med.* 2020;9(6):1743.
 162. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2518–25.
 163. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731–7.

164. Hernández-Díaz S, Schisterman EF, Hernán MA. The birth weight “paradox” uncovered? *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1115–20.
165. Wilcox AJ. On the importance--and the unimportance--of birthweight. *Int J Epidemiol.* 2001;30(6):1233–41.
166. Hernán MA, Hernández-Díaz S, Robins JM. A structural approach to selection bias. *Epidemiology.* 2004;15(5):615–25.
167. Lisonkova S, Joseph KS. Left truncation bias as a potential explanation for the protective effect of smoking on preeclampsia. *Epidemiology.* 2015;26(3):436–40.
168. Luque-Fernandez MA, Zoega H, Valdimarsdottir U, Williams MA. Deconstructing the smoking-preeclampsia paradox through a counterfactual framework. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(6):613–23.
169. Rodríguez-Lopez M, Escobar MF, Merlo J, Kaufman JS. Reevaluating the protective effect of smoking on preeclampsia risk through the lens of bias. *J Hum Hypertens.* 2023;37(5):338–44.
170. 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.* 2015;45(6):698–706.
171. Gómez O, Figueras F, Fernández S, Bennasar M, Martínez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):128–32.
172. Fox C, Khan K, Coomarasamy A. How to interpret randomised trials of test-treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent, pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(7):801–8.
173. Cavoretto PI, Salmeri N, Candiani M, Farina A. Reference ranges of uterine artery pulsatility index from first to third trimester based on serial Doppler measurements: longitudinal cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(4):474–80.
174. Sáez N, Carvajal J. Tamizaje y prevención de preeclampsia guiado por Doppler de arterias uterinas : revisión sistemática de la literatura. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012;77(3):235–42.
175. Panaitescu A, Ciobanu A, Syngelaki A, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 35–37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(4):501–6.
176. 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.
177. Khalil A, Garcia-Mandujano R, Maiz N, Elkhoul M, Nicolaides KH. Longitudinal changes in

- uterine artery Doppler and blood pressure and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):541–7.
178. Albaiges G, Missfelder-Lobos H, Lees C, Parra M, Nicolaides KH. One-stage screening for pregnancy complications by color Doppler assessment of the uterine arteries at 23 weeks' gestation. *Obstet Gynecol.* 2000;96(4):559–64.
 179. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva Costa F. First-trimester uterine artery doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers.* 2015;2015:679730.
 180. Wright A, Guerra L, Pellegrino M, Wright D, Nicolaides KH. Maternal serum PAPP-A and free β -hCG at 12, 22 and 32 weeks' gestation in screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(6):762–7.
 181. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1968–75.
 182. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15.
 183. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med.* 2012;44(1):1–9.
 184. 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.* 2013;3(2):124–32.
 185. 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.* 2004;350(7):672–83.
 186. Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens.* 2017;31(12):782–6.
 187. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JAM, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2012;119(7):778–87.
 188. Llurba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(2):81–92.
 189. McElrath TF, Lim KH, Pare E, Rich-Edwards J, Pucci D, Troisi R, et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):407.e1-7.

190. Odibo AO, Rada CC, Cahill AG, Goetzinger KR, Tuuli MG, Odibo L, et al. First-trimester serum soluble fms-like tyrosine kinase-1, free vascular endothelial growth factor, placental growth factor and uterine artery Doppler in preeclampsia. *J Perinatol.* 2013;33(9):670–4.
191. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Peguero A, et al. Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):258–66.
192. Verlohren S, Brennecke SP, Galindo A, Karumanchi SA, Mirkovic LB, Schlembach D, et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:42–50.
193. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374(1):13–22.
194. Graupner O, Karge A, Flechsenhar S, Seiler A, Haller B, Ortiz JU, et al. Role of sFlt-1/PlGF ratio and feto-maternal Doppler for the prediction of adverse perinatal outcome in late-onset pre-eclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(2):375–85.
195. Serrano B, Bonacina E, Rodo C, Garcia-Manau P, Sanchez-Duran MÁ, Pancorbo M, et al. First-trimester screening for pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. *Int J Gynecol Obstet.* 2023;160(1):150–60.
196. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171–8.
197. Mendoza M, Garcia-Manau P, Arévalo S, Avilés M, Serrano B, Sánchez-Durán M, et al. Diagnostic accuracy of first-trimester combined screening for early-onset and preterm pre-eclampsia at 8–10 compared with 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(1):84–90.
198. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353:i1753.
199. 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.* 2017;377(7):613–22.
200. Díaz Cobos D, Laparte C, Ruiz-Zambrana A, Alcázar JL. First trimester screening of late-onset preeclampsia in a low risk and low volume obstetrical setting: External validation of a predictive model. *An Sist Sanit Navar.* 2015;38(3):387–96.

201. Mula R, Meler E, Albaiges G, Rodriguez I. Strategies for the prediction of late preeclampsia. *J Matern Neonatal Med.* 2019;32(22):3729–33.
202. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732–9.
203. Abdelaziz A, Maher MA, Sayyed TM, Bazeed MF, Mohamed NS. Early pregnancy screening for hypertensive disorders in women without a-priori high risk. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(4):398–405.
204. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free β -hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495–501.
205. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martinez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538–44.
206. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(6):532–9.
207. Kuc S, Koster MP, Franx A, Schielen PC, Visser GH. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PLoS One.* 2013;8(5):e63546.
208. Kuc S, Koster MP, Pennings JL, Hankemeier T, Berger R, Harms AC, et al. Metabolomics profiling for identification of novel potential markers in early prediction of preeclampsia. *PLoS One.* 2014;9(5):e98540.
209. Skråstad RB, Hov GG, Blaas HG, Romundstad PR, Salvesen KÅ. Risk assessment for preeclampsia in nulliparous women at 11-13 weeks gestational age: prospective evaluation of two algorithms. *BJOG.* 2015;122(13):1781–8.
210. Koster MP, Vreeken RJ, Harms AC, Dane AD, Kuc S, Schielen PC, et al. First-Trimester Serum Acylcarnitine Levels to Predict Preeclampsia: A Metabolomics Approach. *Dis Markers.* 2015;2015:857108.
211. Crovetto F, Figueras F, Crispi F, Triunfo S, Pugia M, Lasalvia L, et al. Forms of Circulating Luteinizing Hormone Human Chorionic Gonadotropin Receptor for the Prediction of Early and Late Preeclampsia in the First Trimester of Pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38(2):94–102.
212. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks

- model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-103.e12.
213. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):751–5.
214. Cheng Y, Leung TY, Law LW, Ting YH, Law KM, Sahota DS. First trimester screening for pre-eclampsia in Chinese pregnancies: case-control study. *BJOG.* 2018;125(4):442–9.
215. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccotti V, Khalife J, et al. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(4):266–73.
216. Murtoniemi K, Villa PM, Matomäki J, Keikkala E, Vuorela P, Hämäläinen E, et al. Prediction of pre-eclampsia and its subtypes in high-risk cohort: hyperglycosylated human chorionic gonadotropin in multivariate models. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):279.
217. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126.e1-126.e13.
218. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–50.
219. Orosz L, Orosz G, Veress L, Dosa D, Orosz LS, Arany I, et al. Screening for preeclampsia in the first trimester of pregnancy in routine clinical practice in Hungary. *J Biotechnol.* 2019;300:11–9.
220. Zhang J, Han L, Li W, Chen Q, Lei J, Long M, et al. Early prediction of preeclampsia and small-for-gestational-age via multi-marker model in Chinese pregnancies: a prospective screening study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):304.
221. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaidis KH. Screening for pre-eclampsia at 11-13 weeks’ gestation: use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(3):400–7.
222. Post Uiterweer ED, Koster MPH, Jeyabalan A, Kuc S, Siljee JE, Stewart DR, et al. Circulating pregnancy hormone relaxin as a first trimester biomarker for preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;22:47–53.
223. Pihl K, Sørensen S, Stener Jørgensen F. Prediction of Preeclampsia in Nulliparous Women

- according to First Trimester Maternal Factors and Serum Markers. *Fetal Diagn Ther.* 2020;47(4):277–83.
224. Keikkala E, Forstén J, Ritvos O, Stenman UH, Kajantie E, Hämäläinen E, et al. Serum Inhibin-A and PAPP-A2 in the prediction of pre-eclampsia during the first and second trimesters in high-risk women. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:116–22.
225. Gana N, Sarno M, Vieira N, Wright A, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler at 11-13 weeks' gestation in prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;59(6):731–6.
226. Chaiyasit N, Sahota DS, Ma R, Choolani M, Wataganara T, Sim WS, et al. Prospective Evaluation of International Prediction of Pregnancy Complications Collaborative Network Models for Prediction of Preeclampsia: Role of Serum sFlt-1 at 11–13 Weeks' Gestation. *Hypertension.* 2022;79(2):314–22.
227. Zanello M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Curti A, Farina A. Circulating mRNA for the PLAC1 gene as a second trimester marker (14-18 weeks' gestation) in the screening for late preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(3):196–201.
228. 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.* 2016;214(5):619.e1-619.e17.
229. Teoh SSY, Wang Y, Li Y, Leemaqz SY, Dekker GA, Roberts CT, et al. Low Serum Levels of HtrA3 at 15 Weeks of Gestation Are Associated with Late-Onset Preeclampsia Development and Small for Gestational Age Birth. *Fetal Diagn Ther.* 2019;46(6):392–401.
230. 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.* 2021;57(1):75–83.
231. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):194–202.
232. 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;215(1):87.e1-87.e17.
233. 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.* 2016;48(1):72–9.
234. Valiño N, Giunta G, Gallo DM, Akolekar R, Nicolaides KH. Biophysical and biochemical markers at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(2):203–9.
235. 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.* 2019;220(6):584.e1-584.e11.
236. Sarno M, Wright A, Vieira N, Sapantzoglou I, Charakida M, Nicolaides KH. Ophthalmic artery Doppler in combination with other biomarkers in prediction of pre-eclampsia at 35-37 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):600–6.
237. 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.* 2022;59(1):69–75.
238. Tarca AL, Taran A, Romero R, Jung E, Paredes C, Bhatti G, et al. Prediction of preeclampsia throughout gestation with maternal characteristics and biophysical and biochemical markers: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(1):126.e1-126.e22.
239. Cuckle HS. Screening for pre-eclampsia-lessons from aneuploidy screening. *Placenta.* 2011;32(SUPPL. 1):S42–8.
240. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla M, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(6):608.e1-608.e18.
241. Tiruneh SA, Vu TTT, Moran LJ, Callander EJ, Allotey J, Thangaratinam S, et al. Externally validated prediction models for pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2024;63(5):592–604.
242. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, Velauthar L, Allotey J, Thangaratinam S, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:119–25.
243. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):279–85.
244. Snell KIE, Allotey J, Smuk M, Hooper R, Chan C, Ahmed A, et al. External validation of prognostic models predicting pre-eclampsia: individual participant data meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):302.
245. Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: A multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24(2):104–10.
246. 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. 2019;220(2):199.e1-199.e13.
247. Bezerra Maia e Holanda Moura S, Marques Lopes L, Murthi P, Da Silva Costa F. Prevention of preeclampsia. *J Pregnancy*. 2012;2012:435090.
 248. Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens pregnancy*. 2009;28(2):138–55.
 249. Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;2005(4):CD005548.
 250. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282–91.
 251. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*. 2009;116(6):780–8.
 252. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2018;11(11):CD003402.
 253. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: A systematic review and commentary. *BJOG*. 2007;114(8):933–43.
 254. Montinari MR, Minelli S, De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. *Vascul Pharmacol*. 2019;113:1–8.
 255. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of aspirin on incidence of pre-eclampsia. *Lancet*. 1979;1(8130):1356.
 256. Horgan R, Hage Diab Y, Waller J, Abuhamad A, Saade G. Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia: time to reconsider our recommendations? *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(4):410–8.
 257. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(4):492–5.
 258. Poon LC, Wright D, Rolnik DL, Syngelaki A, Delgado JL, Tsokaki T, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):585.e1-585.e5.
 259. Wright D, Nicolaides KH. Aspirin delays the development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):580.e1-580.e6.

260. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–20.
261. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, Lynch AM, Perkins NJ, Mumford SL GN. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: Results from the EAGeR randomised trial. *Lancet.* 2014;384(9937):29–36.
262. SeGO GAP, Perinatal M. Trastornos hipertensivos de la gestación. Guía de Asistencia Práctica actualizada en febrero de 2020. 2020;1–44.
263. De Berardis G, Lucisano G, D’Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *Jama.* 2012;307(21):2286–94.
264. Mone F, Mulcahy C, McParland P, McAuliffe FM. Should we recommend universal aspirin for all pregnant women? *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):141.e1-141.e5.
265. Smith DD, Costantine MM. The role of statins in the prevention of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1171–81.
266. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(6):720.e1-720.e17.
267. 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.* 2021 Aug;144(9):670–9.
268. Provinciatto H, Barbalho ME, Almeida J, Provinciatto A, Philip CE. The role of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2024;6(2):101260.
269. Amaral LM, Wallace K, Owens M, LaMarca B. Pathophysiology and Current Clinical Management of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(8):61.
270. Owens MY, Martin JNJ, Wallace K, Keiser SD, Parrish MR, Tam Tam KB, et al. Postpartum thrombotic microangiopathic syndrome. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2013 Feb;48(1):51–7.
271. Panaitescu AM, Wright D, Militello A, Akolekar R, Nicolaides KH. Proposed clinical management of pregnancies after combined screening for pre-eclampsia at 35-37 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):383–7.
272. Reynolds TM, Penney MD. The mathematical basis of multivariate risk screening: with special reference to screening for Down’s syndrome associated pregnancy. *Ann Clin*

- Biochem. 1990;27 (Pt 5):452–8.
273. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Anthropometric growth patterns of preterm and full-term newborns (24-42 weeks' gestational age) at the Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona)(1997-2002). *An Pediatr.* 2004;60(5):406–16.
 274. Tyas BD, Lestari P, Aldika Akbar MI. Maternal Perinatal Outcomes Related to Advanced Maternal Age in Preeclampsia Pregnant Women. *J Fam Reprod Heal.* 2020;13(8):191–200.
 275. Johnson JD, Louis JM. Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S876–85.
 276. Mbah AK, Kornosky JL, Kristensen S, August EM, Alio AP, Marty PJ, et al. Super-obesity and risk for early and late pre-eclampsia. *BJOG.* 2010;117(8):997–1004.
 277. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015;309(11):R1326-43.
 278. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. Increased BMI has a linear association with late-onset preeclampsia: A population-based study. *PLoS One.* 2019;14(10):1–14.
 279. Bodnar LM, Ness RB, Markovic N, Roberts JM. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol.* 2005;15(7):475–82.
 280. Hung TH, Hsieh TT an., Chen SF. Risk of abnormal fetal growth in women with early- and late-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;12:201–6.
 281. Luo ZC, An N, Xu HR, Larante A, Audibert F, Fraser WD. The effects and mechanisms of primiparity on the risk of pre-eclampsia: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(Suppl 1):36–45.
 282. Boyd HA, Tahir H, Wohlfahrt J, Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178(11):1611–9.
 283. Tran PL, Randria JM, Ratsiatosika AT, Winer A, Schweizer C, Omarjee A, et al. Admission into intensive care unit in preeclampsia: a four-year population-based study in Reunion Island. *J Matern Neonatal Med.* 2022;35(22):4285–90.
 284. Omani-Samani R, Alizadeh A, Almasi-Hashiani A, Mohammadi M, Maroufizadeh S, Navid B, et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Neonatal Med.*

- 2020;33(16):2826–40.
285. Hung TH, Chen SF, Hsu JJ, Hsieh TT. Gestational weight gain and risks for adverse perinatal outcomes: A retrospective cohort study based on the 2009 Institute of Medicine guidelines. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(4):421–5.
 286. Chen A, Xie C, Vuong AM, Wu T, DeFranco EA. Optimal gestational weight gain: prepregnancy BMI specific influences on adverse pregnancy and infant health outcomes. *J Perinatol.* 2017;37(4):369–74.
 287. Zhang S, Qiu X, Qin J, Song X, Liu Y, Wei J, et al. Effects of Maternal Pre-Pregnancy BMI and Gestational Weight Gain on the Development of Preeclampsia and Its Phenotypes: A Prospective Cohort Study in China. *J Clin Med.* 2022;11(19):5521.
 288. Ren QW, Yang FF, Han TB, Guo MZ, Zhao N, Feng YL, et al. [Relationship between the pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and risk of preeclampsia and its subtypes]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2021;42(11):2037–43.
 289. Robillard PY, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Boukerrou M, Iacobelli S, et al. Preeclampsia in 2023: Time for preventing early onset- and term preeclampsia: The paramount role of gestational weight gain. *J Reprod Immunol.* 2023;158:103968.
 290. Ornaghi S, Tyurmorezova A, Algeri P, Giardini V, Ceruti P, Vertemati E, et al. Influencing factors for late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(13):1299–302.
 291. Hutcheon JA, Stephansson O, Cnattingius S, Bodnar LM, Wikström AK, Johansson K. Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia: A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women. *Hypertension.* 2018;72(2):433–41.
 292. O’Dwyer V, O’Toole F, Darcy S, Farah N, Kennelly MM, Turner MJ. Maternal obesity and gestational weight gain. *J Obstet Gynaecol.* 2013;33(7):671–4.
 293. Gaillard R, Durmuş B, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EAP, Jaddoe VW V. Risk factors and outcomes of maternal obesity and excessive weight gain during pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):1046–55.
 294. Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye ARA. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC.* 2011;11:81.
 295. Robillard PY, Dekker G, Boukerrou M, Boumahni B, Hulsey T, Scioscia M. Gestational weight gain and rate of late-onset preeclampsia: a retrospective analysis on 57 000 singleton pregnancies in Reunion Island. *BMJ.* 2020;10(7):e036549.
 296. O’Gorman N, Tampakoudis G, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index at 12, 22, 32 and 36 weeks’ gestation in screening for pre-eclampsia.

- Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;47(5):565–72.
297. Tayyar A, Guerra L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Uterine artery pulsatility index in the three trimesters of pregnancy: Effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(6):689–97.
298. Heydarian M, McCaffrey T, Florea L, Yang Z, Ross MM, Zhou W, et al. Novel Splice Variants of sFlt1 are Upregulated in Preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(3):250–5.
299. Shibata E, Rajakumar A, Powers RW, Larkin RW, Gilmour C, Bodnar LM, et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: Relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4895–903.
300. Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1368–74.
301. Gaiser R. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *Surv Anesthesiol.* 2005;49(1):14–5.
302. Stepan H, Galindo A, Hund M, Schlembach D, Sillman J, Surbek D, et al. Clinical utility of sFlt-1 and PIGF in screening, prediction, diagnosis and monitoring of pre-eclampsia and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2023;61(2):168–80.
303. Yang Y, Wu N. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:831297.
304. Östlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;113(1):12–6.
305. Hornová M, Šimják P, Anderlová K. Preeclampsia and diabetes mellitus. *Ces Gynekol.* 2023;88(6):467–71.
306. Anderson NH, McCowan LME, Fyfe EM, Chan EHY, Taylor RS, Stewart AW, et al. The impact of maternal body mass index on the phenotype of pre-eclampsia: a prospective cohort study. *BJOG.* 2012;119(5):589–95.
307. Cohen JM, Beddaoui M, Kramer MS, Platt RW, Basso O, Kahn SR. Maternal antioxidant levels in pregnancy and risk of preeclampsia and small for gestational age birth: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(8):e0135192.
308. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
309. Verlohren S, Melchiorre K, Khalil A, Thilaganathan B. Uterine artery Doppler, birth weight

- and timing of onset of pre-eclampsia: providing insights into the dual etiology of late-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):293–8.
310. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. La curva ROC. *Semergen.* 2023;49(1):101821.
311. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart.* 2012;98(9):683–90.
312. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart.* 2012;98(9):691–8.
313. Silva Fuente-Alba C, Molina Villagra M. Likelihood ratio (razón de verosimilitud): definición y aplicación en Radiología. *Rev Argent Radiol.* 2017;81(3):204–8.
314. Sanco-Insenser JJ, González-Castillo AM. Pruebas diagnósticas. ¿Cómo describir su validez? Elsevier. 2022;100(9):590–4.
315. Gómez González C, Pérez Castán JF. Curso de introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. *Semergen.* 2007;33(10):509–19.
316. Deeks JJ, Altman DG. Diagnostic tests 4: likelihood ratios. *BMJ.* 2004;329(7458):168–9.
317. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med.* 1975;293(5):257.
318. Aznar-Oroval E, Mancheño-Alvaro A, García-Lozano T, Sánchez-Yepes M. Razón de verosimilitud y nomograma de Fagan: 2 instrumentos básicos para un uso racional de las pruebas del laboratorio clínico. *Rev Calid Asist.* 2013;28(6):390–1.
319. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(6):501–7.
320. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *EBioMedicine.* 2022;75:103780.
321. Farina A, Cavoretto PI, Syngelaki A, Morano D, Adjahou S, Nicolaidis KH. The 36-week preeclampsia risk by the Fetal Medicine Foundation algorithm is associated with fetal compromise following induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;24:S0002-9378(24)01209-2.

Anexos

11. ANEXOS

11.1 Anexo I. Resolución favorable comité ético.



COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante
<http://www.dep19.san.gva.es>
Teléfono: 965-913-921
Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

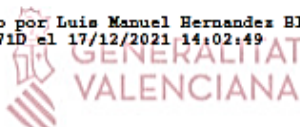
Ref. CEInt PI2021-158 - Ref. ISABIAL: 2021-0455

INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 24 de noviembre de 2021 (Acta 2021-11), y una vez estudiada la documentación presentada por la Dra. Ana María Palacios Marqués del Servicio de ginecología y obstetricia del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "Cribado de preeclampsia tardía: validación de dos modelos de cribado", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 17 de diciembre de 2021.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 17/12/2021 14:02:49



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General

11.2 Anexo II. Hoja de recogida de datos.

PACIENTE NÚMERO CODIFICADO:

FECHA:

- **VARIABLE PRINCIPAL**

DESARROLLO DE PREECLAMPSIA TARDÍA: SI/NO

- **VARIABLES CLÍNICAS**

- ✓ **CARACTERÍSTICAS MATERNAS**

Datos demográficos y epidemiológicos

Edad materna:

Etnia: caucásica/ afrocaribeña/ asiática/ marroquí

Altura (cm):

IMC:

Peso inicio de gestación (kg):

Hábitos tóxicos: tabaco/ alcohol y/o drogas

Paridad: Nulípara/ Multípara (N.º hijos:)

Historia familiar de preeclampsia:

Comorbilidades maternas

Diabetes pregestacional // Hipertensión crónica // Antecedentes de preeclampsia y/o CIR //

Síndrome antifosfolípido // LES // Enfermedad renal

- ✓ **DATOS CLÍNICOS DEL EMBARAZO**

Gestación tras técnica de reproducción asistida:

Ganancia ponderal durante el embarazo (kg):

Toma de aspirina (AAS):

Edad gestacional al parto (semanas y días):

Complicaciones obstétricas: diabetes gestacional, HTA gestacional, oligoamnios y/o colestasis

Ingreso materno en UCI/REA:

- ✓ **PARÁMETROS BIOFÍSICOS**

Tensión arterial (Semana 34-36+6)

TAS

TAD

Anexos

TAM

Arterias uterinas (Semana 34+0-36+6)

IP AUt derecha

IP AUt izquierda

IPMedio AUt

✓ **PARÁMETROS BIOQUÍMICOS**

sFlt-1 (pg/mL):

PIGF (pg/mL):

Ratio sFlt-1/ PIGF:

CREATININA (mg/dL):

PROTEINURIA:

✓ **RIESGOS DE PE**

Riesgo de PE precoz según el algoritmo Gaussiano: SÍ/NO

Riesgo de PE tardía según el algoritmo de Gaussiano: SÍ/NO

Riesgo de PE tardía según el algoritmo de la FMF: SÍ/NO

✓ **RESULTADOS PERINATALES**

Sexo del recién nacido:

Peso del recién nacido (g):

Percentil de peso del recién nacido:

Bajo peso al nacimiento:

Feto con crecimiento intrauterino restringido (CIR):

Ingreso del recién nacido en UCIN:

Óbito fetal:

11.3 Anexo III. Hoja de recogida de datos Obstetricia.



ESTUDIO PREECLAMPSIA 3º TRIMESTRE

DATOS DE LA PACIENTE

Paciente:

N.º sanitario SIP:

FUR:

Semanas de gestación:

TA= / mmHg

IPAUtDerecha=

IPAUtIzquierda=

Fecha

Firma

Nombre y Apellido

11.4 Anexo IV. Hoja de petición para la determinación de los factores angiogénicos.

GENERALITAT VALENCIANA CONSELLERIA DE SANITAT		Solicitud de pruebas de laboratorio	
LABORATORIOS CLINICOS - H.G.U. de Alicante			
Datos del paciente		Datos de la solicitud	
Paciente		Nº solicitud/localizador	
Nº sanitario SIP	/ /	Fecha y hora de solicitud de extracción	
Fecha nacimiento		Centro solicitante	HOSPITAL GRAL. UNIV. DE ALICANTE
Sexo	Mujer	Servicio	ANALISIS CLINICOS
Facultativo	JIMENEZ GARCIA CLARA	Habitación:	
Observaciones			
ESTUDIO PREECLAMPSIA 3ºTRIMESTRE			
Instrucciones al paciente			
Centro extracción		Fecha y hora de solicitud de extracción	
Muestras requeridas		Hora extracción	
SECO CON GELOSA 10 mL		SUERO	
Pruebas solicitadas			
Área HORMONAS			
sFlt-1			
PlGF			

11.5 Anexo V. Consentimiento informado.

Número Expediente:	
Título del proyecto:	Cribado de preeclampsia tardía: validación de dos modelos de cribado.
Investigador principal:	Ana María Palacios Marqués
Servicio:	Obstetricia y Ginecología
Centro:	HGU Dr. Balmis

Yo,

(nombre y apellidos)

- He leído la Hoja de Información al Paciente que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con

(nombre y apellidos del investigador)

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha:

Fecha:

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,

(nombre y apellidos)

revoco el consentimiento y no deseo participar / continuar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha:

Fecha:

11.6 Anexo VI. Hoja de información al paciente.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Número Expediente:	
Título del proyecto:	Cribado de preeclampsia tardía: validación de dos modelos de cribado.
Investigador principal:	Ana María Palacios Marqués
Servicio:	Obstetricia y Ginecología
Centro:	HGU Dr. Balmis

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para participar en un proyecto de investigación. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General. El proyecto se llevará a cabo de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y con los principios éticos internacionales aplicables a la investigación médica en humanos (Declaración de Helsinki y su última revisión).

Con el fin de que pueda decidir si desea participar en este proyecto, es importante que entienda por qué es necesaria esta investigación, lo que va a implicar su participación, cómo se va a utilizar su información y sus posibles beneficios, riesgos y molestias. En este documento podrá encontrar información detallada sobre el proyecto. Por favor, tómese el tiempo necesario para leer atentamente la información proporcionada a continuación y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Cuando haya comprendido el proyecto se le solicitará que firme el consentimiento informado si desea participar en él.

Si decide participar en este estudio debe saber que lo hace voluntariamente y que podrá, así mismo, abandonarlo en cualquier momento. En el caso en que decida suspender su participación, ello no va a suponer ningún tipo de penalización ni pérdida o perjuicio en sus derechos y cuidados médicos.

El proyecto se llevará a cabo en el Departamento de Salud de Alicante – Hospital General Universitario de Alicante.

¿POR QUÉ SE REALIZA ESTE PROYECTO?

La preeclampsia (PE) tardía es una enfermedad que se presenta en el último trimestre de gestación, a partir de las 34 semanas, que puede conllevar a graves complicaciones tanto para la madre como para el feto. Consiste en el aumento de la presión arterial asociado a la pérdida de proteínas en la orina. Se han desarrollado diferentes algoritmos o métodos que permiten la detección de la PE tardía. Para el cálculo del riesgo de PE, dichos algoritmos utilizan parámetros

de la historia clínica materna, parámetros bioquímicos, que son unas hormonas presentes en la sangre materna durante el embarazo y parámetros biofísicos, como son la tensión arterial y el flujo de sangre a través de las arterias uterinas. Sin embargo, dichos algoritmos no han sido validados en poblaciones de gestantes distintas a la que fueron desarrollados. En este estudio pretendemos comparar y validar dos modelos de predicción de PE tardía y ver si son útiles en nuestra población de gestantes. El cálculo del riesgo de PE tardía según estos dos modelos de cribado se realizará a posteriori, finalizada la gestación, lo que significa que ni usted ni el equipo médico que la atiende dispondrá de ningún resultado.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL PROYECTO?

Los objetivos del proyecto son evaluar los modelos de la Fetal Medicine Foundation y el Gaussiano que predicen el riesgo de presentar PE tardía y determinar cuál es la capacidad predictiva de cada uno de ellos. También se pretende desarrollar un algoritmo que resulte óptimo para las gestantes de nuestro Departamento.

¿CÓMO SE VA A REALIZAR EL ESTUDIO?

La participación en el estudio no implica ningún cambio en la asistencia al control habitual de la gestación. En la visita del primer trimestre con el obstetra se tomará la tensión arterial, se realizará la ecografía y se realizará una extracción de sangre para la determinación de algunos parámetros de laboratorio. En la visita del segundo trimestre, se tomará también la tensión arterial y se realizará la ecografía. Por último, en la visita del tercer trimestre, si usted decide participar en el estudio se realizarán unas mediciones mediante ecografía de las arterias uterinas, lo cual no supone ningún riesgo para usted ni para su bebé, tan solo el aumentar unos minutos el tiempo de exploración. Además, se realizará una extracción de sangre para la determinación en el laboratorio de los parámetros bioquímicos, con las molestias asociadas a cualquier extracción de sangre.

¿QUÉ BENEFICIOS PUEDO OBTENER POR PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Usted recibirá el mismo tratamiento y atención médica participe o no en el proyecto. En consecuencia, no obtendrá ningún beneficio directo con su participación. No obstante, la información que nos facilite, así como la que se obtenga de los análisis que se realicen, pueden ser de gran utilidad para mejorar el conocimiento que tenemos hoy día de la preeclampsia tardía y ello permitirá diseñar estrategias de prevención, manejo y tratamiento mejores que las que poseemos en la actualidad.

Por su participación en el estudio no obtendrá compensación económica.

¿QUÉ RIESGOS PUEDO SUFRIR POR PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

No asumirá ningún riesgo adicional si acepta participar en el estudio. Tan solo las molestias por la extracción analítica y el aumentar el tiempo de exploración ecográfica en unos cinco minutos.

¿QUÉ DATOS SE VAN A RECOGER?

Se recogerán datos maternos, datos de laboratorio y ecográficos, así como los datos referentes al parto y nacimiento.

¿CÓMO SE TRATARÁN MIS DATOS PERSONALES Y CÓMO SE PRESERVARÁ LA CONFIDENCIALIDAD?

La recogida, tratamiento y uso de los datos requeridos por este estudio se hará de acuerdo con lo estipulado en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y a lo estipulado en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD)

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias y los órganos de asesoramiento del Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El Investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

Usted puede ejercer los derechos de acceso (pedir información sobre la información suya que hay guardada en la base de datos), de oposición (negarse a dar los datos), de cancelación (solicitar que se destruyan los datos) y rectificación (si con el tiempo se modifica algún dato o se detecta algún error). Puede revocar el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales dirigiéndose al investigador.

Además de estos derechos, y de acuerdo con el RGPD, usted también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir, si fuera el caso, con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y solo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor,

únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos. Si el participante quiere saber más al respecto, puede contactar con Clara Jiménez.

¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR EN CASO DE DUDA?

Si usted precisa más información sobre el estudio puede contactar con Ana María Palacios Marqués, Teléfono: 699438496.

Si precisa más información sobre el tratamiento de sus muestras biológicas puede contactar con Clara Jiménez Teléfono: 651549941.