

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



**VALORACIÓN DE BIOMARCADORES EN EL PRIMER TRIMESTRE DE
EMBARAZO PAPP-A Y FBHCG EN RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE
TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN PACIENTES ATENDIDAS EN LA
CONSULTA EXTERNA DE LA CLÍNICA INFES EN EL 2012**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCION DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

AUTORA: DRA. MARIA FERNANDA PAZ Y MIÑO RUALES

DIRECTOR DE TESIS: DR. ANTONIO DOMINGUEZ

DIRECTORA METODOLÓGICA: DRA. PAMELA CABEZAS

QUITO, 2014

DEDICATORIA

Este trabajo está dedicado a mi hijo Sebastián que es lo más hermoso que me ha dado la vida, y a mis padres y que han sido de apoyo a lo largo de este camino.

Y a mis ángeles que están en el cielo Mateo y Mamaita.

María Fernanda

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Antonio Domínguez, Director de esta disertación, por su ayuda a lo largo del desarrollo de la tesis.

A la Doctora Pamela Cabezas, Directora Metodológica de esta investigación, por sus consejos, ayuda y enseñanza en este camino.

Al Dr. Hugo Capelo quien me brindo ayuda para el desarrollo de mi tesis en su clínica y por todas sus enseñanzas.

Al Dr. Julius por su ayuda y colaboración para realización de esta tesis.

A mis maestros por todas las enseñanzas y los grandes momentos que vivimos.

A mis compañeros por su compañía para compartir alegrías y tristezas, pero sobre todo por su amistad.

A todos los pacientes que fueron parte de este proceso de enseñanza.

A mi familia, mi hermano Francisco.

Marlene por su ayuda infinita.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
TITULO	I
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
TABLA DE CONTENIDOS	IV
INDICE DE GRAFICOS	V
INDICE DE TABLAS	VI
RESUMEN	VII
CAPÍTULO I	
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 JUSTIFICACION	2
1.2 ANTECEDENTES	3
CAPÍTULO II	6
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	6
2. ESTADIOS HIPERTENSIVOS	6
2.1 INTRODUCCION	6
2.2 DEFINICIONES	6
2.2.1 PREECLAMPSIA	6
2.2.1.1. CRITERIOS DE SEVERIDAD	7
2.2.2 HIPERTENSION PREEEXISTENTE CRONICA	7
2.2.3 PREECLAMPSIA SUPERPUESTA A LA HIPERTENSION CRONICA PREEEXISTENTE	7
2.2.4 HIPERTENSION GESTACIONAL	8
2.3 EPIDEMIOLOGIA	9
2.4 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO	10
2.4.1 FACTORES PLACENTARIOS	10
2.4.1.1 REMODELACION DE LAS ARTERIAL ESPIRALES	11
2.4.1.2 DIFERENCIACION DEFECTUOSA DEL TROFOBLASTO	12

2.4.1.3	HIPOPERFUSION, HIPOXIA, ISQUEMIA	13
2.4.1.4	FACTORES ANGIOGENICOS	13
2.4.1.5	INMUNOLOGIA	15
2.4.1.6	SENSIBILIDAD INCREMENTADA A LA ANGIOTENSINA II	15
2.4.2	FACTORES MATERNOS	15
2.4.2.1	ANTECEDENTES	16
2.5	FISIOPATOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PREECLAMPSIA	18
2.5.1	SISTEMA CARDIOPULMONAR	20
2.5.1.1	HIPERTENSION	20
2.5.1.2	FUNCION CARDIACA	20
2.5.1.3	EDEMA PULMONAR	21
2.5.2	SISTEMA RENAL	21
2.5.2.1	PROTEINURIA	21
2.5.2.2	FUNCION RENAL	21
2.5.2.3	HISTOLOGÍA RENAL	21
2.6	DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA PREECLAMPSIA	22
2.7	PREDICCION DE PREECLAMPSIA BASADA EN FACTORES DE RIESGO	22
2.8	MARCADORES BIOQUIMICOS	22
2.8.1	PROTEINA PLASMATICA ASOCIADA AL EMBARAZO	23
2.8.2	GONADOTROPINA CORIONICA HUMANA	24
2.9	MARCADORES ECOGRAFICOS	26
2.10	PREVENCION DE PREECLAMPSIA	26
CAPÍTULO III (MATERIALES Y MÉTODOS)		27
3.1	PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA	27
3.2	OBJETIVOS	27
3.2.1.	GENERALES	27
3.2.2	ESPECIFICOS	27
3.3	HIPOTESIS	28

3.4	OPERACIONALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	28
3.4.1	Categorización y descripción de variables	28
3.5	PROCEDIMIENTO MARCO METODOLÓGICO	32
3.5.1	Metodología	32
3.5.2	Técnicas	32
3.5.3	Validación de los Instrumentos	32
3.5.4	Análisis de datos y presentación de resultados	32
3.5.5	Universo	33
3.5.6	Criterios inclusión	33
3.5.7	Criterios exclusión	33
	CAPÍTULO IV	34
	RESULTADOS	
	CAPÍTULO V	58
	DISCUSIÓN	
	CAPÍTULO VI	67
	CONCLUSIONES	
	CAPÍTULO VII	68
	RECOMENDACIONES	
	CAPÍTULO VIII	69
	BIBLIOGRAFÍA	
	CAPÍTULO IX	81
	ANEXOS	

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico Nro. 1

Factores placentarios asociados al desarrollo de preeclampsia 11

Gráfico Nro. 2

A. Remodelación normal de arterias espiraladas 12

B. Alteración en la remodelación de las arteriales espiraladas en
pacientes con preeclampsia 12

Gráfico Nro. 3

Alteración de factores angiogénicos en la preeclampsia 14

Gráfico Nro. 4

Distribución en porcentaje de trastornos hipertensivos que acudieron a
realizarse el tamizaje del primer trimestre desde enero hasta diciembre del
2012 en la clínica INFES 35

Gráfico Nro. 5

Distribución de tipo de parto en las pacientes del estudio 36

Gráfico Nro. 6

Distribución en porcentaje de edad de terminación de embarazo en pacientes
que acudieron a realizarse el screening del primer trimestre desde enero
hasta diciembre del 2012 en la clínica INFES 37

INDICE DE TABLAS

Tabla Nro. 1

Factores de riesgo para Preeclampsia	18
--------------------------------------	----

Tabla Nro. 2

Signos y síntomas de preeclampsia severa	19
--	----

Tabla Nro. 3

Hallazgos de laboratorio en preeclampsia severa	19
---	----

Tabla Nro. 4

Categorización y descripción de variables	28
---	----

Tabla Nro. 5

Características descriptivas de los marcadores bioquímicos en pacientes que acudieron a realizarse el screening del primer trimestre	37
--	----

Tabla Nro.6

Marcadores bioquímicos de riesgo del primer trimestre de embarazo y desarrollo de preeclampsia	39
--	----

Tabla Nro. 7

Análisis univariado para la variable dependiente preeclampsia con las variables clínicas categóricas	40
--	----

Tabla Nro. 8

Análisis univariado y medias de las variables clínicas numéricas con la variable dependiente preeclampsia	42
---	----

Tabla Nro. 9

Características descriptivas entre los marcadores bioquímicos y pacientes que desarrollaron hipertensión gestacional	43
--	----

Tabla Nro. 10

Marcadores bioquímicos de riesgo del primer trimestre de embarazo y desarrollo de hipertensión gestacional	44
--	----

Tabla Nro. 11

Análisis univariado de las variables clínicas con la variable dependiente hipertensión gestacional 45

Tabla Nro. 12

Análisis univariado y medias de las variables clínicas numéricas con la variable dependiente hipertensión gestacional 47

Tabla Nro.13

Marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo y pacientes que desarrollaron restricción de crecimiento intrauterino 48

Tabla Nro.14

Marcadores bioquímicos del primer trimestre de embarazo y pacientes que desarrollaron HELLP 48

Tabla Nro. 15

Marcadores bioquímicos de riesgo del primer trimestre de embarazo y desarrollo de desarrollo de otras complicaciones 49

Tabla Nro.: 16

Análisis univariado de variables clínicas categóricas con variable dependiente otras complicaciones 50

Tabla Nro.17

Análisis univariado y medias de las variables clínicas numéricas con la variable dependiente otras complicaciones 52

Tabla Nro. 18

Marcadores bioquímicos del primer trimestre y desarrollo de todas las complicaciones 53

Tabla Nro. 19

Marcador bioquímico de riesgo PAPP-A con la variable dependiente todas las complicaciones 53

Tabla Nro. 20

Marcador bioquímico de riesgo BHCG con la variable dependiente todas las complicaciones 54

Tabla Nro. 21

Análisis univariado de las variables clínicas con la variable dependiente todas las complicaciones 55

Tabla Nro. 22

Análisis univariado y medias de todas las complicaciones en relación a las variables clínicas numéricas 56

RESUMEN

OBJETIVO

Definir la relación entre los niveles disminuidos de la PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo) y f-HCG (porción libre de la hormona coriónica humana) en el primer trimestre de embarazo entre la semana 11 y 13.6 de gestación con el desarrollo de trastornos hipertensivos en pacientes que acudieron a la consulta externa de la Clínica INFES desde el período de enero 2012 hasta diciembre 2012.

METODOLOGIA

Se realizó un estudio descriptivo transversal.

Para la muestra se tomó a todas las mujeres que acudieron a realizarse el tamizaje del primer trimestre en la semana 11 a 13.6 semanas de gestación en la clínica INFES en el 2012 y terminaron su embarazo en dicha institución, mediante los datos recolectados por la historia clínica.

Se procedió a obtener los datos de la PAPP-A y fB-HCG y se correlaciono con las características clínicas de cada paciente con el desarrollo de trastornos hipertensivos y otras complicaciones.

El análisis estadístico se realizó en el programa de SPSS 22, se describió las variables en tablas de frecuencias y se reportó la prevalencia de trastornos hipertensivos en relación con la disminución de los marcadores del primer trimestre y la relación con otras variables.

RESULTADOS

El estudio estadístico se realizó sobre una población de 219 pacientes de estas 19 (8,7 %) desarrollaron HTG, de estos cuatro casos desarrollo posteriormente preeclampsia y una también HELLP. Además 15 pacientes (6,8%) desarrollaron PE y 2 de estas también desarrollaron HELLP.

Al analizar los marcadores bioquímicos PAPP-A y BHCG de riesgo (menor 0,4 MoM) no se observó significación estadística para ningún trastorno, pero encontramos un mayor riesgo para desarrollo preeclampsia con PAPP-A de riesgo OR: 2,58 (IC: 0,66-10,01) p=0,156, e hipertensión gestacional OR: 2,87 (IC: 0,85-9,62) p:0,076.

Se encontró un mayor riesgo para presentar otras complicaciones y todas las complicaciones con BHCG menor de 0,4 MoM, OR: 1,48 y OR: 1,36 respectivamente, y para PAPP-A de riesgo y todas las complicaciones OR: 1,91.

CONCLUSIONES:

No se encontró significación estadística respecto a la disminución de biomarcadores PAPP-A y BHCG y el desarrollo de trastornos hipertensivos aunque los valores de estos fueron menores en patología hipertensiva y se observó un mayor riesgo para el desarrollo de estos con niveles menores de 0,4 MoM

Palabras clave: preeclampsia, hipertensión gestacional, PAPP-A, BHCG.

ABSTRACT

OBJECTIVE

Define the relationship between decreased levels of PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein) and f-HCG (free portion of human chorionic hormone) in the first trimester of pregnancy between 11 to 13.6 weeks of gestation with the development of hypertensive disorders in pregnant outpatient in Clinic INFES in the period from January 2012 to December 2012.

METHODS

A cross-sectional descriptive study.

For the sample of all women attending the first trimester screening performed at week 11 to 13.6 weeks of gestation in Clinic INFES in 2012 and ended her pregnancy at the institution, data collected was taken by the patient medical record.

The data from the PAPP-A and f-hCG were correlated with the clinical data and the development of hypertensive disorders and other complications.

Statistical analysis was performed in SPSS 22 software, and variables are described in frequency tables and prevalence of hypertensive disorders in relationship to the decrease in the markers of the first trimester and the relationship with other variables are reported.

RESULTS

Statistical analysis was performed on a population of 219 patients of these 19 (8.7%) developed HTG, of these, four cases subsequently presented preeclampsia and HELLP syndrome. Another 15 patients (6.8%) developed PE, and two of these also developed HELLP Syndrome.

When analyzing biochemical markers PAPP-A and BHCG risk (low 0.4 MoM) no statistical significance for any disorder was observed, but we found an increased risk for developing preeclampsia with PAPP-A OR risk: 2, 58 (CI: 0.66 to 10.01), $p = 0.156$, and gestational hypertension OR: 2.87 (CI: 0.85 to 9.62) $p: 0.076$. Increased risk was found for other complications and all the complications BHCG less than 0.4 MoM, OR 1.48 and OR 1.36, respectively, and PAPP-A risk and any complications OR: 1.91.

CONCLUSIONS:

No statistical significance was found regarding biochemical markers decreased PAPP-A and BHCG and developing hypertensive disorders although these values were lower in hypertensive disease.

Keywords: preeclampsia, gestational hypertension, PAPP-A, BHCG.

CAPITULO 1: INTRODUCCION

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) son un conjunto de patologías que acontecen durante el embarazo cuyo común denominador es la hipertensión [1].

Los trastornos hipertensivos del embarazo son causa de muerte materna y de mortalidad Perinatal (2) siendo la preeclampsia (PE), la principal causa de resultados adversos del embarazo en todo el mundo.

Además se ha observado que existe evidencia que indica que las mujeres afectadas por la PE tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular posteriormente en la vida (3) (4) (5) (6).

La fisiopatología de estos trastornos es compleja, se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos asociados al desarrollo de la enfermedad, sin embargo se cree que es una alteración de tipo multisistémico, lo que hace difícil el diagnóstico para identificar a las pacientes con alto riesgo y poder realizar intervenciones de prevención para mejora de resultados perinatales y maternos.

Se ha estudiado el uso de la aspirina en varias patologías y en un metanálisis realizado por Bujold E. y colaboradores en el 2009 se observó que el uso de aspirina a bajas dosis antes de la semana 16 de gestación podría prevenir hasta el 50% de PE severa y restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).

Se han llevado a cabo varios estudios para tratar de encontrar marcadores tanto bioquímicos como biofísicos que ayuden a la predicción de pacientes en riesgo, sin embargo hasta ahora no hay ninguno que haya probado suficiente especificidad para recomendar o justificar su aplicación clínica.

1.1 JUSTIFICACION

Los trastornos hipertensivos constituyen una de las principales causas de morbi-mortalidad materno-fetal en el país y el mundo. Determinar marcadores precoces nos ayudarían a realizar un método de cribado que nos permita detectar pacientes de riesgo para un adecuado seguimiento y manejo de las mismas.

En el 2006, en Ecuador, la eclampsia, una de las complicaciones de la preeclampsia figuró como primera causa de muerte materna, con un 21,5 % (29 muertes) del total de estas defunciones, así lo registra el Componente Obstétrico Norma Materno Neonatal. Quito – 2008 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (MSP, 2008)

En nuestro medio y según datos reportados por diagnóstico situacional 2005 en el Hospital Gineco- Obstétrico Isidro Ayora, de la ciudad de Quito se reporta como segunda causa de morbilidad con un 25% de las pacientes hospitalizadas en ese año, cifra que como vemos es similar a la reportada por la Organización Mundial de la Salud.

Por todas estas circunstancias y dada la importancia de los trastornos hipertensivos en la práctica clínica hay que seguir investigando métodos que nos ayuden al diagnóstico temprano de pacientes de riesgo para prevención y tratamiento.

1.2 ANTECEDENTES

Los estados hipertensivos del embarazo (EHE) están representados por un conjunto de trastornos que acontecen durante la gestación, cuyo síntoma común es la hipertensión [1]. Son uno de los grandes desafíos de la Obstetricia y una de las causas más frecuentes de consulta en las unidades de alto riesgo.

Los estados hipertensivos en el embarazo (EHE) siguen ocupando un lugar muy importante en la patología de la gestación, siendo por ello unos de los principales factores de mortalidad y morbilidad tanto materna como fetal [2].

1.2.1. • Para la madre: se encuentran entre las cuatro primeras causas de muerte de origen obstétrico y, aunque la morbilidad es generalmente transitoria en forma de hemorragia cerebral, fracaso renal, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón, etc., existe la posibilidad de secuelas permanentes (neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales) [1].

1.2.2 • Para el feto y el recién nacido: es una de las causas más frecuentes de parto prematuro, retardo del crecimiento intrauterino, hemorragia cerebral y muerte fetal [1].

La mejora de los cuidados perinatales y el incremento de los niveles de salud de la población han permitido reducir considerablemente la incidencia de complicaciones severas asociadas a estos trastornos que, en general, varían en función de los diferentes tipos de EHE [7].

La evolución clínica de los EHE en general es lenta, aunque las formas graves pueden presentarse de forma súbita. Debido a que la sintomatología inicial puede pasar desapercibida para la paciente y solamente ser evidente en fase avanzada. Parece determinante desde el punto de vista clínico, detectarla precozmente mediante un adecuado control gestacional si se quieren evitar algunas de las graves complicaciones perinatales que origina [8]. La preeclampsia (PE), ya sea sola o superpuesta sobre la hipertensión crónica preexistente, presenta el mayor riesgo [9].

Existen determinados marcadores bioquímicos, muchos de ellos en estudio, que podrían servir como marcadores precoces, presentes en el suero materno antes de que estén presentes los síntomas [3,4]. Entre estos marcadores se encuentran: la inhibina y activina A [5,6], calcio urinario, la homocisteína, la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), la porción libre de la hormona corionica humana (b-hCG), la PCR, el BNP, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico y últimamente factores angiogénicos.

En varios estudios recientes se ha demostrado la asociación entre los niveles bajos de la PAPP-A en el suero materno de la gestante en el primer trimestre y el posterior desarrollo de complicaciones a lo largo del embarazo, incluyendo la preeclampsia, desprendimiento de placenta o de restricción de crecimiento uterino [10, 11, 12, 13].

Nicolaidis et al. En el año 2000 realizó un estudio con 5.297 gestantes a las que se les ofreció el test de cribado del primer trimestre, basado en la combinación de la medición del pliegue nucal y los valores de β -HCG y PAPP-A en suero materno, para valorar el riesgo individual de cada paciente [14]. El estudio demostró que los valores de PAPP-A en suero materno, a las 10-14 semanas de gestación, son menores en gestaciones que acaban en aborto o que van a desarrollar hipertensión gestacional o restricción del crecimiento intrauterino, y en aquellas pacientes en las que existía diagnóstico de diabetes mellitus o desarrollaron posteriormente diabetes gestacional.

En el año 2002 el grupo de trabajo de Gordon Smith, de la Universidad de Cambridge, realizó un estudio multicéntrico con 8.839 pacientes, para evaluar la posible asociación entre el riesgo de desarrollar eventos adversos perinatales y su relación con la concentración en suero materno de la PAPP-A en el primer trimestre de embarazo [15].

Mediante un estudio de cohortes prospectivo observaron como, las mujeres que presentaban valores de PAPP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8-14 de gestación, tenían un riesgo elevado de RCIU, parto pretérmino, preeclampsia (OR= 2,9; IC 95%, 1,6-5,5) y fetos muertos [15].

Spencer y colaboradores publicaron en el año 2008, un estudio casos-contróles que comparo los niveles de la PAPP-A en el primer trimestre (11-13 semanas de gestación)

entre 47.770 gestantes sanas y 224 gestantes que desarrollaron preeclampsia, obteniendo niveles significativamente más bajos en PAPP-A en las pacientes preeclámpicas [16].

Pilalis et al, realizaron un estudio prospectivo con 878 gestantes a las que siguieron su evolución durante todo el embarazo. A todas se les determinó los niveles de PAPP-A y el índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas mediante estudio Doppler, en el primer trimestre del embarazo (11-14 semanas). El IP de la arteria uterina ≥ 95 percentil y la PAPP-A ≤ 10 percentil predijeron el 23 % de los casos de preeclampsia y el 43% de los casos de abrupto placentae [17].

En el estudio de Spencer y colaboradores evaluaron las medidas de la PAPP-A y la proteína placentaria 13 (PP-13) en el primer trimestre y el IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre de gestación en pacientes sanas y pacientes con preeclampsia. Se encontró un mayor valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la asociación de los valores de la PP-13 junto con el Doppler [18].

Ranjit y colaboradores en el 2012 publicaron que la detección de PE por solo factores maternos alcanzó una tasa de falsos positivos fijo del 5%, la estimación de las tasas de detección para PE temprana fue de 33,0% , el 27,8% para la PE intermedia y el 24,5% para PE tardía. La respectiva tasas de detección en el cribado por una combinación de factores maternos, marcadores biofísicos y bioquímicos fueron 91.0, 79.4 y 60.9% respectivamente [19].

En el estudio realizado por Sylwia en el 2013 indicó que la presión arterial media materna (PAMM), la PAPP-A, desintegrina y metaloproteasa 12 (ADAM12) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) en el primer trimestre combinado con las características maternas y PAMM son marcadores prometedores en la evaluación del riesgo de PE, especialmente para PE temprana complicada con pequeño para edad gestacional (PEG) [20].

CAPITULO II: REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

2. ESTADIOS HIPERTENSIVOS

2.1 INTRODUCCION

Como se citó anteriormente los EHE son una de las principales causas de morbilidad materna [1] especialmente en países en vía de desarrollo por lo que es importante encontrar métodos que nos permitan una detección temprana de pacientes que se encuentran en riesgo para un adecuado control y manejo.

Según un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2011) en América Latina y el Caribe, los trastornos hipertensivos maternos fueron los responsables de la mayoría de las muertes (25,7%), constituyéndose los trastornos de hemorragia y la hipertensión como los principales contribuyentes a la mortalidad materna en los países en desarrollo.

2.2 DEFINICIONES

Hay cuatro principales trastornos hipertensivos relacionados con el embarazo [21, 22]:

2.2.1 • La preeclampsia - La preeclampsia se refiere a la nueva aparición de hipertensión y proteinuria o disfunción de órganos diana tras 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

En 2013, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha eliminado proteinuria como criterio esencial para el diagnóstico de la preeclampsia [22].

La eclampsia se refiere al desarrollo de la crisis de gran mal en una mujer con preeclampsia, en ausencia de otros trastornos neurológicos que podrían explicar la convulsión.

El síndrome HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, plaquetas bajas) probablemente representa una forma grave de la preeclampsia, pero esta relación sigue siendo controvertida; HELLP puede ser un trastorno independiente.

2.2.1.1 Criterios de Severidad

- Presión sistólica ≥ 160 mmHg o presión diastólica ≥ 110 mmHg medida en dos ocasiones por lo menos con 4 horas de diferencia , mientras la paciente está en reposo en cama.
 - Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 100,000 / microlitro).
 - Alteración de la función hepática, enzimas hepáticas elevadas por encima del doble de lo valores normales en sangre (2N).
 - Dolor intenso y persistente en el cuadrante superior derecho o dolor epigástrico que no responde a la medicación y no se explica por otros diagnósticos, o ambos.
 - Progresiva insuficiencia renal (concentración de creatinina sérica mayor de 1,1 mg / dL o una duplicación de la concentración de creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
 - Edema Pulmonar.
 - Nueva aparición trastornos cerebrales o visuales , tales como :
 - Fotopsia , escotomas , ceguera cortical, vasoespasma retiniano
 - Dolor de cabeza severo (es decir, incapacitante, " el peor dolor de cabeza que he tenido ") o dolor de cabeza que persiste y progresa a pesar del tratamiento analgésico.
 - Estado mental alterado.
- ❖ La ACOG en 2013 retiró de los criterios de severidad a la proteinuria masiva que se consideraba mayor de 5gr en 24 horas y la restricción de crecimiento intrauterino.

2.2.2 • Hipertensión preexistente crónica - Hipertensión crónica preexistente se define como presión sistólica ≥ 140 mmHg y / o diastólica ≥ 90 mmHg que antecede el embarazo o se presenta antes de la semana 20 del embarazo (por lo menos en dos ocasiones) o persiste por más de 12 semanas después del parto. Puede ser (hipertensión primaria, antes llamada " hipertensión esencial ") primaria o secundaria a una variedad de trastornos médicos.

2.2.3 • Preeclampsia superpuesta a la hipertensión crónica preexistente. - preeclampsia superpuesta se define por la nueva aparición de proteinuria o disfunción de órganos diana

tras 20 semanas de gestación en una mujer con hipertensión preexistente crónica. Para las mujeres con hipertensión preexistente crónica que tienen proteinuria antes o al comienzo del embarazo, la preeclampsia superpuesta se define por el empeoramiento o la hipertensión resistente (especialmente aguda) en la última mitad del embarazo o el desarrollo de los signos o síntomas graves con espectro de la enfermedad.

2.2.4 • Hipertensión gestacional. - Durante el embarazo, la hipertensión gestacional se refiere a la hipertensión sin proteinuria u otros signos o síntomas de la preeclampsia que se desarrolla después de 20 semanas de gestación. Se debe resolver en 12 semanas después del parto. Si la hipertensión persiste durante más de 12 semanas después del parto, el diagnóstico se hace a una hipertensión preexistente crónica que estaba enmascarada por la disminución fisiológica de la presión arterial que se produce en el embarazo temprano. Si la hipertensión se resuelve después del parto, el diagnóstico es una hipertensión transitoria del embarazo.

La preeclampsia se desarrolla en el 15 a 25 por ciento de mujeres inicialmente diagnosticados con hipertensión gestacional [23, 24].

Los resultados del embarazo en pacientes con hipertensión gestacional no severa son en general favorables [25, 26, 27, 28] ; mientras que los embarazos asociados con la hipertensión gestacional grave tienen un mayor riesgo de morbilidad materna y perinatal , similar a las tasas reportadas para las mujeres con preeclampsia severa [25, 29, 27, 28, 30]. De estas, la preeclampsia o superpuesta a la hipertensión crónica conllevan mayor importancia ya que es la que está relacionada con la mayor morbi-mortalidad tanto materna como infantil [9].

El colegio americano de Ginecología y Obstetricia define como [22]:

Proteinuria - La proteinuria en la preeclampsia se define como $\geq 0,3$ gramos de proteína en una muestra de orina de 24 horas o persistente 1 + (30 mg / dL) en la tira reactiva o una proteína al azar: creatinina $> 0,3$ mg / dl / mg / dl (30 mg / mmol).

Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas un mínimo de 4 horas.

Preeclampsia de inicio temprano: antes de 34 semanas de gestación.

Preeclampsia de inicio tardío: después de 34 semanas de gestación.

2.3 EPIDEMIOLOGIA

La preeclampsia (PE) afecta aproximadamente al 2 al 8 % [31] de las mujeres embarazadas de todo el mundo y es una de las principales causas de la mortalidad materna y la morbilidad y mortalidad perinatal [32], en particular cuando el embarazo termina antes de las 34 semanas de gestación [33 – 34].

- Para la madre: se encuentran entre las cuatro primeras causas de muerte de origen obstétrico y, aunque la morbilidad es generalmente transitoria en forma de hemorragia cerebral, fracaso renal, coagulación intravascular diseminada, edema agudo de pulmón, etc., existe la posibilidad de secuelas permanentes (neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales) [1].
- Para el feto y el recién nacido: es una de las causas más frecuentes de parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia cerebral y muerte fetal [1].

La enfermedad de aparición tardía (≥ 34 semanas) es más frecuente que la enfermedad de aparición temprana (< 34 semanas), demostrado en un estudio basado en la población: 2,72 frente a 0,38 por ciento, respectivamente [35].

Hay aproximadamente una muerte materna por preeclampsia -eclampsia por cada 100.000 nacidos vivos, con una tasa de letalidad de 6,4 muertes por cada 10.000 casos [36, 37].

En los países en vías de desarrollo entre 1993 y 2005, la preeclampsia fue la causa más común de muerte materna, con 3,5 muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos.

La morbilidad y la mortalidad también aumentan para el feto / recién nacido a causa del mayor riesgo de restricción del crecimiento y parto prematuro fetal en embarazos afectados.

Hipertensión gestacional es una de las diversas causas de la hipertensión en mujeres embarazadas. Se presenta en aproximadamente el 6 por ciento de los embarazos [38].

De acuerdo con las cifras publicadas en nuestro país por organismos gubernamentales, la enfermedad hipertensiva, junto a las hemorragias y a las infecciones, constituyen las principales causas de morbi-mortalidad materna (Ministerio de Salud, 2010).

En el 2006, en Ecuador, la eclampsia, una de las complicaciones de la preeclampsia figuró como primera causa de muerte materna, con un 21,5 % (29 muertes) del total de estas defunciones, así lo registra el Componente Obstétrico Norma Materno Neonatal. Quito – 2008 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador. (MSP, 2008).

2.4 ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la preeclampsia aun sigue siendo un enigma, sin embargo varias hipótesis nos llevan a la conclusión de que la preeclampsia no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial.

Estos factores etiológicos se podría dividir en dos grupos principales: factores placentarios y factores maternos/fetales.

2.4.1 Factores placentarios

El papel de la placenta en relación con la preeclampsia está asociado a estos conocimientos:

- El tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, pero el feto no [39-40].
- La preeclampsia siempre se cura después de la salida de la placenta.

Dos mecanismos que se encuentran alterados en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo y RCIU son defectos en la remodelación de las arterias espirales y alteración en la invasión del trofoblasto [41, 42].

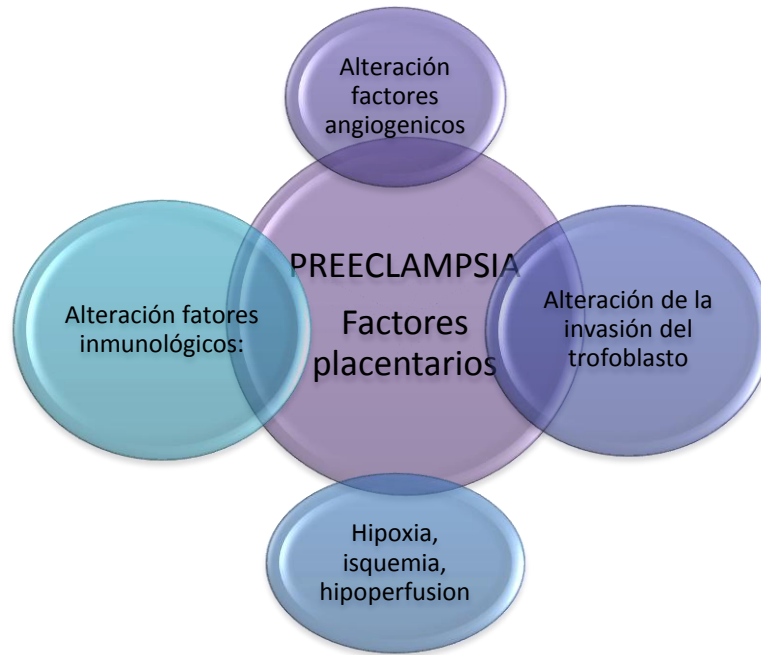


Gráfico 1: Factores placentarios asociados al desarrollo de preeclampsia.

Realizado: María Fernanda Paz y Miño.

2.4.1.1 Remodelación de arterias espirales

Normalmente las células de citotrofoblasto se desarrollan y migran por la decidua y el miometrio para invadir el endotelio y la túnica media muscular de las arteriales espirales para cambiar de pequeñas arteriolas a vasos de gran capacitancia y baja resistencia, facilitando el flujo a la placenta [43, 44]. Esto se produce a finales del primer trimestre y se completa más o menos a las 18 a 20 semanas.

En la preeclampsia las células del citotrofoblasto se infiltran en la porción decidual de las arterias espirales pero existe un fallo en la penetración en el miometrio por lo que no hay un buen desarrollo en grandes canales vasculares y se quedan estrechos y como resultado se produce hipoperfusión que lleva a resultados adversos como muerte fetal, infarto placentario, abrupto placentae, parto prematuro, preeclampsia y ruptura de membranas [45].

Se desconoce por qué la secuencia normal de los procedimientos en el desarrollo de la circulación uteroplacentario no se produce en algunos embarazos. Diferentes factores tanto

vasculares, ambientales, como inmunológicos y genéticos parecen que juegan un papel importante [46].

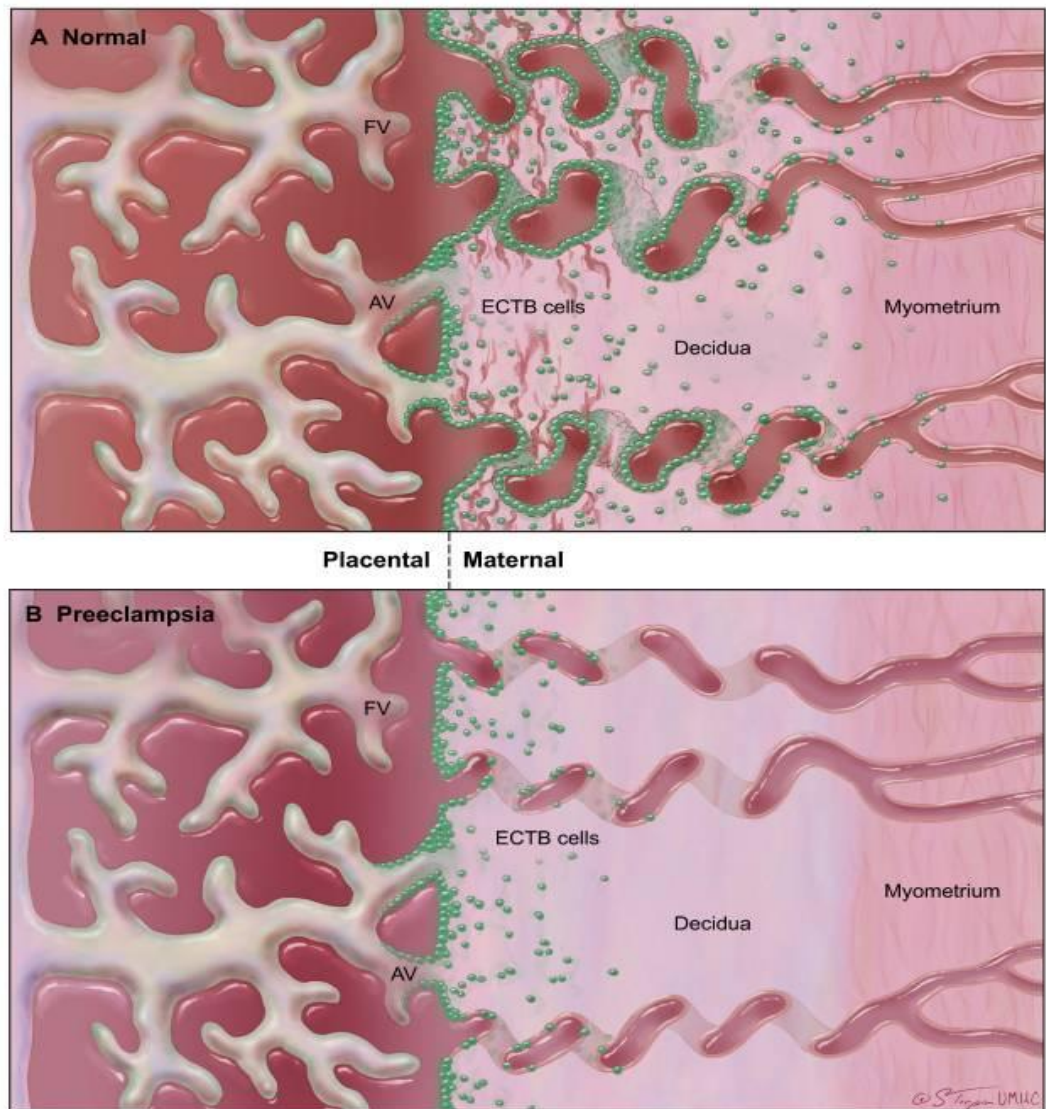


Grafico 2:

A. Remodelación normal de arterias espiraladas.

B. Alteración en la remodelación de las arterias espiraladas en pacientes con PE.

Fuente: The Curators of the University of Missouri (2011), a public corporation.

2.4.1.2 Diferenciación defectuosa del trofoblasto

Otro posible mecanismo de mala invasión del trofoblasto a las arterias espiraladas es una alteración en la diferenciación de este [47]. Esta alteración de la diferenciación del trofoblasto está relacionada con trastornos en la expresión de moléculas como citoquinas,

moléculas de adhesión, de la matriz extracelular, metaloproteínas y el complejo mayor de histocompatibilidad HLA-G [48,49].

En la diferenciación normal el trofoblasto altera la expresión de moléculas de adhesión de células epiteliales a de células endoteliales proceso conocido como pseudo -vasculogénesis [43]. En mujeres con preeclampsia no existe una adecuada expresión de moléculas de adherencia, por lo que se produce una isquemia como resultado de una mala placentación que conducen a la liberación de factores solubles que causan disfunción endotelial sistémica.

2.4.1.3 Hipoperfusión, hipoxia, isquemia

La hipoperfusión es una causa y consecuencia de la mala placentación y acompañado de la hipoxia e isquemia todos estos son componentes críticos en la patogénesis de los síntomas signos de la preeclampsia, ya que la placenta isquémica elabora una variedad de factores en el torrente sanguíneo materno que alteran la función celular endotelial materna.

La hipoperfusión es resultado de un desarrollo anormal de la placenta y está se vuelve más marcada a medida que el embarazo progresa ya que las arterias uterinas son incapaces de producir un aumento del flujo sanguíneo conforme aumenta la edad gestacional [27,28].

Otros cambios placentarios tardías compatibles con isquemia incluyen aterosclerosis (células cargadas de lípidos en la pared de la arteriola), necrosis fibrinoide, trombosis, el estrechamiento de las arteriolas e infarto placentario [27, 29, 30, 31,32] Estas lesiones no se encuentran de manera uniforme en pacientes con preeclampsia, se cree que hay una correlación entre la gravedad de la enfermedad y la extensión de las lesiones [33,34].

La hipoperfusión, hipoxia, isquemia son un componente crítico en la patogénesis de la preeclampsia ya que la placenta isquémica elabora una variedad de factores en el torrente sanguíneo materno que alteran la función celular endotelial materna y se producen los signos y síntomas de preeclampsia [35, 36,37].

2.4.1.4 Factores angiogénicos

Se ha observado una fuerte evidencia de que los cambios en los niveles de los reguladores de la angiogénesis en circulación también son causantes de los síntomas clínicamente significativos de la preeclampsia [50]. Los miembros de la familia del factor de

crecimiento vascular endotelial, VEGF-A, VEGF -B y factor de crecimiento placentario (PIGF), actúan a través de una familia de receptores de membrana para regular la angiogénesis. La unión de VEGF - A VEGFR2 , o PIGF a VEGFR1 [también conocida como de tirosina quinasa - 1 (FLT - 1)] promueve la angiogénesis , mientras que la forma soluble de FLT - 1 (sFlt- 1) inhibe la angiogénesis [50] . Los estudios clínicos han demostrado un aumento en los niveles de sFlt - 1 en circulación, y un aumento significativo en la relación de sFlt - 1 a PIGF, en preeclampsia de aparición temprana y de aparición tardía. Del mismo modo, el aumento de expresión de la placenta y las concentraciones de la endoglina soluble circulante (sEng), un inhibidor de la formación de capilares, están asociados con la preeclampsia y se correlacionan positivamente con la severidad de la enfermedad [51].

Kleinrouweler y colaboradores en el 2012 en una revisión sistemática en que se combinaron los resultados de 34 estudios en que se midieron PIGF, VEGF, sFlt-1, sEng (endoglina soluble) solos o en combinación en el suero de embarazadas antes de la aparición clínica de la preeclampsia, y antes de las 30 semanas de gestación se demostraron que las concentraciones de PIGF y VEGF fueron menores en las mujeres que desarrollaron preeclampsia mientras que las concentraciones de sFlt-1 y sEng fue mayor en estas mujeres; Las OR fueron: PIGF 9,0 (IC 95% 5,6 a 14,5),sFlt-1 6,6 (IC 95% 3,1;13,7), sEng 4,2 (IC 95% 2.4;7.2), a las cuales corresponden sensibilidades de 32%, 26% y 18% respectivamente, con un 5% de falsos positivos (131).

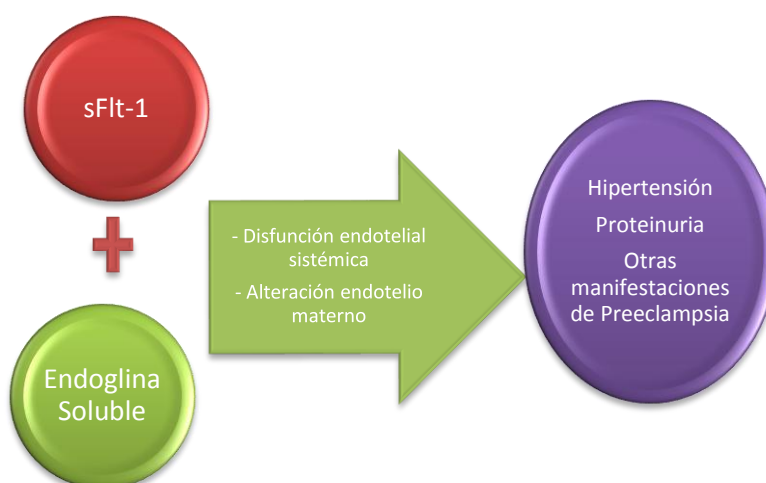


Grafico 3: Alteración de factores angiogénicos en la preeclampsia

Realizado: María Fernanda Paz y Miño Ruales.

2.4.1.5 Inmunología

La unidad fetoplacentaria tiene desde un punto de vista inmunológico las características de un aloinjerto, que cuando se producen mecanismos de inmunotolerancia entre el tejido materno y el trofoblasto, se comienza una serie de reacciones.

En la preeclampsia se han demostrado diferentes alteraciones inmunológicas. Se han descrito una disminución de los niveles circulantes de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), el déficit absoluto o relativo de anticuerpos bloqueantes, y la participación tanto de la inmunidad humoral como de la inmunidad celular. Se ha identificado el gen de histocompatibilidad denominado HLA-G, que se expresa en el citotrofoblasto y que participa en la protección inmunológica, y que está alterado en la preeclampsia. Otros estudios sugieren la participación de citoquinas, como la IL-6 o el factor de necrosis tumoral (TNF), de las moléculas de adhesión y de productos secretados como la elastasa [2].

2.4.1.6 Sensibilidad incrementada a la angiotensina II

Una mayor sensibilidad a la angiotensina II ha sido descrita en la preeclampsia [52], y puede estar relacionado con el aumento de la bradicinina (B2). La regulación por incremento conduce a la heterodimerización de los receptores de la angiotensina II B2 con receptores de tipo I (AT1), y este heterodímero AT1/B2 aumenta la capacidad de respuesta a la angiotensina II *in vitro* [53].

2.4.2 Factores maternos

Existen varios factores que se pueden observar mediante la historia clínica antes del embarazo, hallazgos patológicos que se evidencian durante el mismo y tras el seguimiento de la gestación. Por lo que varios estudios han demostrado que un alto porcentaje de mujeres con diagnóstico de preeclampsia presentan un elevado riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares como diabetes, hipertensión entre otras [54, 55,56]. Existen diferentes factores de riesgo en relación con antecedentes familiares, personales y de la historia de la actual gestación, entre estos tenemos:

- Factores de riesgo para la preeclampsia se enumeran en la tabla (tabla 1). La magnitud de riesgo depende del factor específico y se describe a continuación para determinados factores de riesgo evaluados en una revisión sistemática de estudios controlados [39].

2.4.2.1 Antecedentes

- El antecedente de preeclampsia aumenta el riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior de siete veces en comparación a las mujeres, sin esta historia [57]. La severidad de la preeclampsia tiene un gran impacto sobre este riesgo. Las mujeres con características graves de preeclampsia en el segundo trimestre del embarazo están en mayor riesgo de desarrollar preeclampsia en un embarazo posterior: tasas de 25 a 65 por ciento han sido reportadas [58-59].

En comparación, las mujeres sin características graves de preeclampsia en su primer embarazo desarrollan preeclampsia en 5 a 7 por ciento de los segundos embarazos [60-61].

- Nuliparidad: No está claro por qué el ser primigesta es un factor predisponente de gran importancia. Una teoría es que estas mujeres pueden haber tenido contacto reciente a los antígenos paternos, que puede desempeñar un papel importante en relación a la inmunidad en el desarrollo de la preeclampsia.

- Historial familiar de preeclampsia en un pariente de primer grado: esto sugiere un mecanismo hereditario en algunos casos [23,24]. El padre del feto también puede contribuir al aumento del riesgo, e intervenir en la placentación defectuosa y posterior desarrollo de preeclampsia.

Condiciones médicas preexistentes:

- Diabetes pregestacional: La existencia de una diabetes pregestacional cuadruplica el riesgo de preeclampsia, un efecto que probablemente está relacionado con una variedad de factores, como la enfermedad renal subyacente o vascular, los niveles de insulina altos en plasma / resistencia a la insulina y el metabolismo anormal de lípidos [62].

- La presión arterial $\geq 130/80$ mm Hg en la primera visita prenatal (RR 1,38 a 2,37) [57]. El riesgo de preeclampsia superpuesta es más alto en las mujeres con presión arterial diastólica ≥ 110 mm Hg (RR 5,2) y ≥ 100 mm Hg (RR 3,2) antes de las 20 semanas de gestación.

- Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

- Sobrepeso con un índice de masa corporal $\geq 26,1$ (RR 2,47, IC del 95%: 1,66 a 3,67) [57] alto riesgo para preeclampsia.

- La enfermedad renal crónica (ERC) (riesgo relativo varía en función del grado de reducción de la tasa de filtración glomerular [TFG] y la presencia o ausencia de hipertensión). En las mujeres con enfermedad renal crónica avanzada (estadios 3, 4, 5), hasta el 40 a 60 por ciento puede ser diagnosticada con preeclampsia [63,64].

- Los embarazos múltiples: El riesgo incrementa con el aumento de número de fetos en embarazos múltiples: embarazo de trillizos triplica el riesgo de preeclampsia en comparación con embarazo gemelar.

- La edad materna avanzada ≥ 40 años: Las mujeres mayores tienden a tener otros factores de riesgo, tales como la diabetes mellitus y la hipertensión crónica. La discusión que las adolescentes están en mayor riesgo de preeclampsia es más controvertida [65], una revisión sistemática no encontró una asociación [57].

FACTORES DE RIESGO	OR RR (95% IC)
Síndrome de anticuerpos antifosfolípido	9,7 (4,3-21,7)
La enfermedad renal	7,8 (2,2-28,2)
Antecedente de preeclampsia	7.2 (05.08 a 08.08)
El lupus eritematoso sistémico	5,7 (2,0-16,2)
La nuliparidad	5.4 (2.8 a 10.3)
Hipertensión crónica	3.8 (3.4 a 4.3)
La diabetes mellitus	3,6 (2,5-5,0)
Altitud elevada: $\geq 3100\text{m}$	3.6 (1.1 a 11.9)
Las gestaciones múltiples	3,5 (3,0-4,2)

Fuerte historial familiar de enfermedad CV (enfermedades del corazón o un derrame cerebral en ≥ 2 familiares de primer grado)	3.2 (1.4 a 7.7)
Obesidad	2.5 (1.7 a 3.7)
La historia familiar de preeclampsia en primer grado	2.3 a 2.6 (1.8 a 3.6)
La edad materna avanzada (> 40 años)	1.68 (1.23 a 2.29) para las nulíparas 1,96 (1,34-2,87) para multíparas

Tabla 1: Factores de riesgo para Preeclampsia [66].

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; OR, odds ratio; RR, riesgo relativo; CV, cardiovascular. **Realizado:** María Fernanda Paz y Miño

Se publicó en el 2005 un estudio realizado por Yu y Cols en 30.784 gestantes, los autores establecieron una tasa de detección del 33% de los casos de preeclampsia que requirieron la finalización de la gestación antes de las 34 semanas, exclusivamente con la utilización de los datos de la historia clínica (raza, IMC, paridad, hábito tabáquico, parto pretérmino en gestación anterior y preeclampsia previa) (67).

2.5 FISIOPATOLOGIA DE LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA PREECLAMPSIA

Como le hemos citado anteriormente la preeclampsia tiene un origen multisistémico y por ende las características clínicas son muy variadas.

La alteración en la placentación inicia desde el primer trimestre sin embargo la clínica aparece desde las 20 semanas a excepción del caso de mola.

El grado de hipertensión materna y proteinuria, y la presencia / ausencia de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables [68]. La mayoría de los pacientes tienen la presión arterial entre 140 /90 y 160/110 mm Hg y proteinuria generalmente acompañada de edema periférico. Alrededor del 25 por ciento desarrollan

una o más de los siguientes hallazgos inespecíficos, que indican la presencia de una enfermedad grave y la necesidad de considerar la terminación del embarazo urgente:

SIGNOS Y SINTOMAS DE PREECLAMPSIA SEVERA

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● La hipertensión grave (presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg o diastólica ≥ 110 mm Hg en dos ocasiones por lo menos cuatro horas de diferencia).● Dolor de cabeza persistente y / o grave.● Alteraciones visuales (escotomas, fotofobia, visión borrosa o ceguera temporal).● Dolor abdominal o epigástrico superior.● Náuseas, vómitos.● La disnea, dolor torácico retroesternal.● Alteración del estado mental. |
|--|

Tabla 2: Signos y síntomas de preeclampsia severa. **Fuente:** ACOG 2013.

Realizado: María Fernanda Paz y Miño.

LABORATORIO

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">● Anemia hemolítica microangiopática (frotis anormal periférico, bilirrubina elevada o baja de haptoglobina sérica niveles U / L)● La trombocitopenia (< 100.000/microL)● elevada concentración de creatinina en suero ($> 1,1$ mg / dl)● enzimas hepáticas elevadas (dos veces el límite superior de la normalidad) |
|---|

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en preeclampsia severa. **Fuente:** ACOG 2013.

Realizado: María Fernanda Paz y Miño.

Presentación atípica - incluyen cualquiera de los siguientes [68, 69,70]:

- El inicio de los signos / síntomas a < 20 semanas de gestación.
- La hipertensión o proteinuria (pero no ambos) con o sin signos y síntomas de preeclampsia severa característicos.

- Retraso en el inicio de posparto o la exacerbación de la enfermedad (> 2 días después del parto).

2.5.1 Sistema cardiopulmonar

2.5.1.1 Hipertensión - La hipertensión es generalmente el hallazgo clínico más temprano de la preeclampsia y es el indicio clínico más común en la presencia de la enfermedad. La tensión arterial normalmente se eleva gradualmente, alcanzando el rango de hipertensión ($\geq 140/90$ mmHg) es más común en el tercer trimestre, generalmente después de la semana 37 de gestación [71]. En algunas pacientes sin embargo, la hipertensión se desarrolla rápidamente o antes de las 34 semanas de gestación o después del parto.

Volumen intravascular y edema - volumen intravascular se puede reducir en la preeclampsia con características graves.

El edema en la preeclampsia puede ser debido a la fuga capilar. Hay que tomar en cuenta que muchas mujeres embarazadas tienen edema, ya sea que tengan o no preeclampsia. Sin embargo, el aumento repentino y rápido de peso (por ejemplo, > 5 libras / semana) y edema facial son más comunes en mujeres que desarrollan preeclampsia, por lo tanto, estos resultados justifican la evaluación de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

2.5.1.2 Función cardíaca – Hay un aumento de la poscarga que disminuye la función ventricular izquierda [72-73].

La alta poscarga en la preeclampsia se asocia con presiones de llenado cardíaco elevado, reflejada por las concentraciones de cuatro veces más altos de péptidos natriuréticos en mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres embarazadas que son normotensas o tienen hipertensión crónica [74] .

Preeclampsia severa puede estar asociada con un perfil hemodinámico muy variable [73-75]. Un pequeño subgrupo de mujeres con preeclampsia severa se desarrolla daño miocárdico o disfunción diastólica [76]. Los niveles de troponina I deben obtenerse cuando esté clínicamente indicado, por ejemplo, cuando el paciente se queja de dolor

torácico sugestivo de isquemia miocárdica o nuevos cambios en el electrocardiograma [77-78].

2.5.1.3 El edema pulmonar – La etiología del edema pulmonar en la preeclampsia es multifactorial [79-80]. La elevación excesiva de la presión hidrostática vascular pulmonar en comparación con la presión oncótica plasmática puede producir edema pulmonar en algunas mujeres, sobre todo en el período posparto. Otras causas de edema pulmonar son de fuga capilar, insuficiencia cardíaca izquierda, y la sobrecarga de volumen iatrogénica.

2.5.2 Sistema renal

2.5.2.1 Proteinuria – La preeclampsia sigue siendo la causa más común de la proteinuria severa en las mujeres embarazadas, los niveles de proteinuria > 10 g / día se pueden encontrar.

La proteinuria puede ser un hallazgo tardío [24,81], pero generalmente va en aumento con el progreso de la enfermedad, esto se debe en parte al daño de la barrera glomerular la cual va perdiendo su integridad [82].

2.5.2.2 Función renal – En el embarazo aumenta el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular (TFG), sin embargo en pacientes con preeclampsia disminuye en un 30 a 40 por ciento la TFG en comparación con embarazadas normotensas y el flujo plasmático renal también disminuye, pero en un grado menor. La concentración de creatinina en plasma es generalmente normal o sólo ligeramente elevada. Una creatinina $> 1,1$ mg / dL o duplicación de la concentración de creatinina indica una enfermedad grave. Aunque la hiperuricemia se asocia con la preeclampsia, el nivel de ácido úrico en suero es un pobre predictor del desarrollo de la enfermedad o de complicaciones maternas y fetales en mujeres con preeclampsia [83, 84].

2.5.2.3 Histología renal – El hallazgo histológico que se ha encontrado en mujeres con preeclampsia es la endoteliosis glomerular que se caracteriza por [85]:

- Hinchazón de las células endoteliales.
- Pérdida de fenestraciones.
- La oclusión de luces capilares.

2.6 DIAGNOSTICO PRECOZ PREECLAMPSIA

La enfermedad hipertensiva tiene efectos tanto maternos como fetales por lo que es de gran importancia poder determinar que pacientes presentan un mayor riesgo de tener estas complicaciones para un diagnóstico precoz y tratamiento inmediato y adecuado como maduración pulmonar fetal, parto prematuro y manejo de la hipertensión severa para poder mejorar los resultados maternos y perinatales.

Además de poder dotar de medidas profilácticas para evitar la progresión de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia pueden aparecer en cualquier momento a partir del segundo trimestre o en el puerperio; pero los cambios fisiopatológicos se presentan a finales del primer trimestre y se debe a la alteración en la remodelación de arterias espirales.

La capacidad de predecir la preeclampsia es actualmente de beneficio limitado porque ni el desarrollo de la enfermedad ni su progresión desde la leve a la severa se puede prevenir y hasta hora el único tratamiento es la terminación del embarazo.

2.7 PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA BASADO EN FACTORES DE RIESGO

Varios factores de riesgo han sido descritos para el desarrollo de la preeclampsia [86]. El origen étnico también es un factor de riesgo, las afroamericanas son las que tienen mayor riesgo según algunos estudios [87]. La mayoría de los factores de riesgo no son modificables. Poon LC y colaboradores en el 2011 vieron una tasa de detección basada solo en factores de riesgo como obesidad, antecedentes de enfermedades autoinmunes, diabetes, nuliparidad, edad mayor de 40 años entre otras, con una predicción para PE temprana en un 40% y PE tardía en 30%.

2.8 MARCADORES BIOQUIMICOS

Existen muchos marcadores bioquímicos en estudio para detección temprana de preeclampsia antes de la aparición de la sintomatología.

Entre los más prometedores y que se encuentra en los últimos estudios son todos los factores de tipo angiogénicos que están relacionados con la patogénesis de la enfermedad.

Los factores angiogénicos de interés incluyen el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF), así como dos proteínas antiangiogénicas, endoglina soluble (sEng) y la forma truncada de la longitud completa del receptor de VEGF tipo - 1 (Flt1), conocido como solubles de tipo tirosina quinasa 1 (sFlt - 1). [88, 89, 90,91]

Sin embargo la mayoría de marcadores no funcionan bien en la primera mitad del embarazo.

Otros factores que han sido estudiados son la inhibina y activina A (92,93), calcio urinario, la homocisteína, la PAPP-A, la β -HCG, la PCR, el BNP, el ácido úrico, la creatinina, la cistatina C, el colesterol y el calcio sérico.

De estos la PAPP-A es el marcador bioquímico más estudiado y con mejores resultados para predicción de PE y está incluido en estudios que combinan marcadores bioquímicos, factores angiogénicos, doppler de arterias uterinas para predicción de preeclampsia precoz ~90% y PE tardía ~60% (4).

2.8.1 Proteína plasmática asociada al embarazo

La proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) es una enzima fijadora de Zinc que pertenece a la familia de las meteloproteínas de alto peso molecular (96) que se descubrió en 1974. (97)

Esta se produce por el sincitiotrofoblasto placentario desde el día 21 del embarazo y sus valores van aumentando rápidamente hasta el final del embarazo.

Se cree que tiene un papel en el reconocimiento molecular asociado al crecimiento y la función placentaria.

El PAPP-A inhibe la respuesta inmune entre el espermatozoides y el ovulo fertilizado y posteriormente actúa cuando la placenta está formada uniéndose a las microvellosidades del sincitiotrofoblasto para evitar el reconocimiento inmunológico materno.

La PAPP-A además se produce en otros tejidos y órganos como las células de la granulosa en el líquido folicular ovárico, en la mucosa de las trompas de Falopio, en la mucosa

cervical y endometrial, en los testículos y líquido seminal (98), riñón y colon (99) pero en concentraciones más bajas que en el embarazo. También es secretada por los osteoblastos y las células musculares lisas vasculares.

Desde los años 80 se ha encontrado bibliografía que relacionan los niveles bajos de PAPP-A con complicaciones en el embarazo como los estados hipertensivos en la gestación (100).

En la actualidad se utiliza en muchos centros hospitalarios para predicción de preeclampsia cuando los valores de la PAPP-A son inferiores a 0,4 múltiplos de la mediana (MoM) (101).

La función de la PAPP-A era desconocida sin embargo nuevos estudios realizados por Lawrence et al, en el 2013 demostraron la actividad proteasa del IGF (factores de crecimiento insulin-like) unido a la proteína-4 (IGFBP-4) (102): cuando los IGF están unidos a la BP-4, no pueden interactuar con su receptor de superficie. Sin embargo, cuando la PAPP-A fragmenta dicho complejo, los IGF se liberan, permitiendo su unión con los receptores celulares. Los IGF promueven localmente la mitosis y la diferenciación celular y son de especial relevancia tanto en la embriogénesis como en la regulación del crecimiento fetal y placentario. Al actuar liberando IGF, la PAPP-A se comporta como modulador del crecimiento y proliferación celular. (103)

Existen publicaciones desde los años 90 sobre los bajos niveles de PAPP-A para predecir síndrome de Down, (104) ahora es utilizado como screening en el primer trimestre en muchos centros como tamizaje para algunas cromosopatías. (101)

También existen varios estudios en los cuales se encuentra asociados niveles bajos de PAPP-A con preeclampsia, parto prematuro, y bebés con bajo peso al nacer (105-106).

Se está estudiando al PAPP-A como marcador inflamatorio y como metaloproteasa proateroesclerótica, en patologías no gestacionales, como el asma (107), el trasplante renal (108) y patologías cardiovasculares (109).

Esto se ha demostrado ya que los principales estimuladores son citoquinas proinflamatorias como el TNF y ciertas interleuquinas (110-111) como (IL-1, IL-4, IL-6).

2.8.2 Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glicoproteína que comprende 2 subunidades, alfa y beta no unidas covalentemente. Aunque es similar en estructura a la

hormona luteinizante (LH), la hCG existe en múltiples agentes hormonales y no endocrinos, más que como una sola molécula como la LH y otras hormonas de glicoproteínas.

La síntesis de las cadenas alfa y beta de la HCG se regula independientemente. Un solo gen codifica las subunidades alfa, sin embargo existen ocho genes separados, en el cromosoma 9, que codifican la β -HCG.

Por lo menos existen 5 variantes en suero de HCG: la hiperglicosilada, regular, la variante con la porción amino faltante, la libre o free B y combinaciones de estas.

En 1920 Hirose demostró un vínculo hormonal entre una hormona de la placenta humana (HCG) y la producción de progesterona por las células del cuerpo lúteo [112] por lo que se la denominó con el nombre de la gonadotropina coriónica humana.

La primera prueba de embarazo, la prueba de conejo, se formuló [113,114] en la década de 1920. Durante cuatro décadas bioensayos tales como la prueba de conejo eran la única forma práctica de medir hCG o detectar el embarazo.

En 1938 Gey y colaboradores establecieron el origen placentario de la HCG (115); estos autores demostraron la producción de la hormona por células del trofoblasto mantenidas en cultivo tisular.

La estructura del péptido del grupo de las moléculas de HCG fue establecido por Bahl y sus colegas en 1972 [116] y confirmado y refinado por Morgan y sus colegas en 1975 [117]. Los oligosacáridos constituyen aproximadamente el 25-30% del peso molecular.

Su principal función es promover la secreción de progesterona del cuerpo lúteo para mantener el embarazo. Además actúa en la diferenciación de trofoblasto.

Está relacionada también en la nutrición del feto a través de la angiogénesis de las arterias espirales en el miometrio, bajos niveles asociados a desarrollo de trastornos hipertensivos. Se produce básicamente en el sincitiotrofoblasto, pero también ciertas porciones de las unidades B-hCG se forman en el citotrofoblasto. Tiene una función autocrina actuando sobre las células de citotrofoblasto para iniciar y controlar la invasión como ocurre en la implantación, por lo que se asocia bajos niveles de esta hormona con los abortos tempranos y embarazo ectópico (118-119).

Además inhibe la apoptosis de las células del citotrofoblasto promoviendo el crecimiento e invasión celular.

Por lo que se ha encontrado nuevas aplicaciones para mediciones de hCG totales y subunidades : en la detección del embarazo , el seguimiento y el resultado del embarazo ,

para determinar el riesgo de síndrome de Down en el feto , la predicción de la preeclampsia , la detección de hCG pituitaria, la detección y el manejo de las enfermedades trofoblásticas gestacionales , el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional en reposo , el diagnóstico de tumor del sitio de implantación , gestión de procesos malignos de células germinales testiculares , y el seguimiento de otros tumores malignos humanos . Hay muy pocas moléculas con funciones tan amplias y variadas como hCG regular y sus variantes, y muy pocas pruebas con un amplio espectro de aplicaciones clínicas.

2.9 MARCADORES ECOGRAFICOS

La impedancia en las arterias uterinas generalmente disminuye a medida que avanza el embarazo. El aumento de la impedancia para la edad gestacional es una característica ecográfica temprana de la preeclampsia, y probablemente refleja alta resistencia debido a la diferenciación defectuosa del trofoblasto, que conduce a la invasión defectuosa de arterias espirales y fracaso de estos vasos para transformar en los vasos de baja resistencia (120).

2.10 PREVENCIÓN

Aunque se ha realizado varios estudios, hasta la fecha, no hay enfoques terapéuticos que estén disponibles, ya sea para el tratamiento o la prevención de la preeclampsia. Los medicamentos anti -hipertensivos, corticosteroides para maduración pulmonar o sulfato de magnesio para prevenir la eclampsia (RCOG Guía N ° 10 (A)) se dan para manejar o prevenir el empeoramiento de los síntomas y por lo tanto pueden temporizar en el corto plazo para permitir el parto seguro con un feto más maduro.

La única cura conocida para la preeclampsia es la terminación del embarazo con la salida de la placenta. Algunas estrategias de prevención que incluyen la administración de los suplementos de calcio, ácido fólico, antioxidantes (vitamina C y E) y ácido acetilsalicílico mostraron resultados inicialmente prometedores en ensayos pequeños, pero estos hallazgos no pudieron ser replicados en estudios clínicos más amplios, aunque algún beneficio se ha demostrado en grupos de alto riesgo (94, 95). De hecho, la suplementación con vitamina C y E se ha asociado con bajo peso al nacer [Poston et al. 2006; Caritis et al. 1998; Levine et al. 1997].

CAPITULO III: MATERIALES Y METODOS

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿En mujeres con disminución de los valores de PAPP-A y fBHCG en el primer trimestre existe un mayor riesgo de desarrollo de trastornos hipertensivos (hipertensión gestacional y preeclampsia)?

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 General:

Determinar si la disminución de los marcadores bioquímicos PAPP-A y B-HCG tomados a las 11 a 13.6 semanas de gestación en el primer trimestre están relacionados con el desarrollo de trastornos hipertensivos y de esta manera pudiesen ser utilizados como marcadores precoces de preeclampsia e hipertensión gestacional.

3.2.2 Específicos:

- Determinar los valores de la PAAP-A, β -HCG en sangre en el primer trimestre de la gestación (11 – 13.6 semanas).
- Analizar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan preeclampsia a lo largo del embarazo.
- Analizar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan hipertensión gestacional (HTG) a lo largo del embarazo.
- Correlacionar si existen diferencias significativas de estos marcadores entre las gestantes sanas y las que desarrollan alguna complicación gestacional como, amenaza de parto pretérmino (APP), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), desprendimiento de placenta (DPPNI) o Síndrome de HELLP a lo largo del embarazo.
- Correlacionar las diferencias clínicas edad, habito tabáquico, paridad, índice de masa corporal, tipo de parto y edad de terminación de embarazo de las pacientes que desarrollaron preeclampsia o cualquiera de las complicaciones gestacionales (HTG, APP, RCIU, DPPNI o Sd. de HELLP), y las que no las desarrollaron.

3.3 HIPOTESIS

La disminución de los biomarcadores PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo) y fBHCG (fracción beta libre de la hormona coriónica humana) en el primer trimestre está relacionado con el desarrollo de trastornos hipertensivos (preeclampsia, hipertensión gestacional).

3.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

3.4.1 Categorización y descripción de variables

Las variables utilizadas en el presente estudio son el resultado de la recopilación de datos de las historias clínicas y registros de la Clínica INFES, las variables fueron seleccionadas de acuerdo a la disponibilidad de la información, además de ser factores que según la bibliografía revisada previamente podrían relacionarse con los resultados.

Definición Tipo Indicador Escala

Tabla. 4

Categorización y descripción de variables

	DEFINICION	TIPO	INDICADOR	ESCALA
Edad Materna	Período de tiempo medido en años de la mujer desde su nacimiento a la fecha del parto	Cuantitativa	Frecuencia %	Mayor o menor de 35 años
Edad gestacional en la primera toma de la muestra	Período de tiempo en el primer trimestre del embarazo comprendido entre las 11 a 13. 6 semanas que se toma muestra para el screening del primer trimestre	Cuantitativa	Frecuencia %	11 a 13. 6 semanas de gestación

Paridad	Número de gestaciones anteriores que hayan llegado a las 22 semanas	Cualitativa	Frecuencia %	Nulípara Multípara
Etnia	Factor biológico de grupo humano	Cualitativa	Frecuencia %	Mestiza Negra Blanca Otros
Índice de Masa corporal	Medida que relaciona el peso para la talla	Cualitativa	Frecuencia %	Peso Bajo: < 18.5 Normal: 18.5 a 24.9 Sobrepeso: 25 a 29.9 Obesidad : >30
Hábito de Tabaco	Consumo o no de tabaco	Cualitativa	Frecuencia %	Fumadora Ex Fumadora Nunca
Edad Gestacional	Período transcurrido entre el último día del ciclo menstrual y la terminación de embarazo	Cuantitativa	Frecuencia %	Prematurez: < 37 semanas. A término: 37 sem hasta las 41.6 sem Postérmino: > 42 semanas
Hipertensión Gestacional	Hipertensión sin proteinuria u otros signos o síntomas de la preeclampsia que se desarrolla	Cualitativa	Frecuencia %	Si No

	después de 20 semanas de gestación.			
Preeclampsia	Nueva aparición de hipertensión y proteinuria o disfunción de órganos diana tras 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.	Cualitativa	Frecuencia %	Si No
Otras complicaciones	Problemas relacionados con la gestación a excepción de trastornos hipertensivos	Cualitativa	Frecuencia %	HELLP DPPN RCIU APP
Todas las complicaciones	Problemas que estén relacionados con la gestación	Cualitativa	Frecuencia %	Preeclampsia HTG HELLP DPPN RCIU APP

GLOSARIO

Así se define a la **preeclampsia** como la nueva aparición de hipertensión y proteinuria o disfunción de órganos diana tras 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa.

La **hipertensión gestacional** se refiere a la hipertensión sin proteinuria u otros signos o síntomas de la preeclampsia que se desarrolla después de 20 semanas de gestación.

Hipertensión: presión arterial igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas un mínimo de 4 horas.

Proteinuria - La proteinuria en la preeclampsia se define como $\geq 0,3$ gramos de proteína en una muestra de orina de 24 horas o persistente 1 + (30 mg / dL) en la tira reactiva o una proteína al azar: creatinina $> 0,3$ mg / dl / mg / dl (30 mg / mmol).

Se define **amenaza de parto pretérmino** (APP) como el proceso clínico sintomático que sin tratamiento, o cuando este fracasa, podría conducir a un parto antes de las 37 semanas completas de gestación. El diagnóstico de APP se basa en la aparición de contracciones uterinas y en la presencia de modificaciones cervicales (test de Bishop), independientemente de que se asocie o no rotura prematura de membranas o hemorragia genital.

La **restricción de crecimiento intrauterino** (RCIU) se define como la situación que provoca un peso neonatal por debajo del percentil 10 para la edad gestacional acompañado de una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento.

El **Desprendimiento Prematuro de la Placenta Normoinserta** (DPPNI), es la separación de la placenta no previa, de su inserción decidual, en una gestación de más de 20 semanas y antes del tercer período del parto.

3.5 PROCEDIMIENTO MARCO METODOLÓGICO

3.5.1 Metodología

El tipo de estudio que se realizó fue una cohorte retrospectiva.

Se realizó el estudio revisando los datos obtenidos en las historias clínicas de todas las pacientes que acudieron a la Clínica INFES desde enero 2007 hasta el diciembre 2012 para la realización del screening del primer trimestre correspondiente entre la semana 11 – 13.6 de gestación.

Se determinaron los valores en suero materno, en el primer trimestre (11- 13.6 semanas) de gestación, de la PAAP-A y β -HCG, y se comparó posteriormente para evaluar cuales desarrollaron algún trastorno hipertensivo y otras complicaciones en el embarazo.

3.5.2 Técnicas

Los datos se recolectaron de manera directa mediante un cuestionario estructurado por el investigador de los registros provenientes de historia clínica y registros del laboratorio de la clínica.

Para la toma de la muestra se tomó 5cc aproximadamente de sangre periférica materna que cursaban un embarazo entre las 11 y 13.6 semanas de gestación en un tubo de tapa roja, se dejo reposar por un máximo de 15 minutos y se procedió a centrifugar a temperatura ambiente y después se proceso por medio de inmunoquimioluminiscencia en el equipo Delfia Xpress de Pekin Elmer en el laboratorio de la Clínica INFES.

3.5.3 Validación de los instrumentos

La hoja de recolección de datos se usó en una prueba piloto, en la cual se aplicó la misma en historias clínicas de pacientes que acudieron a control en la semana 11-13.6 embarazo en la clínica INFES, sin realizarse cambios en la misma (anexo 1).

3.5.4 Análisis de datos y presentación de resultados

Una vez tabulados los datos estos fueron analizados mediante la estadística inferencial es decir que obtuvimos conclusiones válidas para la población respectiva.

Para la presentación de los resultados se utilizó la estadística descriptiva mediante cuadros y gráficos de los hallazgos, además se utilizó el programa Spss 22 y Excel.

3.5.5 Universo

El universo son todas las mujeres embarazadas que acudieron a la consulta de la clínica INFES y se realizaron el screening del primer trimestre (11 a 13.6 semanas) y finalizaron su embarazo en dicha institución.

3.5.6 Criterios inclusión

Mujeres gestantes no hipertensas que acuden a la clínica INFES para control prenatal de enero a diciembre del 2012.

3.5.7 Criterios de exclusión

- Patología cardíaca.
- Mujeres mayores de 40 años.
- HTA crónica.
- Patología renal (Creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre).
- Diabetes Mellitus.
- Diabetes gestacional en gestación anterior.
- Hipotiroidismo.
- Patología autoinmune (LES, Sarcoidosis, Tiroiditis, etc).
- Gestación múltiple.
- Fármacos: antiepilépticos y metotrexate.
- Cromosomopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales (diagnosticadas durante el estudio).

CAPITULO IV: RESULTADOS

4.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

El estudio se realizó en 236 mujeres, que acudieron a la Clínica INFES en el año 2012 para controlarse el embarazo. No se incluyeron las pacientes mayores de 40 años, pacientes con patología renal (creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre), patología cardíaca, HTA crónica, diabetes mellitus, diabetes gestacional en gestación anterior, hipotiroidismo, patología autoinmune (LES, sarcoidosis, tiroiditis, etc), gestación múltiple o que consumiera fármacos como antiepilépticos o metotrexate. Así mismo se excluyeron aquellas que presentaron sobrecarga oral de glucosa de 100 g positiva, o en las que se diagnosticó, mediante ecografía o amniocentesis, cromosomopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales.

De las 236 pacientes que han participado en el estudio se han perdido 17 de ellas por no finalizar el seguimiento completo del embarazo en la clínica INFES. Hubo 2 casos de abortos espontáneos en el primer trimestre de embarazo, 5 historias incompletas y 10 que no terminaron el embarazo en la clínica de estudio.

Por tanto, el estudio estadístico se ha realizado sobre una población de 219 pacientes, a las cuales se las ha controlado desde el día que se realizaron la ecografía del primer trimestre hasta el alta de la clínica tras el parto.

Características de la población

De las 219 pacientes la edad media de las participantes fue de 31,36 (DE 4,83) años, de estas 171 fueron menores de 35 años que corresponden al 78,1%, y 48 fueron mayores de 35 años que es el 48%.

En cuanto a la etnia de las mujeres que han participado en nuestro estudio, hicimos una clasificación previa en las siguientes categorías: etnia blanca, mestizas, negra y otras, sin embargo el 100% de las pacientes fueron mestizas.

También se valoró datos clínicos como el índice de masa corporal (IMC), considerándose este un dato importante debido a la relación entre IMC alto y el desarrollo de trastornos hipertensivos como se ha demostrado en varios estudios. El IMC medio fue de 24,83 DE (2,22), con un valor mínimo de 19,55 y un máximo de 33,20. Al categorizarlo se observo

que 128 (58,44%) pacientes tenían un IMC normal, 83(37,8 %) sobrepeso, 4 (1,82%) obesidad.

En cuanto al hábito tabáquico se dividió a las pacientes en tres grupos: fumadora, exfumadora y nunca fumadora. De ellas el 90,9% nunca habían fumado, el 9,1% exfumadoras y el 0% fumadoras.

Refiriéndose al número de gestaciones anteriores, definimos como nulíparas aquellas pacientes que nunca habían presentado otro embarazo y aquellas con abortos anteriores antes de la semana 22. El 48,4 % eran nulíparas y el 51,6% multíparas.

HTG y preeclampsia

De las 219 gestantes, 19 (8,7 %) desarrollaron HTG, de estos cuatro casos desarrollo posteriormente preeclampsia y una también HELLP. Además 15 pacientes (6,8%) desarrollaron PE y dos de estas también desarrollaron HELLP.



Gráfico 4. Distribución en porcentaje de trastornos hipertensivos que acudieron a realizarse el tamizaje del primer trimestre desde enero hasta diciembre del 2012 en la clínica INFES. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Otras complicaciones

A parte de la HTG y preeclampsia, se han considerado la aparición de otras patologías gestacionales a lo largo del estudio, que hemos considerado de importancia, las cuales han sido también analizadas y relacionadas con los marcadores bioquímicos y clínicos que han sido estudiados.

De estas 18 (8,21%) tuvieron APP, 2 de estas también presentaron PE y 1 HTG, 4 (1,82%) tuvieron RCIU y 1 de estas acompañada también de HTG. Además 3 presentaron HELLP 1 que desarrollo PE e HTG y las otras 2 presentaron solamente PE. Ninguna ha presentado desprendimiento de placenta (DPPNI).

Fin de la gestación y datos perinatales

En relación al tipo de parto se observó los siguientes resultados:

61,6% (135 pacientes) terminaron su embarazo por cesárea, 38,4% (84) parto eutócico y ninguno parto instrumentado.

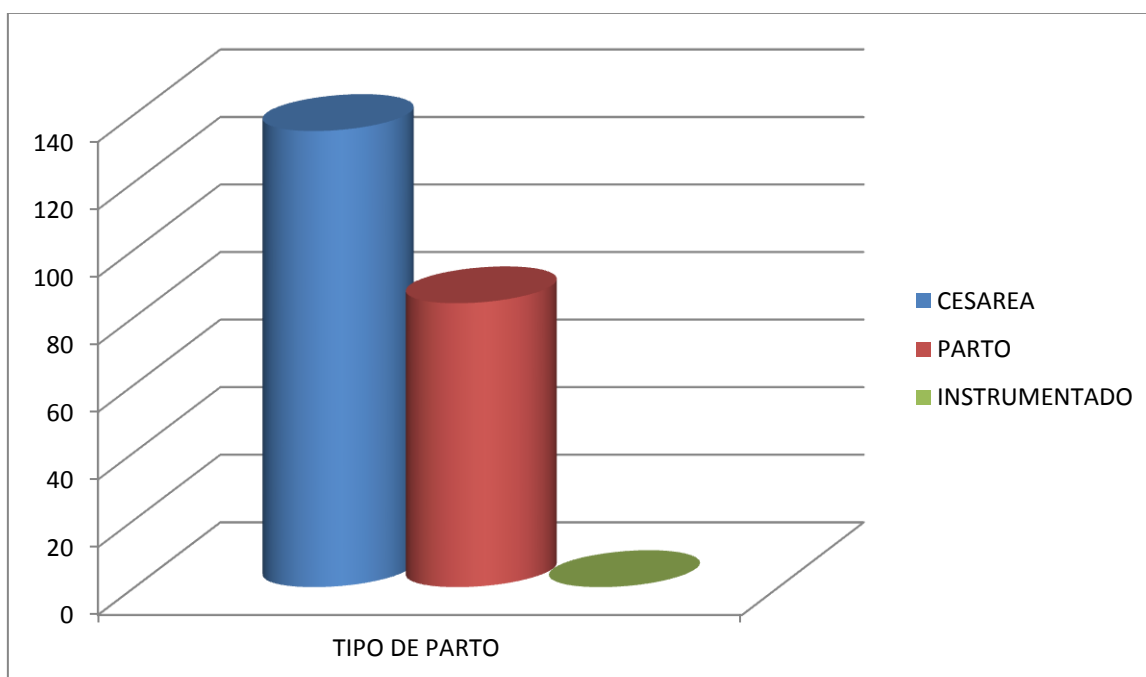


Gráfico 5. Distribución de tipo de parto en las pacientes del estudio. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

En relación a la edad de terminación de embarazo se observó que de las 219 pacientes 187 (85,5%) culminaron su embarazo a término, 29 (13,2%) prematuro tardío, 2 (0,9%) muy prematuro, 1 (0,5%) prematuro extremo. Gráfico 6.

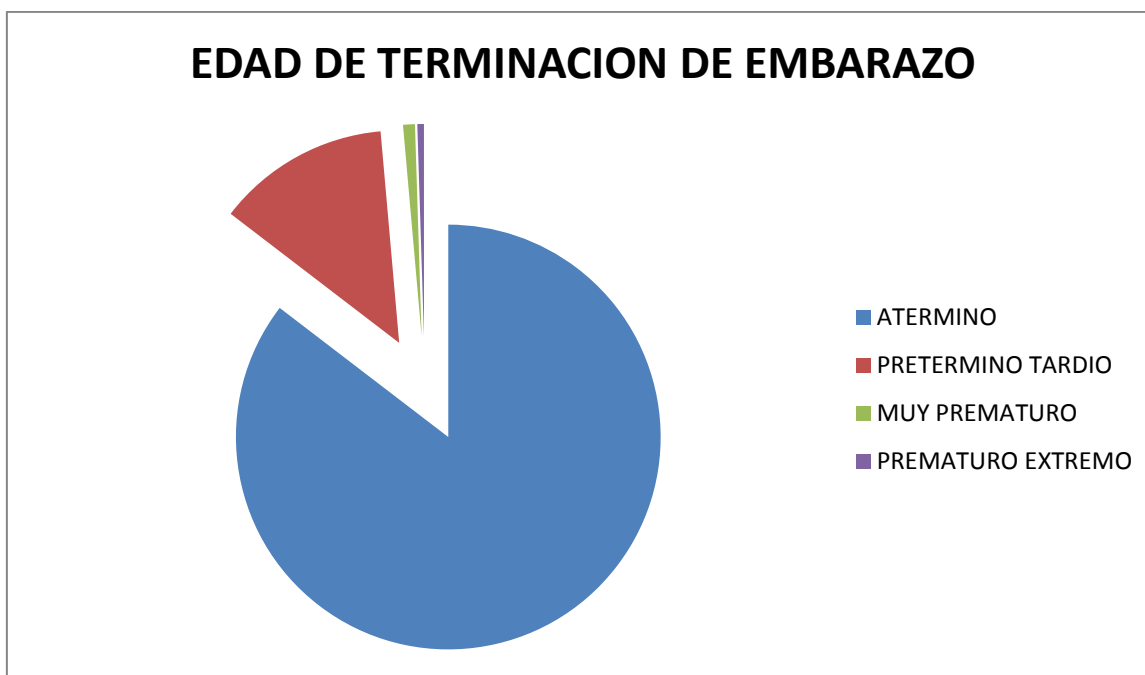


Grafico 6. Distribución en porcentaje de edad de terminación de embarazo en pacientes que acudieron a realizarse el screening del primer trimestre desde enero hasta diciembre del 2012 en la clínica INFES. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Marcadores Bioquímicos

Se mostraran en esta tabla las características descriptivas de los dos marcadores bioquímicos que se hemos estudiado como posibles predictores de trastornos hipertensivos y de otras complicaciones gestacionales.

Tabla 5. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS EN PACIENTES QUE ACUDIERON A REALIZARSE EL SCREENING DEL PRIMER TRIMESTRE.

CARACTERISTICAS	MEDIA	SD	IC95%
PAPP-A MoM	1.18	0.85	0,03 – 6,12
BHCG MoM	0,99	0,70	0,12 - 4,74

MoM: múltiplos de la mediana. **SD:** desviación estándar. **IC:** intervalos de confianza.

Realizado por: María Fernanda Paz y Miño.

4.2 ESTUDIO ANALITICO

ANALISIS UNIVARIADO

Se han utilizado 4 variables dependientes para este análisis que son:

- Preeclampsia.
- HTG con o sin preeclampsia.
- Otras complicaciones (APP, RCIU, DPPNI, HELLP).
- Todas las patologías gestacionales (preeclampsia, HTG, APP, RCIU, DPPNI, HELLP).

Cada una de estas variables se ha comparado en las gestantes que no presentan la variable a analizar.

Las variables independientes con las que han sido relacionadas son los marcadores bioquímicos: PAAP-A, β -HCG.

Análisis univariado para la variable preeclampsia

Como se ha comentado en el análisis descriptivo, de las 219 pacientes que participaron en el estudio, 15 (6,8 %) han desarrollado preeclampsia.

Analizando las **variables bioquímicas**:

Se valoró la PAPP-A en pacientes que desarrollaron PE con una media de 0,76, mediana de 0,59 (DE: 0,69) valores inferiores en comparación con las pacientes que no presentaron esta patología media de 1,21 (DE: 0,86) aunque no se encontró diferencias significativas (tabla 5).

En relación a la B- HCG los datos también fueron menores en pacientes con preeclampsia media de 0,72 (DE: 0,31) en relación con las que no desarrollaron la enfermedad media de 1,01 (DE: 0,72), sin embargo tampoco fueron significativos. Se encontró un riesgo OR: 2,58 con PAPP-A menor a 0,4MoM para desarrollo de PE. Tabla. 6

Tabla 6. MARCADORES BIOQUIMICOS DE RIESGO DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y DESARROLLO DE PREECLAMPSIA.

MARCADOR	NO	SI	P value	OR (IC) 95%	TOTAL N: 219
PAPP-A MoM			0,156		
RIESGO	12	3		2, 58 (0,667-10,010)	15
NO RIESGO	186	18			204
BHCG MoM			0,518		
RIESGO	25	1		0,511 (0,064-4,059)	26
NO RIESGO	179	14			193

MoM: múltiplos de la mediana. **P value:** valor de p. **OR:** Razón de momios.
IC: intervalos de confianza. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Analizando las **variables clínicas:**

En relación a la edad la media de la pacientes que presentaron PE fue 33,14 (DE: 3,71) en relación con las que no presentaron que fue 31,13 años (DE: 4,95), al momento de categorizar la edad se observó un mayor riesgo para PE en mujeres mayores de 35 años OR: 1,28 (IC: 0,39-4,22) con una p=0,679.

Al respecto del estado de fumador, el grupo de pacientes con antecedentes de fumar presento el mayor riesgo para desarrollar preeclampsia OR: 2,75 (IC: 0,70 – 10,70) y una p=0,130.

La paridad no mostro diferencias estadísticamente significativas, siendo el grupo de nulíparas las que presentaron mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia OR: 1,23 (IC: 0,43-3,53).

La Tabla 7. muestra las relaciones de las variables clínicas con el desarrollo de la Preeclampsia.

Tabla 7. ANALISIS UNIVARIADO PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE PREECLAMPSIA CON LAS VARIABLES CLINICAS CATEGORICAS.

CARACTERISTICAS n=219	PREECLAMPSIA n= 15	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON PREECLAMPSIA n= 204	p	OR (IC 95%)
EDAD				
Mayor de 35 años	4	45	0,67	1,28 (0,39-4,22)
Menor de 35 años	11	159		0,77 (0,23-2,56)
PARIDAD				
Nulípara	8	98	0,69	1,23 (0,43-3,53)
Múltipara	7	106		0,80 0,28-2,13)
FUMADORAS				
Nunca	12	187	0,130	0,36 (0,09-1,41)
Ex Fumadora	3	17		2,75 (0,70-10,70)
Fumadora	0	0		
IMC				
Desnutrición	0	0	0,611	
Normal	8	120		0,80 (0,27-2,29)
Sobrepeso	7	76		1,50

Obesidad	0	8		(0,52-4,31) 1,07 (1,03-1,11)
TIPO DE PARTO			0,009	
Parto eutócico	1	83		0,10 (0,01-0,80)
Cesárea	14	121		9,60 (1,23-9,60)

p: valor de p. **OR:** Razón de momios. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

En relación al **IMC**, se halló la media del IMC de las gestantes sin preeclampsia, 24,8 DE (2,25), y en las gestantes con preeclampsia, 24,99 DE (1,81), sin obtenerse diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,228$). Al realizar el Odds ratio se encontró mayor riesgo para PE en obesidad OR: 1,007 (IC: 1,037- 1,117), sobrepeso OR: 1,505 (IC: 0,525- 4,316).

Con el tipo de parto se observó que el parto por cesárea fue mayor en ambos grupos correspondiendo a 14 pacientes (6,39%) que desarrollaron preeclampsia, y 83 (55,25%) en pacientes sin la patología con una $p=0,009$ con un mayor riesgo de cesáreas en preeclámpticas OR: 9,60 (IC: 1,23-74,4).

Respecto a la edad de terminación del embarazo se observó que el grupo de pacientes que no presentaban la patología concluyó la gestación a término con un media de 38 semanas (DE: 1,09), en relación con el grupo de PE que la media fue de 35 semanas prematuridad con (DE: 2,66) y siendo significativamente estadística ($p=0,00$).

Tabla 8. ANALISIS UNIVARIADO Y MEDIAS DE LAS VARIABLES CLINICAS NUMERICAS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE PREECLAMPSIA.

CARACTERISTICAS n=219	PE Media n= 15	DE	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON PE Media n= 204	DE	Valor de p
INDICE DE MASA CORPORAL	24,99	1,81	24,8	2,25	0,228
EDAD DE TERMINACION DE EMBARAZO Semanas	35	2,66	38	1,09	0,00

DE: desviación estándar. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Análisis univariado de la variable HTG

De las 219 gestantes, 19 (8,7%) desarrollaron HTG.

Analizando las **variables bioquímicas:**

Para la descripción de los marcadores bioquímicos (β -HCG y PAPP-A), se utilizó la media, mediana y se comparó entre el grupo de mujeres que desarrollaron HTG y el grupo que no la presentó (Tabla 9), se observa que los valores son más bajos en el grupo de HTG sin embargo no es significativo.

TABLA N. 9 CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS ENTRE LOS MARCADORES BIOQUÍMICOS Y PACIENTES QUE DESARROLLARON HIPERTENSIÓN GESTACIONAL.

PATOLOGIA	MEDIA	MEDIANA	DE	IC 95%
HTG				
PAPP-A (MoM)	1,33	0,81	1,38	(0,18-4,92)
B-HCG (MoM)	1,03	0,81	0,95	(0,17-4,69)
SIN HTG				
PAPP-A (MoM)	1,16	1	0,79	(0,030-6,12)
B-HCG (MoM)	0,99	0,82	0,67	(0,12-4,74)

MoM: múltiplos de la mediana. **DE:** desviación estándar. **IC:** intervalos de confianza .

Realizado por: María Fernanda Paz y Miño.

Cuando se analizo las pacientes con PAPP-A de riesgo (menor 0,4 MoM) que desarrollaron HTG se observo un riesgo OR: 2,87 (IC: 0,85- 9,63) y una p=0,076 acercadose a la significación.

Igualmente podemos observar los datos de BHCG de riesgo y no riesgo que desarrollaron HTG con una p=0,849. TABLA 10.

TABLA N. 10 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RIESGO DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN GESTACIONAL.

MARCADOR	HTG SI	HTG NO	Valor de p	OR IC 95%	TOTAL (n=219)
PAPP-A					
MoM					
RIESGO	4	17	0,076	2,87 (0,85-9,62)	21
NO RIESGO	15	183			198
BHCG MoM					
RIESGO	2	24	0,849	0,86 (0,18-3,96)	26
NO RIESGO	17	176			193

MoM: múltiplos de la mediana. **PAPP-A y BHCG de riesgo:** menores de 0,4 MoM.
OR: Razón momios. **IC:** Intervalos de confianza . **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Analizando las **variables clínicas:**

En relación a la edad se vio que la media para las pacientes que desarrollaron HTG fue de 32,78 años, 14 (6,4%) fueron menores de 35 años y 5 (2,3%) fueron mayores de 35 años con mayor riesgo de HTG 1,26 (IC: 0,43- 3,70) en este grupo, en comparación con las que no presentaron la patología fueron 157 (71,7%) menores de 35 años, con una p=0,235.

En relación a la variable tabaquismo, el grupo de pacientes nunca fumadoras presento HTG 19 (100%), frente a las exfumadoras y grupo de fumadoras actuales que fueron 0 (0%), sin ser estas diferencias estadísticamente significativas (p=0,148), con un OR: 1,10 para aquellas que antes habían fumado.

Respecto a la paridad se observó que el grupo de multíparas tienen mayor riesgo de presentar HTG 11 (5,02%) y un OR: 1,32 en relación a las nulíparas 8 (3,65%) sin ser estadísticamente significativas $p=0,914$.

Al respecto del tipo de parto se encontró que existe un mayor número de cesáreas para ambos casos correspondiendo a 16 (7,3%) pacientes con HTG y 119 (54,3%) sin la patología mencionada siendo estadísticamente significativa $p=0,034$. Tabla. 11.

Tabla N. 11 ANALISIS UNIVARIADO DE LAS VARIABLES CLINICAS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE HIPERTENSION GESTACIONAL.

CARACTERISTICAS n= 219	HIPERTENSION GESTACIONAL n= 19 (8,7%)	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON HTG n= 200 (91,3%)	Valor de p	OR IC 95%
EDAD			0,235	
Mayor de 35 años	5	43		1,26 (0,43-3,70)
Menor de 35 años	14	157		0,79 (0,27-2,31)
PARIDAD			0,914	
Nulípara	8	98		0,75 (0,29-1,96)
Multípara	11	102		1,32 (0,51-3,42)
FUMADORAS			0,148	
Nunca	19	180		0,90 (0,86-0,94)
Ex Fumadora	0	20		1,10 (1,05-1,15)

Fumadora	0	0		
IMC				
Desnutrición	0	0	0,513	
Normal	13	115		1,60 (0,58-4,38)
Sobrepeso	6	77		0,75 (0,27-2,06)
Obesidad	0	8		1,09 (0,58-4,38)
TIPO DE PARTO			0,034	
Parto eutócico	3	81		0,27 (0,07-0,97)
Cesárea	16	119		3,63 (1,02-12,8)

OR: Razón momios. **IC:** Intervalos de confianza . **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Analizamos también el IMC el cual no fue estadísticamente significativo en ambos grupos, observamos un OR: 1,09 para obesidad.

Sin embargo la edad de terminación de embarazo tuvo una media de 36,5 semanas (DE: 1,49) para pacientes con HTG en relación con la media de 38 (DE: 1,40) semanas para pacientes que no desarrollaron la patología con una $p=0,001$, teniendo las pacientes con HTG más riesgo para presentar parto prematuro, OR: 6,19 (IC: 2,24-17,13) prematuro tardío, OR: 1,09 (IC: 1,05- 1,14) muy prematuro y OR: 1,095 (IC: 1,05- 1,14) prematuro extremo.

Tabla N. 12 ANALISIS UNIVARIADO Y MEDIAS DE LAS VARIABLES CLINICAS NUMERICAS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE HIPERTENSION GESTACIONAL.

CARACTERISTICAS n= 219	HIPERTENSION GESTACIONAL Media n= 19 (8,7%)	DE	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON HTG Media n= 200 (91,3%)	DE	Valor de p
EDAD años	32,78	3,80	31,22	4,9	0,95
INDICE DE MASA CORPORAL	24,40	1,81	24,87	2,03	0,493
EDAD DE TERMINACION DE EMBARAZO Semanas	36,54	1,49	38	1,40	0,001

DE: desviación estándar. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Análisis univariado para la variables que incluyen otras complicaciones (HELLP, DPPNI, RCIU y APP)

De las 219 pacientes que participaron en el estudio, 18 (8,21 %) presentaron amenaza de parto pretermino de estas 2 desarrollaron PE y una HTG, hubo 4 (1,8%) RCIU, de las cuales 1 de ellas también desarrollo preeclampsia, respecto a HELLP se presentaron 3 casos de estos 1 desarrollo HTG que después termino en PE y dos PE solas. Ninguna presento desprendimiento de placenta (DPPNI).

Se valoro las otras complicaciones: RCIU y PAPP-A de riesgo y no se encontró ningún caso relacionado al igual que con la B-HCG de riesgo, sin ser estadísticamente significativa.

Tabla N. 13 MARCADORES BIOQUIMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y DESARROLLO DE RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO.

MARCADOR	NO	SI	Valor de p	OR	TOTAL (n=219)
PAPP-A MoM			0,511		
RIESGO	21	0		0,43	21
NO RIESGO	194	4			198
BHCG MoM			0,459		
RIESGO	26	0		0,55	26
NO RIESGO	189	4			193

MoM: múltiplos de la mediana. **OR:** Razón de momios. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Tabla N. 14 MARCADORES BIOQUIMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO Y DESARROLLO DE HELLP.

MARCADOR	NO	SI	Valor de p	OR	TOTAL
PAPP-A MoM			0,570		
RIESGO	21	0		0,32	21
NO RIESGO	195	3			198
BHCG MoM			0,522		
RIESGO	26	0		0,41	26
NO RIESGO	190	3			193

MoM: múltiplos de la mediana. **OR:** Razón de momios. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

ANALISIS UNIVARIADO PARA VARIABLE OTRAS COMPLICACIONES.

Analizando las **variables bioquímicas**:

Al estudiar los marcadores bioquímicos: β -HCG y PAPP-A (Tabla 14), no se encontró significación estadística con el desarrollo de otras complicaciones.

Tabla N. 15 PAPP- A Y BHCg DE RIESGO CON EL DESARROLLO DE OTRAS COMPLICACIONES.

		OTRAS COMPLICACIONES		p	OR	Total
		SI	NO			
PAPP-A	RIESGO	1	20	0,313	0,36	21
	NO RIESGO	24	174			
Total		25	194			219

		OTRAS COMPLICACIONES		p	OR	Total
		SI	NO			
BHCg	RIESGO	4	22	0,49	1,48	26
	NO RIESGO	21	172			
Total		25	194			219

OR: Razón de momios. **p:** Valor de P . **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

La Tabla 16 muestra las relaciones de las **variables clínicas** con el desarrollo otras complicaciones.

La variable fumador ($p= 0,045$) estadísticamente significativa con un OR: 2,98 (IC: 0,98-9,07) para pacientes que antes habían fumado y edad ($p=0,082$) con mayor riesgo para mujeres mayores de 35 años OR: 2,16 (0,19-5,26) con tendencia a la significancia.

La **paridad no** fue estadísticamente significativa ($p=0,64$). Presentando las multíparas mayor riesgo de complicaciones OR: 1,22 (IC: 0,52-2,82).

Con respecto al tipo de parto también se observó significancia estadística $p=0,004$, teniendo mayor riesgo de parto por cesárea en mujeres que desarrollan otras complicaciones OR: 5,25 (IC: 1,52-18,15).

Tabla N. 16 ANALISIS UNIVARIADO DE VARIABLES CLINICAS CATEGORICAS CON VARIABLE DEPENDIENTE OTRAS COMPLICACIONES

CARACTERISTICA n=219	OTRAS COMPLICACIONES n= 25	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON OTRAS COMPLICACIONES n= 194	p	OR IC 95%
EDAD				
Mayor de 35 años	9	40	0,08	2,16 (0,89-5,26)
Menor de 35 años	16	154		0,46 (0,19- 1,12)
PARIDAD				
Nulípara	11	95	0,64	0,81 (0,35-1,89)
multípara	14	99		1,22 (0,52-2,82)
FUMADORAS				

Nunca	20	179	0,04	0,33 (0,11-1,02)
Ex Fumadora	5	15		2,98 (0,98-9,07)
Fumadora	0	0		
IMC				
Desnutrición	0	0	0,24	
Normal	13	115		0,74 (0,32-1,71)
Sobrepeso	12	71		1,63 (0,70-3,77)
Obesidad	0	8		1,13 (1,08-1,19)
TIPO DE PARTO				
Parto Eutócico	3	81	0,00	0,19 (0,55-0,65)
Cesárea	25	113		5,25 (1,52-18,15)

p: valor de p .**OR:** Razón momios. **IC:** intervalos de confianza. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Se observo además que las pacientes con sobrepeso y obesas tienen mayor riesgo de desarrollar otras complicaciones sin ser estadísticamente significativas $p=0,24$.

Además se observo una mayor riesgo de parto prematuro en pacientes que desarrollaron otras complicaciones siendo significativa $p=0,005$, OR: 24,75 (IC: 9,18-66,7) prematuros tardíos, OR: 8,04 (IC: 0,48-132,7) prematuros moderados, OR: 9,08 (6,22-13,24) prematuros extremos.

Tabla N. 17 ANALISIS UNIVARIADO Y MEDIAS DE LAS VARIABLES CLINICAS NUMERICAS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE OTRAS COMPLICACIONES.

CARACTERISTICA n=219	OTRAS COMPLICACIONES Media n= 25	DE	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON OTRAS COMPLICACIONES Media n= 194	DE	Valor de p
INDICE DE MASA CORPORAL	25,02	1,79	24,80	2,26	0,24
EDAD DE TERMINACION DE EMBARAZO (semanas)	36,1	1,41	38,1	1,34	0,00

DE: desviación estándar. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Análisis univariado para la variable “todas las complicaciones”

(preeclampsia, HTG, HELLP, DPNII, RCIU y APP)

De las 219 pacientes que participaron en el estudio, entre los trastornos hipertensivos 19 (8,83%) desarrollaron HTG; de estas 19 hipertensas gestacionales, 4 (1,82%) acabaron desarrollando preeclampsia y 1 de estas también HELLP. Además 15 (6,84 %) fueron PE y 2 de estas también presentaron HELLP.

Aparte de las hipertensas: 18 (8,21%) presentaron APP, de estas 2 eran PE y 1 HTG; hubo 4 RCIU (1,82 %) de las cuales 1 de ellas también desarrollo hipertensión gestacional. Ninguna presento desprendimiento de placenta (DPPNI).

Analizando las variables bioquímicas:

Los resultados obtenidos comparando las medianas y medias de los marcadores bioquímicos (β -HCG y PAPP-A), se presentan en la Tabla .18

Se aprecia que los valores de las medianas son menores en pacientes que desarrollaron todas las complicaciones al igual que al comparar las medias.

TABLA N.18 MARCADORES BIOQUÍMICOS DEL PRIMER TRIMESTRE Y DESARROLLO DE TODAS LAS COMPLICACIONES.

	TODAS LAS COMPLICACIONES	N	MEDIANA	MEDIA	DE	IC 95%
PAPPA-A (MoM)	Si	48	0,70	1,11	1,24	0,04-6,12
	No	171	1,05	1,19	0,71	0,03-4,09
BHCG (MoM)	Si	48	0,79	0,88	0,69	0,12-4,69
	No	171	0,83	1,03	0,70	0,25-4,74

DE: desviación estándar. **IC:** intervalos de confianza. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Al comparar la PAPP-A y BHCG de riesgo con el desarrollo de todas las complicaciones no se obtuvo resultados significativos pero si un mayor riesgo para todas las complicaciones con PAPP-A y BHCG menor de 0.4 MoM.

TABLA N. 19 MARCADOR BIOQUÍMICO DE RIESGO PAPP-A CON LA VARIABLE TODAS LAS COMPLICACIONES.

	TODAS COMPLICACIONES		Total	P value	OR
	SI	NO			
PAPPA- RIESGO A	7	14	21	0,184	1,91
NO RIESGO	41	157	198		
Total	48	171	219		

OR: Razón de Momios. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

TABLA N. 20 MARCADOR BIOQUÍMICO DE RIESGO HCG CON LA VARIABLE TODAS LAS COMPLICACIONES.

		TODAS COMPLICACIONES		Total	P value	OR
		SI	NO			
BHCG	RIESGO	7	19	26	0,511	1,36
	NO RIESGO	41	152	193		
Total		48	171	219		

OR: Razón de momios. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

La Tabla 21 muestra las relaciones de las **variables clínicas** con el desarrollo de todas las complicaciones.

La variable fumador ($p= 0,04$) fue estadísticamente significativa presentándose mayor riesgo de desarrollar complicaciones en pacientes con antecedentes de consumo de tabaco
OR: 2,65

El tipo de parto también presentó significación estadística con mayor riesgo de cesárea en pacientes con complicaciones $p=0,00$.

La **paridad y la edad no** fueron estadísticamente significativas.

TABLA 21. ANALISIS UNIVARIADO DE LAS VARIALES CLINICAS CON LA VARIABLE DEPENDIENTE TODAS LAS COMPLICACIONES.

CARACTERISTICA n=219	TODAS LAS COMPLICACIONES n= 48	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON TODAS LAS COMPLICACIONES n= 171	p	OR (IC 95%)
EDAD				
Mayor de 35 años	14	35	0,20	1,6 (0,77-3,30)
Menor de 35 años	34	136		0,62 (0,30-1,29)
PARIDAD				
Nulípara	21	85	0,46	0,78 (0,41-1,49)
Múltipara	27	86		1,27 (0,66-2,42)
FUMADORAS				
Nunca	40	159	0,04	0,37 (0,14-0,98)
Ex Fumadora	8	12		2,65 (1,01-6,91)
Fumadora	0	0		
IMC				
Desnutrición	0	0	0,24	
Normal	27	101		0,89 (0,46-1,70)

Sobrepeso	21	62		1,40 (0,73-2,68)
Obesidad	0	8		0,42 (0,34-1,05)
TIPO DE PARTO				
Parto eutócico	7	77	0,00	0,20 (0,08-4,91)
Cesárea	41	94		4,79 (2,03-11,29)

p: valor de p. **OR:** Razón de momios. **IC:** intervalos de confianza. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

La edad de terminación de embarazo también tuvo una significación estadística con mayor riesgo de parto prematuro en pacientes que desarrollan complicaciones $p=0,00$.

El índice de masa corporal no fue estadísticamente significativo $p=0,574$, pero se vio un mayor riesgo para desarrollar todas las complicaciones en sobrepeso OR: 1,40.

Tabla N. 22 ANALISIS UNIVARIADO Y MEDIAS DE TODAS LAS COMPLICACIONES EN RELACION A LAS VARIABLES CLINICAS NUMERICAS.

CARACTERISTICA n=219	TODAS LAS COMPLICACIONES n= 48	DE	EMBARAZOS QUE NO PRESENTARON TODAS LAS COMPLICACIONES n= 171	DE	Valor de p
INDICE DE MASA CORPORAL	24,88	1,95	24,81	2,29	0,57
EDAD DE TERMINACION DE EMBARAZO Semanas	36,07	1,95	38,2	0,83	0,00

DE: desviación estándar. **Realizado por:** María Fernanda Paz y Miño.

Se observo significancia estadística para edad de terminación de embarazo p: 0,00, con un riesgo de OR: 33,2 (IC: 11,56-95,28) prematuro tardío, OR: 4,71 (3,65-6,09) muy prematuro, OR: 4,63 (IC: 3,60-5,97) prematuro extremo.

CAPITULO V: DISCUSION

Preeclampsia

Como se ha analizado en esta tesis los trastornos hipertensivos en el embarazo constituyen un problema de salud pública en especial la preeclampsia, para los cuales hasta la presente no tenemos un método de cribado adecuado.

Según la OMS se define al cribado como: “La identificación presuntiva, con la ayuda de pruebas, de exámenes, o de otras técnicas susceptibles de aplicación rápida, de los sujetos afectados por una enfermedad o por una anomalía que hasta entonces había pasado desapercibida”

Los programas de cribados poblacionales consisten en la realización de algún examen o prueba a pacientes asintomáticos para poder buscar el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Los objetivos del cribado son una detección temprana de los pacientes en riesgo para aplicar herramientas de prevención, una gestión e intervención pronta, para reducir la morbi-mortalidad, y mejorar la calidad de vida.

La preeclampsia es una patología con una prevalencia considerable (2-8 %) en general, para el Ecuador esta es más alta del 12 al 15% y de una morbilidad grave dependiendo de la edad gestacional a que se presenta y de la precocidad del diagnóstico.

Es importante encontrar métodos de cribado temprano que nos permitan identificar a pacientes de riesgo para uso de medidas preventivas como la administración de aspirina antes de las 16 semanas de embarazo. (131)

La patogénesis de la preeclampsia es compleja y aún no definida completamente se trata de un trastorno multiorgánico en el cual existen varios mecanismos alterados.

Las primeras alteraciones son placentarias sin embargo el órgano diana es el endotelio materno, esto se produce en el primer trimestre, al producirse un defecto en la invasión del citotrofoblasto a las arterias espirales del miometrio, que como resultado no puede

formarse vasos de baja capacitancia produciendo un vasoespasmo mantenido, lo que ocasiona una producción de una serie de sustancias hipertensivas. Todo esto se da antes de que aparezca la clínica en la paciente.

La alteración del trofoblasto es un eje central en el desarrollo de la patología por lo que se produce cambios en la producción de hormonas placentarias como la PAPP-A y la BHCG que muestran degeneración placentaria.

Por lo anteriormente mencionado el estudio que se ha realizado pretendía valorar marcadores tempranos para riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos, se utilizó el PAPP-A ya que como se ha citado anteriormente este se sigue utilizándose en test combinados con una alta predicción para PE; y la BHCG ya que con este marcador se iniciaron varios estudios aunque sus resultados no son concluyentes queríamos valorar en nuestra población.

Por lo que he realizado un estudio retrospectivo en 219 pacientes con una prevalencia de preeclampsia del 6,84% (n=15), el tamaño muestral es pequeño debido que por el momento solo se cuenta con el acceso a estos exámenes en pacientes atendidas particularmente. También hemos analizado otras patologías gestacionales como HTG 8,7% (n=19), de estos trastornos hipertensivos también 3 desarrollaron HELLP.

Además 18 (8,21%) tuvieron APP, 4 (1,82%) tuvieron RCIU y ningún desprendimiento de placenta.

Características de la población

Se ha mencionado anteriormente que entre los factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia los maternos tienen un papel muy importante, tenemos algunos de estos que son modificables como el índice de masa corporal, hábito tabáquico y otros que no, como la etnia, genética, edad materna entre otros.

Varios artículos ahora asocian los factores de riesgo maternos junto con predictores de preeclampsia para mejorar su sensibilidad y especificidad para detección de la patología.

Yu y colaboradores demostró en el 2005 poder detectar un 33% de casos de preeclampsia que se requiero terminar el embarazo antes de las 34 semanas basado en datos de la historia clínica (67).

El estudio se realizo en 236 mujeres , que acudieron a la Clínica INFES en el 2012 para controlarse el embarazo , no incluyéndose las pacientes mayores de 40 años, pacientes con condiciones medicas preexistentes como: patología renal (Creatinina > 1,3 mg/dl en el primer trimestre), patología cardíaca, HTA crónica, Diabetes Mellitus, diabetes gestacional en gestación anterior, hipotiroidismo, patología autoinmune (LES, Sarcoidosis, tiroiditis, etc) además de gestación múltiple o que consumiera fármacos como antiepilépticos o metotrexate. Asimismo se excluyeron aquellas que presentaron sobrecarga oral de glucosa de 100 g positiva, o en las que se diagnostico, mediante ecografía o amniocentesis, cromosopatías y alteraciones morfológicas mayores fetales.

Ya que como se ha visto muchas de estas son factores de riesgo para preeclampsia (62,65).

De las 236 pacientes que han participado en el estudio se han perdido 17; de ellas por no finalizar el seguimiento completo del embarazo en la clínica INFES, hubo 2 casos de abortos espontáneos en el primer trimestre de embarazo, 5 historias incompletas y 10 no terminaron el embarazo en la clínica de estudio.

Por tanto, el estudio estadístico se realizó sobre una población de 219 pacientes, a las cuales se las ha controlado mediante el estudio en la historia clínica desde el día que se realizaron la ecografía del primer trimestre hasta el alta de la clínica tras el parto.

De las 219 pacientes la edad media de las participantes fue de 31,36 (DE 4,83) años, de estas 171 fueron menores de 35 años que corresponden al 78,1%, y 48 fueron mayores de 35 años que es el 48%. Respecto a la edad se ha observado un mayor riesgo en mujeres mayores de 40 años por lo que se les excluyo del estudio, además que estas pueden tener otros factores de riesgo como enfermedades preexistentes.

En relación a las adolescentes es todavía controvertido si son un factor riesgo ya que en revisiones sistemáticas no se encuentran asociación (57).

En el análisis univariado en relación a la edad no se observó diferencia significativa respecto a la edad sin embargo se vio una mayor riesgo para desarrollar todos los trastornos en mujeres mayores de 35 años.

En cuanto a la etnia de las mujeres que han participado en nuestro estudio todas fueron mestizas por lo que no se pudo realizar ningún análisis estadístico, como conocemos existe una mayor prevalencia de trastornos hipertensivos en mujeres de etnia negra.

Se han realizado estudios más grandes en los cuales no se observa una diferencia significativa respecto a la etnia afroamericana para mayor riesgo. (121-122).

La obesidad está asociada con la infertilidad, aborto involuntario espontáneo, malformaciones fetales, complicaciones tromboembólicas, la diabetes gestacional, muerte fetal, parto prematuro, cesárea, el crecimiento excesivo del feto y trastornos hipertensivos (123).

La obesidad aumenta el riesgo de preeclampsia por tres veces (45), es importante ya que este es un factor de riesgo modificable.

El IMC medio fue de 24,83 DE (2,22), con un valor mínimo de 19,55 y un máximo de 33,20.

Al valorar el IMC no se observó diferencias significativas en ningún grupo.

En mujeres con PE se observó un mayor riesgo en pacientes con sobrepeso OR: 1,50 (IC: 0,52-4,31) obesidad OR: 1,07 (1,03-1,11).

Para desarrollo de HTG en obesas OR: 1,09 (IC: 1,05-1,14), otras complicaciones mayor riesgo en sobrepeso y obesas; y todas las complicaciones en sobrepeso.

Respecto al hábito tabáquico se observó que de ellas el 90,9% nunca fumaron, el 9,1% exfumadoras y 0 % fumadoras. Paradójicamente, el fumar cigarrillos durante el embarazo se asocia con un riesgo reducido de preeclampsia (124) posiblemente debido a la modulación de factores angiogénicos (125).

En nuestro estudio al contrario de lo dicho en la bibliografía encontramos un mayor riesgo en pacientes ex fumadoras para el desarrollo de PE, HTG, otras complicaciones y todas las complicaciones.

Respecto al número de gestaciones anteriores, encontramos que el 48,4 % eran nulíparas y el 51,6 % multíparas.

Según los estudios se observa un mayor porcentaje de desarrollo de preeclampsia en mujeres nulíparas, y está asociado con la exposición a nuevos antígenos.

En relación a la paridad no hubo diferencias significativas para ninguna variable.

Nosotros observamos un mayor riesgo de PE en nulíparas OR: 1,23 (IC: 0,43-3,53) que está en relación a estudios descritos. Para HTG, todas y otras complicaciones se vio un mayor riesgo en multíparas.

Respecto al tipo de parto se observó significancia estadística en todas las variables con mayor riesgo de cesárea para PE, HTG, otras y todas las complicaciones.

Para la edad de terminación de embarazo también obtuvimos significancia estadística y un mayor riesgo de parto prematuro (prematuro tardío, muy prematuro y prematuro extremo) con significancia estadística para PE $p= 0,00$; HTG $p= 0,001$, otras y todas las complicaciones $p= 0,00$.

MARCADORES BIOQUIMICOS

La capacidad de predecir la preeclampsia es actualmente limitada debido a que ni el desarrollo de la enfermedad ni su progresión se pueden prevenir en la mayoría de los pacientes, y no existe cura, excepto la finalización del embarazo. Sin embargo, la identificación de mujeres en situaciones de riesgo, el diagnóstico precoz y el manejo oportuno podrían mejorar los resultados maternos y perinatales.

En el embarazo se presentan varios cambios fisiológicos para permitir una adecuada adaptación al embrión. Entre estos existen una serie de cambios a nivel hormonal que está dado principalmente por la placenta y son diferentes en gestaciones patológicas por lo que numerosos estudios se basan en estos para predicción de patología gestacional asociado a otros factores de riesgo.

Es por eso que desde hace un tiempo existen varios estudios con énfasis en hormonas placentarias y patología tanto materna como fetal.

Sin embargo hay que tomar en cuenta que existen cambios de estas hormonas a lo largo del embarazo y pueden cambiar en distintas poblaciones por lo que se utiliza los múltiplos de la mediana.

Muchos marcadores han sido propuestos para detectar subgrupos de mujeres con elevado riesgo para desarrollar la enfermedad.

Los factores bioquímicos que se estudiaron para el trabajo se cree que participan en la placentación o en la cascada de eventos que conducen al deterioro de la placentación y al desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad.

La PAPP-A la B-HCG son producidas por trofoblasto, y su concentración en suero materno reducida presumiblemente refleja deterioro de la placentación (126), además que estos se utilizan para tamizaje de riesgo para síndrome de Down.

La liberación de las hormonas puede estar afectadas por procesos como hipertensión, hipoxia, infección o malformaciones tanto placentarias como maternas y estas relacionadas con cambios estructurales. (22).

El PAPP-A es una proteasa que participa en la liberación local de factores insulino dependientes, regula la función del IGF (factor de crecimiento asociado a la insulina),

cuando el control del sistema IGF es crítico para el correcto desarrollo placentario y que es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación, por lo que pueden detectar las mujeres en riesgo en etapas tempranas del embarazo (15).

En octubre de 2008, la SOGC (Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá) publicó una actualización técnica que investigó la asociación entre los niveles bajos de PAPP-A y los resultados adversos del embarazo. Esta revisión concluyó que los niveles bajos de PAPP-A fueron estadísticamente significativamente asociados con un mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, muerte fetal después de 24 semanas, la preeclampsia, y el aborto espontáneo ($P < 0.05$) (127).

Poon y colaboradores en el 2010 presentaron un estudio de casos y controles el cual valoró la combinación de parámetros biofísicos y bioquímicos para la identificación, en el primer trimestre de embarazo, de las mujeres que están en alto riesgo para el desarrollo posterior de trastornos hipertensivos. En el estudio se encontró 26 casos de PE temprana, 90 casos de PE tardía, 85 de HTG y 201 pacientes sin patología, se valoró la historia clínica materna, doppler de la uterina, MAP (presión arterial media) y biomarcadores entre estos PAPP-A.

La conclusión del estudio fue que la combinación de factores biofísicos y bioquímicos puede ser efectiva para encontrar pacientes de riesgo para desarrollar trastornos hipertensivos (126).

Los dos estudios restantes eran estudios retrospectivos de cohortes ambos involucran 663 y 28 566 mujeres que investigaron la asociación entre una PAPP-A nivel más bajo que un punto de corte específico (percentil 10 y el percentil 5, respectivamente) y el desarrollo de preeclampsia.^{8, 9} Estos estudios no encontraron asociación con preeclampsia y ningún valor predictivo de un bajo nivel de PAPP-A para preeclampsia. La evidencia se mezcla de nuevo con respecto a la asociación entre los niveles bajos de PAPP-A y el riesgo de preeclampsia.

También se encontró estudios los cuales demuestran que bajos niveles de PAPP-A no se asocian con el desarrollo de patología gestacional como preeclampsia. Estos fueron

estudios de cohorte retrospectiva que involucraron a 663 (128) y 28566 (129) mujeres sin encontrar significancia.

Al respecto de BhCH los estudios aun son menos concluyentes.

En el estudio publicado por la Universidad de Cambridge en el año 2002 (15), se vio que los niveles de β -HCG no tenían valor predictivo para el posterior desarrollo de preeclampsia u otras complicaciones perinatales.

Nicolaides et al en el año 2000 publicaron que se encontraron niveles más bajos de b-hCG en el suero materno de pacientes que desarrollaron RCIU sin embargo estos no fueron estadísticamente significativos (14).

Canini y colaboradores en el trabajo publicado en el 2008 (130), en el que estudian la relación de la PAPP-A y la β -HCG en el primer trimestre con el desarrollo posterior de RCIU o preeclampsia, en el análisis multivariable encuentran que la β -HCG es factor predictor independiente de la HTG y la preeclampsia.

En el estudio realizado tanto la β -HCG como la PAPP-A se midieron en múltiplos de la mediana (MoM), específico para cada embarazo.

En el análisis univariado realizado con la variable dependiente preeclampsia, tanto la B-HCG como la PAPP-A fueron menores en las gestantes con preeclampsia que en las sanas, pero con diferencias muy pequeñas, por lo que no se obtuvieron resultados significativos.

Se encontró un riesgo de 2,58 (IC: 0,667-10,010) veces más de PE en pacientes con PAPP-A menor de 0,4 MoM.

Al valorar los marcadores bioquímicos para hipertensión gestacional encontramos tendencia a la significación $p=0,076$ con resultados menores de PAPP-A en pacientes que desarrollaron HTG. Se observó un riesgo 2,87 (IC: 0,85-3,42) para desarrollo de HTG en valores de BHCG menores a 0,4 MoM.

Al analizar con las variables con otras complicaciones y todas las complicaciones tampoco se obtuvo significancia, esto puede ser ya que la muestra fue pequeña de 219 casos, y como se explico anteriormente son exámenes que se hacen por parte de la medicina privada no se encuentra como tamizaje dentro ministerio de salud o seguro social del Ecuador.

Se encontró un mayor riesgo para presentar otras complicaciones y todas las complicaciones con BHCG menor de 0,4 MoM, OR: 1,48 y OR: 1,36 respectivamente, y para PAPP-A de riesgo y todas las complicaciones OR: 1,91.

Es importante detectar temprano el grupo de alto riesgo para preeclampsia para un mejor seguimiento además para futuros estudios que siguen en investigación sobre las intervenciones farmacológicas desde el primer trimestre de embarazo para mejorar la placentación y reducir la prevalencia de la enfermedad.

En una revisión sistemática de 14 ensayos que incluían a más de 12.000 mujeres con factores de riesgo para preeclampsia se encontró que la profilaxis con dosis bajas de aspirina reduce de forma significativa: riesgo de preeclampsia (OR 0,86, IC 95% 0,77; 0,96), muerte perinatal (OR 0,79, IC 95%: 0,64; 0,96) y parto prematuro (OR 0,86, IC 95%: 0,79; 0,94), pero no afectó significativamente el peso al nacer o el riesgo de desprendimiento de placenta [132].

El grupo Cochrane evaluó la seguridad y eficacia de los fármacos antiplaquetarios (aspirina a dosis baja, dipiridamol) para la prevención de la preeclampsia, combinando 51 ensayos con más de 36.000 mujeres de distintos estados de riesgo [133]. El uso de la aspirina se asoció con reducciones moderadas, pero significativas, del riesgo de preeclampsia (RR 0,81, IC 95% 0,75;0,88), parto prematuro (RR 0,93, IC 95% 0,89;0,98), y la muerte perinatal (RR 0,84 , IC 95% 0,74;0,96), una tendencia hacia menos pequeños para la edad gestacional (PEG) aunque no estadísticamente significativa (RR 0,92, IC 95% 0,85;1,00). No hubo diferencias en la incidencia de desprendimiento de placenta.

Por lo que se llegó a la conclusión que el uso de dosis bajas de aspirina, si se inicia de forma temprana en la gestación, disminuye la incidencia de preeclampsia, con mayor beneficio para las mujeres con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES

1. De las 219 gestantes, 19 (8,7 %) desarrollaron HTG, de estos cuatro casos desarrollo posteriormente preeclampsia y una también HELLP. Además 15 pacientes (6,8%) desarrollaron PE y 2 de estas también desarrollaron HELLP.
2. Entre otras complicaciones encontramos que 18 (8,21%) tuvieron APP, 4 (1,82%) tuvieron RCIU. Ninguna ha presentado desprendimiento de placenta (DPPNI).
3. No se encontró significancia estadística con ninguno de los marcadores bioquímicos sin embargo al comparar las medianas y medias siempre fueron menores los que desarrollaron trastornos hipertensivos.
4. Se encontró un mayor riesgo para presentar preeclampsia, hipertensión gestacional y todas las complicaciones en pacientes con PAPP-A menor 0,4 MoM.
5. Observamos un mayor riesgo para presentar preeclampsia, otras y todas las complicaciones en embarazadas con sobrepeso.
6. En las pacientes mayores de 35 años se observo un mayor riesgo para presentar todos los trastornos.
7. Se encontró una significancia estadística respecto a la edad de terminación de embarazo que fue siempre menor en pacientes que presentaron complicaciones gestacionales en especial preeclampsia con una media de 35 semanas y un mayor riesgo para parto prematuro (prematuro tardío, muy prematuro y prematuro extremo).
8. Se encontró una elevada tasa de cesáreas en general y más aun en pacientes con complicaciones en el embarazo.
9. Se debe seguir investigando en el diagnostico precoz de los trastornos hipertensivos y de otras complicaciones gestacionales, hasta conseguir una prueba de tamizaje poblacional que nos permita hacer buena prevención primaria y secundaria de estas patologías y así mejorar la morbilidad y mortalidad que conllevan.
10. Estos marcadores no se deben utilizar solos ya que tienen poca capacidad predictiva, como se ha visto y no sirven como método de cribado poblacional.

VII. RECOMENDACIONES

1. Realizar un trabajo con una mayor población y que sea prospectivo.
2. Valorar otras pruebas como doppler en el segundo trimestre para mejor resultados de predicción de preeclampsia.
3. Valorar la asociación de factores angiogenicos que están en reciente estudio como el PIGF asociado al PAPP-A.
4. La obesidad y sobrepeso está en aumento en nuestro país como un cambio en el estado nutricional como pudimos ver existe un mayor riesgo en estas pacientes y al ser un factor de riesgo modificable debemos hacer hincapié en mejorar estilos de vida como la dieta y el ejercicio.

CAPITULO VIII: BIBLIOGRAFIA

1. P. Mora, J.A. Gobernado, F. Pérez-Milán, S. Cortés. Pregnancy-induced hypertension: Perinatal outcomes. *Revista de clínica e investigación en Ginecología y Obstetricia*. Editorial Elsevier 2010.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Aut. JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetricia*. 21a Edición. Editorial Médica Panamericana 2003.
3. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. 2005b. Prediction of pregnancy complications by first trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn* 25: 949–953
4. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH: First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009; 53: 812–818.
5. Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and Inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*.2003; 21:165-169.
6. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, et al. Improved early prediction of preeclampsia by combining second trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001; 17: 477-484.
7. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et-al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:S1-S22.
8. Bellart J, Gómez O, Larracochea JM. Estados hipertensivos del embarazo. Preeclampsia: clínica y tratamiento. En: Fabre E, editor. *Asistencia a las complicaciones médicas y quirúrgicas del embarazo*. Madrid: Adalia Farmas SL; 2007. p. 37–59.
9. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts J.M. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2001;97:261-7.
10. Huppertz B, Kawaguchi R. First trimester serum markers to predict preeclampsia. 2012 May;162(9-10):191-5.
11. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009 Dec;29(12):1103-8. doi: 10.1002/pd.2375.

12. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH: A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther* 2012; E-pub ahead of print; DOI: 10.1159/000338470.
13. 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 beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23: 1968–1975
14. Ong CY, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107 (10):1265-70.
15. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1762-7.
16. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of preeclampsia. *Prenat Diagn*, 2008 Jan,28(1):7-10.
17. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G et al. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007 Feb,29(2).135-40.
18. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:128-134.
19. Ranjit Akolekar , Argyro Syngelaki , Leona Poon , David Wright ,Kypros H. Nicolaides. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers . *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8–15.
20. Sylwia Kuc, Maria P. H. Koster, Arie Franx, Peter C. J. I. Schielen, and Gerard H. A. Visser. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia . *PLoS One*. 2013; 8(5): e63546 .
21. Helewa ME, Burrows RF, Smith J, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 1. Definitions, evaluation and classification of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997; 157:715.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.

23. Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1177.
24. Barton JR, O'brien JM, Bergauer NK, et al. Mild gestational hypertension remote from term: progression and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:979.
25. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 102:181.
26. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66.
27. Barton, JR, Stanziano, GJ, and Sibai, BM. Monitored outpatient management of mild gestational hypertension remote from term. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 765–769
28. Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:422
29. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:921.
30. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Intensification of fetal and maternal surveillance in pregnant women with hypertensive disorders. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 61:127
31. WHOICS Pregnancy of HD of (1988) Geographic variation in the incidence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158: 80–83. doi:10.1016/0002-9378(88)90782-X. PubMed: 2962500
32. Villar J, Say L, Gulmezoglu AM et al. (2003) Eclampsia and pre-eclampsia: a worldwide health problem for 2000 years. In: H. Critchley. *Pre-eclampsia*. London: RCOG. pp. 189–207.
33. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH (2011) Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn* 31: 66–74.
34. Kuc S, Wortelboer EJ, van Rijn BB, Franx A, Visser GH, et al. (2011). Evaluation of serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 66: 225–239.

35. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209:544.e1
36. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, et al. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101:217
37. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533.
38. Yoder SR, Thornburg LL, Bisognano JD. Hypertension in pregnancy and women of childbearing age. *Am J Med* 2009; 122:890.
39. Moore-Maxwell CA, Robboy SJ. Placental site trophoblastic tumor arising from antecedent molar pregnancy. *Gynecol Oncol* 2004; 92:708.
40. Matsuo K, Kooshesh S, Dinc M, et al. Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol* 2007; 24:257.
41. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69:1.
42. Pijnenborg R, Vercruyse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006; 27:939.
43. 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; 99:2152.
44. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:950.
45. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.

46. 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; 14:508.
47. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171.
48. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:131.
49. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013.
50. Pennington KA¹, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*. 2012 Jan;5(1):9-18. doi: 10.1242/dmm.008516.
51. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Goncalves LF, Gomez R, Edwin S. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 190: 1541–1547; discussion 1547–1550, 2004.
52. Granger JP, Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14:178S.
53. AbdAlla S, Lother H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
54. Reiter L, Brown MA, Whitworth JA. Hypertension in pregnancy: the incidence of underlying renal disease and essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:883.
55. Magnussen EB, Vatten LJ, Smith GD, Romundstad PR. Hypertensive disorders in pregnancy and subsequently measured cardiovascular risk factors. *Obstet Gynecol* 2009; 114:961
56. Männistö T, Mendola P, Väärämäki M, et al. Elevated blood pressure in pregnancy and subsequent chronic disease risk. *Circulation* 2013; 127:681.

57. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005; 330:565.
58. Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1011.
59. Gaugler-Senden IP, Berends AL, de Groot CJ, Steegers EA. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 140:171.
60. Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92:131.
61. Xiong X, Fraser WD, Demianczuk NN. History of abortion, preterm, term birth, and risk of preeclampsia: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1013.
62. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1359.
63. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:2587.
64. Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011; 18:623.
65. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979-1986. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:460.
66. Maynard SE, Karumanchi SA, Thadhani R. Hypertension and kidney disease in pregnancy. In: Brenner BM, editor. *Brenner and Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007.
67. Papageorghiou AT, Yu CH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG Int J Obstet and Gynecol*.2005; 112;703-709.
68. Sibai BM. Maternal and uteroplacental hemodynamics for the classification and prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2008; 52:805.
69. Al-Safi Z, Imudia AN, Filetti LC, et al. Delayed postpartum preeclampsia and eclampsia: demographics, clinical course, and complications. *Obstet Gynecol* 2011; 118:1102.

70. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:481.e1.
71. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992; 326:927.
72. Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, et al. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; 27:2257.
73. Hankins GD, Wendel GD Jr, Cunningham FG, Leveno KJ. Longitudinal evaluation of hemodynamic changes in eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:506.
74. Cotton DB, Lee W, Huhta JC, Dorman KF. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:523.
75. Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM. The central hemodynamics of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1443.
76. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, et al. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension* 2011; 57:85.
77. Nabatian S, Quinn P, Brookfield L, Lakier J. Acute coronary syndrome and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1204.
78. Fleming SM, O'Gorman T, Finn J, et al. Cardiac troponin I in pre-eclampsia and gestational hypertension. *BJOG* 2000; 107:1417.
79. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152:330.
80. Thornton CE, von Dadelszen P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30:169.
81. Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:66.
82. Moran P, Lindheimer MD, Davison JM. The renal response to preeclampsia. *Semin Nephrol* 2004; 24:588.
83. Thangaratinam S, Ismail KM, Sharp S, et al. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BJOG* 2006; 113:369.

84. Cnossen JS, de Ruyter-Hanhijärvi H, van der Post JA, et al. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:519.
85. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2281.
86. Milne F, Redman C, Walker J, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005; 330:576.
87. Caughey AB, Stotland NE, Washington AE, Escobar GJ. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 106:156.
88. Levine RJ , Maynard SE , Qian C , et al . Circulación factores angiogénicos y el riesgo de preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 ; 350:672 .
89. Lam C , Lim KH, Karumanchi SA . Circulación factores angiogénicos en la patogénesis y la predicción de la preeclampsia . *Hipertensión* 2005 ; 46:1077
90. Chaiworapongsa T, Romero R, Tarca AL, et al. A decrease in maternal plasma concentrations of sVEGFR-2 precedes the clinical diagnosis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:550.e1.
91. Maynard SE, Min JY, Merchan J, 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; 111:649.
92. Florio P, Reis FM, Pezzani I, et al. The addition of activin A and Inhibin A measurement to uterine artery Doppler velocimetry to improve the early prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.*2003; 21:165-169.
93. Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, et al. Improved early prediction of preeclampsia by combining second trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001; 17: 477-484.
94. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Sigal RJ, Perkins SL, Walker MC. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:45–47.
95. Rumiris D, Purwosunu Y, Wibowo N, Farina A, Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertens Pregnancy.* 2006;25:241–253.

96. Oxxing c, Sand o, Kristensen L, Sottrup-Jensen L. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*.1994; 1201:415-23.
97. Lin TM, et al. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol*.1974;118:223–236. 1
98. Sjoberg J, Wahlstrom T, Grudzinskas JG, Sinosich MJ. Demonstration of pregnancy-associated plasma protein like material in the fallopian tube. *Fertil Steril* 1986; 45(4):517-21.
99. Khosravi J, Diamandi A, Krishna RG, Bodani U, Mistry J, Khaja N.. Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*. 2002;35:531-8.
100. Toop K, Klopper A. Concentration of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with pre-eclamptic toxemia. *Placenta Suppl*. 1981;3:167---73.
101. Herraiz García I, López Jiménez AE, Gómez Arriaga PI, EscribanoAbad D, Galindo Izquierdo A. Uterine arteries Doppler and angio-genic markers (sFlt-1/PlGF): Future implications. *Diagn Prenat*.2011;22:32---40.
102. Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Kebapcilar AG, Torun AN,Ozcimen E, Turkoglu S. Can first-trimester screening program detect women at high risk for gestational diabetes mellitus? *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:137---40
103. Álvarez Silvaes E, et al. Niveles de proteína placentaria A asociada a la gestación: Predictor de macrosomía fetal en gestantes no diabéticas. *Clin Invest Gin Obst*. 2013
104. Wold N, Stone R, Cuckle HS, Grudzinskas G, Borkai G, Branmboli B, et. Al. First trimester concentrations of pregnancy associated plasma A and placental protein 14 in Down's Syndrome. *BMJ*. 1992; 305:425.
105. Smith GCS, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002;87:1762–1767.[PubMed]
106. Smith GCS, et al. Early-pregnancy origins of low birth weight. *Nature*. 2002;417:916.
107. Coskun A, Balbay O, Duran S, Annakkaya AN et al. Pregnancy-associated plasma protein-A and asthma. *Adv. Ther*. 2007, 24(2):362-7.

108. Coskun A, Duran S, Apaydin S. Pregnancy associated plasma protein-A: evaluation of a new biomarker in renal transplant patients. *Transplant proc.* 2007 Dec, 39(10):3072-6.
109. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR Jr, et al.. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2001;345:1022-9.
110. Resch ZT, et al. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines. *Endocrinology.* 2004;145:1124–1129.
111. Conover CA, et al. Differential regulation of pregnancy associated plasma protein-A in human coronary artery endothelial cells and smooth muscle cells. *Growth Horm. IGF Res.* 2008;18:213–220.
112. Hirose T: Exogenous stimulation of corpus luteum formation in the rabbit: influence of extracts of human placenta, decidua, fetus, hydatid mole, and corpus luteum on the rabbit gonad. *J Jpn Gynecol Soc* 1920, 16:1055.
113. Zondek B, Aschheim S: The Zondek-Ascheim Pregnancy Test. *Can Med Assoc J* 1930, 22:251-253.
114. Aschheim S, Zondek B: Das Hormon des hypophysenvorderlappens: testobjekt zum Nachweis des hormons. *Klin Wochenschr* 1927, 6:248-252.
115. Gey GO, Jones GES, Hellman LN. The production of a gonadotrophic substance (prolan) by placental cells in tissue culture. *Science* 1938;88:306.
116. Bahl OP, Carlsen RB, Bellisario R, Swaminathan N: Human chorionic gonadotrophin: Amino acid sequences of the α and β subunits. *J Biol Chem* 1975, 250:5247-5253. PubMed Abstract | Publisher Full Text
117. Morgan FJ, Birken S, Canfield RE: The amino acid sequence of human chorionic gonadotropin. The α -subunit and the β -subunit. *J Biol Chem* 1975, 250(13):5247-5258.
118. Cartwright P, DiPietro D: Ectopic pregnancy: changes in serum human chorionic gonadotropin concentration. *Obstet Gynecol* 1984, 63:76-80.
119. Batzer F, Schlaff S, Goldfarb A, Corson S: Serial β -subunit human chorionic gonadotropin doubling time as a prognosticator of pregnancy outcome in an infertile population. *Fertil Steril* 1981, 35:307-312.

120. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*
121. Sibai BM, Gordon T, Thom E, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 Pt 1):642–648.
122. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1003–1010.
123. Yogeve Y, Catalano PM. Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009 Jun;36(2):285–300. viii.
124. Wikstrom A-K, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco Use During Pregnancy and Preeclampsia Risk: Effects of Cigarette Smoking and Snuff. *Hypertension.* 2010 May 1;55(5):1254–1259
125. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger G, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2008;21(8):943–947.
126. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, et al. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662–70).
127. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(10):918-49.
128. Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39(2):225-8.
129. Van Ravenswaaij R, Tesselaar-van der Goot M, de Wolf S, van Leeuwen-Spruijt M, Visser GH, Schielen PC. First-trimester serum PAPP-A and f β -hCG concentrations and other maternal characteristics to establish logistic regression-based predictive rules for adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2011;31(1):50-7. Epub 2010 Sep 8.

130. Canini S, Prefumo F, Pastorino D et al. Association between birth weight and first-trimester free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril* 2008 Jan; 89(1):174-8.
131. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, 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.
132. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1319.
133. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD004659.

CAPITULO IX: ANEXOS

Hoja de recolección de datos

Datos de filiación y antecedentes

Edad	
Etnia	
Índice de masa corporal	
Gestas previas	
Habito tabáquico	
Tipo de concepción	
Edad gestacional a la terminación del embarazo	
Tipo de parto	

Exámenes complementarios

Semana gestacional a la que se tomo la muestra del screnning del primer trimestre	
PAPP-A MoM	
BHCG MoM	