



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

TESIS
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A: potenciales
marcadores predictivos de Preeclampsia en Mendoza**

Tesista: Esp. Raquel de Lourdes Martín
Director: Dra. Laura María Vargas Roig
Codirector: Dr. Eduardo Rodríguez Echandía

Mendoza - 2016



UNCUYO
UNIVERSIDAD
NACIONAL DE CUYO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

TESIS
MAESTRÍA EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A: potenciales
marcadores predictivos de Preeclampsia en Mendoza**

CARRERA DE POSGRADO

Tesista: Esp. Raquel de Lourdes Martín
Director: Dra. Laura María Vargas Roig
Codirector: Dr. Eduardo Rodríguez Echandía

Mendoza - 2016

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Laura María Vargas Roig, directora de esta tesis, por el interés y apoyo puesto en este trabajo, por su orientación científica y dedicación, haciendo posible la realización y culminación de este trabajo.

Al Dr. Eduardo Rodríguez Echandía, codirector de esta tesis, por su dedicación y experimentada enseñanza.

A la Dra. Silvina Beatriz Nadín y Licenciada en Genética Mayra Lys Sottile, por su desinteresada colaboración sin la cual no hubiera sido posible esta investigación.

A las compañeras del Servicio de Laboratorio Central y Servicio de Alto Riesgo del hospital "Luis Carlos Lagomaggiore" por la ilusión puesta desde el principio en este proyecto.

A la Licenciada Ángela Magdalena Diblasi por su colaboración desinteresada en el análisis estadístico del estudio.

A mi madre porque con su manera de afrontar la vida he recibido todas las fuerzas para llevar a cabo esta tesis. Gracias por estar siempre a mi lado.

A "Dios" porque guía mi vida.

ABREVIATURAS

AC: antes de Cristo

ADN: ácido desoxirribonucleico

ADAM 12: desintegrina-A y Metaloproteasa-12

ADAM12 (L): desintegrina-A y Metaloproteasa-12 larga

ADAM12 (S): desintegrina-A y Metaloproteasa-12 corta

AFP: alfa fetoproteína

AHA: American Heart Association (Asociación Americana del Corazón)

AST: aspartato aminotransferasa

AT1: receptor 1 angiotensina

B-hCG: gonadotropina coriónica humana (B-hCG)

BR: bilirrubina

C3: complemento 3

CD45+: receptor CD 45 positivo

CD56+: receptor CD 56 positivo

CD69+: receptor CD 69 positivo

CD16+: receptor CD 16 positivo

CD95 (APO-1/Fas) / CD95L (APO-1L/FasL): clúster de diferenciación 95 / apoptosis antígeno 1 (APO-1), / miembro de la súper familia del receptor del factor de necrosis tumoral 6 (TNFRSF6) / Ligando de CD95 (CD95L)

CID: coagulación intravascular diseminada

CONICET: Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

DE: desviación estándar

EE: error estándar

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic acid (ácido etilendiaminotetraacético)

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

EO: estrés oxidativo

eNOS-3: enzima endotelial oxido nítrico sintetasa tipo 3

EROs: especies reactivas de oxígeno

ET-1: endotelina tipo 1

F2 ISO: F2 isoprostano

FLASOG: Federación Latinoamericana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

FM: feto muerto

FP: falso positivo

FSH: hormona folículo estimulante

GOT: transaminasa glutámico oxalacética

Hb: Hemoglobina

HLA: antígeno leucocitario humano

HLA-C: antígeno leucocitario humano tipo C

HELLP: de las siglas en inglés H por hemólisis, EL por enzimas hepáticas elevadas y LP por disminución de plaquetas

HIF-1 α : factor inducible por hipoxia -1 subunidad α

HTG: hipertensión gestacional

IC: intervalo de confianza

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular tipo 1

IFN- γ : interferón γ

IGF: factor de crecimiento insulínico

IGFBP: proteína fijadora/transportadora del factor de crecimiento insulínico

IGFBP-2: proteína fijadora/transportadora del factor de crecimiento insulínico tipo 2

IGFBP-3: proteína fijadora/transportadora del factor insulínico de crecimiento tipo 3

IGFBP-4: proteína fijadora/transportadora del factor de crecimiento insulínico tipo 4

IGFBP-5: proteína fijadora/transportadora del factor insulínico de crecimiento tipo 5

IgG: inmunoglobulina tipo G

IgM: inmunoglobulina tipo M

IL-1 β : interleuquina tipo 1 β

IL-2: interleuquina tipo 2

IL-6: interleuquina tipo 6

IL-8: interleuquina tipo 8

IL-19: interleuquina tipo 19

IMC: índice de Masa Corporal

IP: índice de pulsatilidad

K5: 5 de Korotkof

KIR: Receptores de tipo inmunoglobulina de células asesinas

LCR: longitud coronilla rabadilla

LDH: láctico deshidrogenasa

LH: hormona luteinizante

LPS: lipopolisacáridos

MDA: malondialdehido

Media ±EE: media ± error estándar

Mediana ± RIC: Mediana ± rango intercuartil

MoM: múltiplos de mediana

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

n: muestra

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

NO: óxido nítrico

NS: no significativo

OR: Odds ratio, razón de posibilidades

p: significancia estadística

P5: percentil 5

P10: percentil 10

PAI 1: activador del plasminógeno placentario tipo 1

PAI 2: activador del plasminógeno placentario tipo 2

PAPP-A: pregnancy associated plasma protein A (proteína plasmática asociada al embarazo A)

PE: preeclampsia

PG2: prostaglandina G tipo 2

PIGF: factor de crecimiento placentario

pO2: tensión de oxígeno

PP13: placental protein 13 (proteína placentaria 13)

PTX3: pentraxina larga 3

RCIU: restricción del crecimiento intrauterino

RIC: rango intercuartil

ROC: receiving operating characteristic

RR: riesgo relativo

RVP: razón de verosimilitud positiva

sCD105: Endoglina Soluble

sEng: endoglina soluble

sFlt-1: tirosina soluble forma quinasa tipo 1

SFlt1-14: forma de splicing de tirosina soluble forma quinasa 1 o receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial

SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales

STB: sincitiotrofoblasto

STBM: microfragmentos de sincitiotrofoblasto

sVEGFR-1: Receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial o variante soluble del receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular

sVEGFr: variante soluble del receptor del factor del crecimiento del endotelio vascular

TA: tensión arterial

TAD: tensión arterial diastólica

TAM: tensión arterial media

TAS: tensión arterial sistólica

TBX A2: tromboxano A2

TEV: trofoblasto extravellositario

TFG: Tasa de Filtración Glomerular

TGF- β : factor de crecimiento transformante β

TGF- β 1: factor de crecimiento transformante β 1

TGF- β 3: factor de crecimiento transformante β 3

TNF: factor necrosis tumoral

TNF- α : factor α de necrosis tumoral

TLR-4: receptores tipo Toll tipo 4

TLRs: receptores tipo Toll

TPA: activador del plasminógeno tisular

TSH: hormona estimulante de la tiroides

NHBPEPWGR: National High Blood Pressure Education Program Working Group Report in High Blood Pressure in Pregnancy (Grupo de Estudio de la Hipertensión arterial en el Embarazo)

UNESCO: Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund (Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia)

u-NK: Natural Killer uterinos

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

VEGF R1: receptor 1 del factor de crecimiento endotelial vascular

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

χ^2 : chi-cuadrado

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Capítulo 1. Introducción	23
Capítulo 2. Antecedentes	27
2.1. Definición	27
2.2. Epidemiología	28
2.3. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo	30
2.4. Factores de riesgo	36
2.5. Etiopatogenia	39
2.5.1. Placentación anómala	39
2.5.1.1. Isquemia placentaria	39
2.5.1.2. Disfunción endotelial y síndrome inflamatorio sistémico	45
2.5.2. Estrés Oxidativo	46
2.5.3. Apoptosis	47
2.5.4. Factores antiangiogénicos	49
2.5.4.1. sVEGFr o sFlt-1	50
2.5.4.2. s-Eng	53
2.5.5. Otras sustancias No antiangiogénicos	55
2.5.6. Predisposición Genética	55
2. 6. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia	56
2.6.1. Sistema Cardiovascular	57
2.6.2. Sistema Renal	57
2.6.3. Sistema de coagulación y hemático	58
2.6.4. Sistema Hepático	59

2.6.5. Sistema Neurológico	59
2.7. Complicaciones	62
2.7.1. Complicaciones maternas	62
2.7.2. Complicaciones fetales	62
2.8. Diagnóstico precoz de la preeclampsia	63
2.8.1. Métodos clínicos y de laboratorio en la predicción de preeclampsia	63
2.8.1.1. Factores de riesgo en la Historia Clínica y embarazo actual	63
2.8.1.2. Tensión arterial	64
2.8.1.3. Uricemia	64
2.8.2. Marcadores Bioquímicos	64
2.8.2.1. Factores angiogénicos circulantes	66
2.8.2.1.1. Receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial o Flt-1 soluble (sVEGF-R1 o sFlt-1)	66
2.8.2.1.2. Factor de crecimiento placentario (PIGF)	66
2.8.2.1.3. Factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF)	67
2.8.2.1.4. Endoglina Soluble (sEng o sCD105)	67
2.8.2.2. Pentraxina larga 3	68
2.8.2.3. Insulina	68
2.8.2.4. Gonadotropina coriónica humana (hCG)	69
2.8.2.5. Desintegrina-A y Metaloproteasa-12 (ADAM12)	70
2.8.2.6. ADN fetal circulante	71
2.8.2.7. Marcadores ecográficos	71
2.8.2.8. Marcadores del presente estudio	72
2.8.2.8.1. Activina A e Inhibina A	72
2.8.2.8.2. Proteína Placentaria 13	77
2.8.2.8.3. Proteína A plasmática asociada al embarazo	79

2.8.2.9. Estudios combinados	83
2.8.2.9.1. Combinación de Doppler y marcadores séricos	83
Capítulo 3. Justificación e Hipótesis	86
3.1. Justificación	86
3.2. Hipótesis	87
Capítulo 4. Objetivos	89
4.1. Objetivo general	89
4.2. Objetivos específicos	89
Capítulo 5. Metodología	91
5.1. Diseño del estudio	91
5.2. Población	91
5.2.1. Universo o población objetivo	91
5.2.2. Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión	91
5.2.2.1. Criterios de inclusión para las gestantes	91
5.2.2.2. Criterios de exclusión	90
5.2.3. Muestras	92
5.2.4. Consideraciones Éticas	92
5.2.5. Variables del estudio	93
a. Edad gestacional	93
b. Edad	93
c. Índice de Masa Corporal (IMC)	93
d. Tensión Arterial Media (TAM)	93
e. Activina A en suero materno	93
f. Inhibina A en suero materno	93
g. PP13 en suero materno	94
h. PAPP-A en suero materno	94

i. Preeclampsia	94
5.3. Material y métodos	95
5.3.1. ELISA (Inmunoensayo enzimático test)	96
5.3.2. Recolección de información y datos antropométricos	96
5.3.3. Seguimiento de las participantes	96
5.4. Análisis estadístico	97
Capítulo 6. Resultados	100
6.1. Descripción Global de la muestra	100
6.2. Preeclampsia	104
6.2.1. Descripción de los casos	104
a. Características demográficas de las participantes. Ingreso al protocolo del estudio	104
b. Características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo	108
c. Características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo	111
d. Características demográficas de las participantes. Tercer trimestre del embarazo	114
6.2.2. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia	118
a. Primer trimestre del embarazo	118
b. Segundo trimestre del embarazo	122
6.2.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y características de las áreas bajo la curva	126

a. Primer trimestre del embarazo	126
b. Segundo trimestre del embarazo	128
6.2.4. Análisis Asociativo	129
6.3. Preeclampsia Leve y Severa	130
a. Características demográficas de las participantes. Al momento de ingreso al protocolo del estudio	130
b. Características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo	134
c. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre del embarazo	137
d. Características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo	141
e. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre del embarazo	144
6.4. Preeclampsia Temprana y Tardía	150
a. Características demográficas de las participantes. Al momento de Ingreso en el protocolo del estudio	150
b. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo	153
c. Análisis comparativo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A, entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en temprana y	157

tardía, en el primer trimestre del embarazo	
d. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo	161
e. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre del embarazo	164
Capítulo 7. Discusión	170
Capítulo 8. Conclusión	178
Capítulo 9. Bibliografía	181
Capítulo 10. Anexos	209

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Factores de riesgo asociados a preeclampsia	37
Tabla II. Determinación de Activina A en preeclampsia	73
Tabla III. Determinación de Inhibina A en preeclampsia	74
Tabla IV. Determinación conjunta de Activina A e Inhibina A en preeclampsia	75
Tabla V. Determinación de PP13 (Proteína Placentaria 13) en preeclampsia	78
Tabla VI. Determinación de PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A) en preeclampsia	81
Tabla VII. Antecedentes obstétricos de las participantes incorporadas al estudio (n=85)	101
Tabla VIII. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes incorporadas al estudio (n=85)	102
Tabla IX. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia al momento de ingreso al protocolo del estudio	106
Tabla X. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo	109
Tabla XI. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo	112
Tabla XII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con	115

preeclampsia en el tercer trimestre de embarazo (al tiempo de la terminación de la gestación)

Tabla XIII. Análisis descriptivo de los valores de Activina A, Inhibina A, Proteína **119**

Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia en el primer trimestre del embarazo (10-12 semanas)

Tabla XIV. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y **123**

Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia en el segundo trimestre del embarazo (17-20 semanas)

Tabla XV. Análisis descriptivo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, **126**

Valor Predictivo Negativo y características de las áreas bajo la curva de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo para la detección de preeclampsia en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Tabla XVI. Análisis descriptivo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, **128**

Valor Predictivo Negativo y características de las áreas bajo la curva de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo para la detección de preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Tabla XVII: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **131**

pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, al momento de ingreso al protocolo del estudio

Tabla XVIII: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **135**

pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con

preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Tabla XIX. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y **138**

Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Tabla XX: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **140**

pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Tabla XXI: Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y **145**

Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Tabla XXII: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **151**

pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, al momento de ingreso al protocolo del estudio

Tabla XXIII: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **154**

pacientes con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Tabla XXIV. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y **158**

Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Tabla XXV: Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de **162**
pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con
preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20
semanas) del embarazo

Tabla XXVI. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y **165**
Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes
embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia,
clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del
embarazo

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Invasión trofoblástica, en el embarazo normal (izquierda) y en la preeclampsia (derecha)	41
Figura 2. Disfunción endotelial. Tirosina soluble forma quinasa tipo 1 (sFlt-1) y endogлина soluble (sEng). Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1)	52
Figura 3. Estadios de la preeclampsia	54
Figura 4. Patogénesis de la preeclampsia	61
Figura 5. Número total de participantes en el estudio (N=85)	100
Figura 6. Distribución por grupos etarios del total de la muestra (n=85)	103
Figura 7. Distribución de los valores del índice de masa corporal (IMC) del total de la muestra (n=85)	103
Figura 8. Distribución de los valores de la tensión arterial media (TAM) del total de la muestra (n=85)	104
Figura 9. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa corporal y tensión arterial media de las participantes incorporadas al protocolo del estudio (n=39)	107
Figura 10. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y la tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)	110
Figura 11. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del segundo trimestre (17-20	113

semanas) del embarazo (n=39)

Figura 12. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa **117**

corporal y tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del tercer trimestre (al tiempo de la terminación de la gestación) (n=39)

Figura 13. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango **121**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 14. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango **125**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 15. Curvas ROC (receiver operating characteristic) para el primer trimestre (10- **127**

12 semanas) del embarazo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A

Figura 16. Curvas ROC (receiver operating characteristic) para el segundo trimestre **129**

(17-20 semanas) del embarazo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A

Figura 17. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa **133**

corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, al momento de ingreso al protocolo del estudio (n=39)

Figura 18. Representación de la media \pm el error estándar de índice de masa corporal **136**

y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 19. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango **140**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10- 12 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 20. Representación de la media \pm el error estándar de índice de masa corporal **143**

y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 21. Análisis comparativo de medias \pm error estándar y medianas \pm rango **148**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en leve y severa, en la muestra del segundo trimestre (17- 20 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 22. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa **153**

corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, al momento del ingreso al protocolo del estudio (n=39)

Figura 23. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal **156**

y tensión arterial media de las pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 24. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango **160**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en la muestra del primer trimestre (10- 12 semanas) del embarazo (n=39)

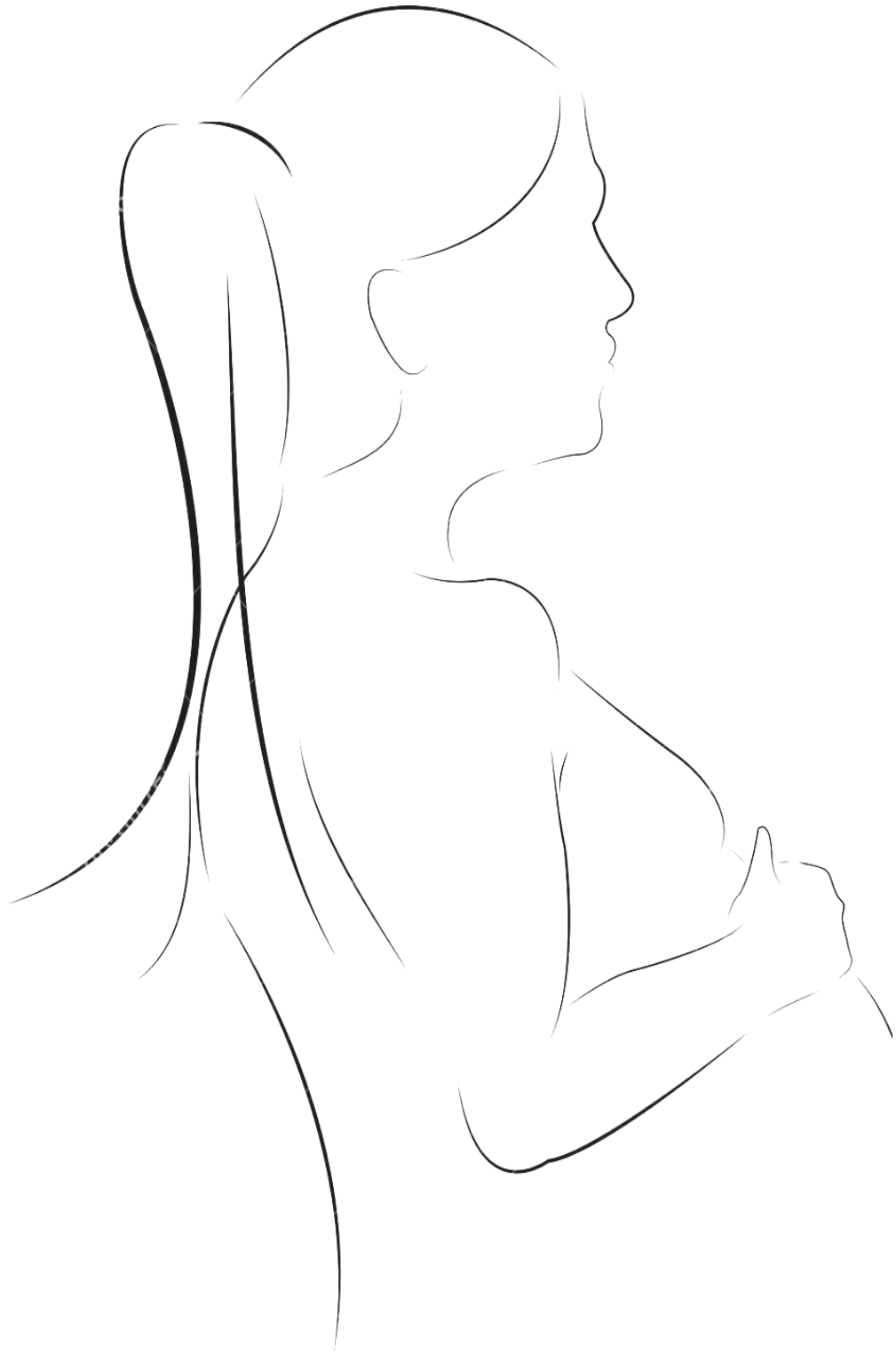
Figura 25. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal **164**

y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

Figura 26. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango **167**

intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) de embarazo (n=39)

Capítulo 1.
INTRODUCCIÓN



Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A: potenciales marcadores predictivos de Preeclampsia en Mendoza

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

El presente trabajo aborda la determinación de proteínas séricas en una población representativa de la provincia de Mendoza en la República Argentina que podría ser utilizada en la predicción de preeclampsia, un estado hipertensivo, cuya importancia radica en constituir la primera causa de muerte materna en países en desarrollo (Donoso, 2006; Duley, 2009). Pese a los múltiples avances en medicina, aún no existen estrategias eficientes para prevenir esta patología, siendo la interrupción del embarazo el único tratamiento efectivo actualmente disponible.

La preeclampsia, es un proceso mórbido específico, multisistémico e idiopático de la gestación y del puerperio humano (Gómez, 2000; Pacora, 2006). Se lo puede describir como un síndrome de amplio espectro caracterizado por disminución de la perfusión orgánica secundaria a un proceso generalizado de activación endotelial y vasoespasmo (Pacora, 2006; Pacheco, 2006). Por lo tanto, la preeclampsia es una enfermedad de la placenta y de su sitio de implantación, demostrándose en los vasos de la circulación útero placentaria la anormalidad más precoz (Chamy, 2004; Pacheco, 2006). Por una etiología aún desconocida, se frustra la función esencial del trofoblasto (Gustaaf, 1999), que consiste en la modificación de la pared de las arteriolas espirales para que estas se conviertan en simples conductos de permanente amplia luz, que permitirán una fácil perfusión con el consiguiente normal crecimiento y desarrollo del producto de la concepción (Gómez, 2000; Chamy, 2004; Pacora, 2006).

La preeclampsia es una complicación que se produce en el 3-14 % de todos los embarazos, en el 30% de las gestaciones múltiples, en el 30% de los embarazos en mujeres diabéticas, y en el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión

crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embarazadas que, fuera de este desorden, son nulíparas sin otras complicaciones aparentes (Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Presidencia de la Nación Argentina. 2° Edición; 2010). Mundialmente, se atribuyen más de 100.000 muertes maternas al año por la aparición de preeclampsia y eclampsia (convulsiones o coma coincidente en una paciente con preeclampsia) (WHO, 2005), asociándose a una mortalidad perinatal y neonatal de hasta el 10% (Altman y col, 2002).

En el año 2007, en Argentina, los estados hipertensivos fueron la tercera causa de muerte materna con el 13,7% de todas las muertes (306 casos). Durante el año 2010 con la misma tasa de mortalidad materna (4.4 por cada 10.000 nacidos vivos), el 11,2% fue por causa de los trastornos hipertensivos del embarazo y puerperio representando la segunda causa de muerte directa sobre un total de 331 casos (Fundación Contemporánea. Las verdaderas causas de la mortalidad materna en Argentina, 2012).

A pesar de tratarse de una de las patologías más importantes de la gestación, no existe una clasificación universal. En el año 2000 el grupo de trabajo sobre la hipertensión en el embarazo de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (NHBPEPWG, 2000) propuso la clasificación vigente: hipertensión gestacional, hipertensión crónica, preeclampsia asociada a hipertensión crónica, preeclampsia y eclampsia. De ellos la preeclampsia es la complicación médica más frecuente del embarazo y se caracteriza por la presencia de hipertensión arterial y proteinuria que aparecen después de las 20 semanas de gestación.

Considerada como una enfermedad originada en una mala interacción entre el trofoblasto y las arterias espirales uterinas, existen varias teorías que explican su génesis. Dichas teorías se centran en una respuesta inflamatoria incrementada, alteraciones inmunológicas y predisposición genética asociadas con la disminución de la invasión trofoblástica que es el factor de inicio de la enfermedad. Las células citotrofoblásticas extravelosas no producen las modificaciones en las arterias espirales uterinas. Esto conduce a un sistema vascular de alta resistencia con la consecuente producción anormal de moléculas, que difundiéndose en el organismo causan disfunción endotelial generalizada, condicionando principalmente vasoespasmo, hipoxia, edema y hemorragia que darán lugar al amplio espectro de cuadros clínicos (Pacora, 2006; Pacheco, 2006).

Existen diversos factores de riesgo cuya incidencia depende de las características de cada población, variando en países desarrollados, en vías de desarrollo y sub-desarrollados (Gómez, 2000).

Un desafío actual de la obstetricia sigue siendo el detectar tempranamente el riesgo de desarrollar preeclampsia. Durante los últimos años, diversas hormonas y proteínas fueron evaluadas como posibles marcadores de preeclampsia siendo los más precoces **Activina A** (Petraglia y col., 1995; Muttukrishna y col., 1997; Akolekar y col., 2011), **Inhibina A** (Cuckle y col., 1998; Aquilina y col., 1999; Sebire y col., 2000; Phupong y col., 2009; Audibert y col., 2010), **proteína placentaria 13** (PP13) (Burger y col., 2004; Nicolaides y col., 2006; Chafetz y col., 2007; Spencer y col., 2007; Odibo y col., 2011; Moslemi-Zadeh y col., 2012) y **proteína A plasmática asociada al embarazo** (PAPP-A) (Bersinger y col., 2003; Spencer y col., 2007; Poon y col., 2009; Moslemi Zadeh y col., 2012; Park y col., 2014), sin embargo, no han sido utilizados en nuestro medio por lo que representa un área pendiente de estudio. Por ello, el propósito de esta investigación es la detección precoz de la enfermedad a través de la búsqueda de marcadores moleculares específicos indicadores de que el proceso de la implantación embrionaria es incorrecto y que, como consecuencia de esto se desarrollará la enfermedad. La identificación de los marcadores mencionados podría ayudar considerablemente en este problema de salud pública en la predicción de la preeclampsia para realizar un mejor tratamiento y así evitar o reducir las complicaciones y, por tanto, mejorar los resultados obstétricos materno-perinatales ya que, actualmente el único tratamiento existente definitivo es la terminación de la gestación.

La presunción de que la determinación de Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A en la población en estudio es útil para predecir la aparición de la preeclampsia a antes de las 20 semanas de gestación y la relación de las concentraciones con la severidad de la enfermedad constituyen las hipótesis de este trabajo.

Aunque diferentes disciplinas del área de la salud realizan constantemente la evaluación y el control de esta enfermedad, esta investigación se encuadra específicamente en el campo de la salud materno-perinatal.

Capítulo 2.
ANTECEDENTES



Capítulo 2. ANTECEDENTES

2.1. Definición

La preeclampsia (PE) se define como un padecimiento que se manifiesta, en general, desde la vigésima semana del embarazo, durante el parto y el puerperio, caracterizado por hipertensión arterial y proteinuria (NHBPEPWG, 2000; Sibai, 2003); y en los casos más graves convulsiones y coma (denominándose eclampsia) (Parada, 2000; Teppa Garrán y Terán, 2001). Excepcionalmente puede presentarse antes de las 20 semanas en pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional o Síndrome Antifosfolipídico severo.

Se define como hipertensión arterial en el embarazo aquella tensión arterial sistólica (TAS) igual o superior a 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) igual o superior a 90 mmHg, registrada en 2 tomas separadas por lo menos por 6 horas en el transcurso de una semana (Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo, 2010; Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2011-2013. Fascículo 4 de Actualización, 2011; FLASOG 2012).

En el pasado se ha recomendado que un incremento de 30 mm Hg de la TAS y/o 15 mm Hg de la TAD se use como un criterio de diagnóstico, incluso cuando los valores absolutos estén debajo de 140/90 mmHg. Si bien para algunos este aumento es suficiente para diagnosticar hipertensión y para otros no, su presencia obliga a un seguimiento y control mucho más estricto (NHBPEPWG, 2000) por lo que en el presente los criterios que definen la preeclampsia para estos autores son: Aparición a partir de la 20^{ma} semana de gestación de TAS \geq 140 mm Hg y/o una TAD \geq 90 mmHg registradas en 2 oportunidades, con una separación de 4-6 horas pero inferior a 7 días y proteinuria definida como la presencia de 300 mg o más de proteínas en una muestra de orina recolectada durante 24 horas (método cuantitativo). Se puede realizar la lectura a través de tiras reactivas, en dos muestras de orina tomadas al azar con un intervalo de por lo menos 4-6 horas y de no más de 7 días, pero dado que el grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente durante el transcurso del día,

incluso en casos graves, el diagnóstico definitivo de proteinuria, debe realizarse con el método cuantitativo.

El nivel promedio de la TA normal durante el embarazo es de 116 +/- 12 y de 70 +/-7 (sistólica y diastólica respectivamente) (Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo, 2010).

2.2. Epidemiología

Los trastornos hipertensivos del embarazo son un grupo de padecimientos cuya notoriedad se refleja en los altos índices de morbimortalidad materna y fetal que representan del 5 al 10% de todas las gestaciones (Leeman y Fontaine, 2008; Hutcheon y col., 2011; Barra y col., 2012). Si nos situamos en América Latina y el Caribe, los reportes más recientes demuestran que los trastornos hipertensivos del embarazo causan el 25,7% de las muertes maternas. Este porcentaje es mayor que en cualquier otra región del mundo (FLASOG 2012). Más aún, en países como Colombia, hasta el 42% de las muertes maternas son debidas a esta patología (López-Jaramillo y col., 2001).

La incidencia de la preeclampsia en todo el mundo es de 2% a 8% de todos pregnancies (Opitasari y Andayasari, 2014). La prevalencia es variada. La Organización Mundial de la Salud estima que la incidencia de preeclampsia es siete veces mayor en los países en desarrollo que en los desarrollados (2,8% y 0,4% de los nacidos vivos respectivamente) y la incidencia de eclampsia en los países desarrollados de Europa y en Norteamérica es similar y se estima alrededor de 5 a 7 casos por cada 10.000 partos, mientras que en países en desarrollo es variable, oscilando entre 1 caso por cada 100 embarazos a 1 caso por cada 1.700 embarazos (Vargas-Hernández, 2012). Las tasas de los países africanos como Sudáfrica, Egipto, Tanzania y Etiopía varían de 1,8% a 7,1% y en Nigeria, la prevalencia oscila entre 2% y 16,7% (Thiam y col, 2003; Osungbade y Ige 2011; WHO, 2015). En otros como Indonesia, la incidencia de preeclampsia varía de 3% a 10% (Opitasari y Andayasari, 2014).

Según la Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. Presidencia de la Nación Argentina. 2° Edición; 2010 la preeclampsia complica el 3 al 14% de todos los embarazos (Martell Claros, 2011), el 30% de las gestaciones múltiples, el 30% de los embarazos en mujeres diabéticas y el 20% de las gestaciones en las mujeres con hipertensión crónica. Sin embargo, dos tercios de todos los casos ocurren en embarazadas que, fuera de este desorden, son nulíparas sin otras complicaciones aparentes. Mundialmente, se atribuyen más de 100.000 muertes maternas al año debido a preeclampsia y eclampsia (WHO, 2005), asociándose a una mortalidad perinatal y neonatal de hasta el 10% (Altman y col., 2002). En países desarrollados como Inglaterra, la incidencia de las complicaciones secundarias es de 4,9 por 10.000 nacidos vivos (Pacheco, 2001; Lo y col., 2013). En concreto, la preeclampsia y eclampsia en el Reino Unido fueron responsables del 14% de las muertes maternas en 100.000 partos entre los años 2003 y 2005 (Lewis, 2007) y en España, la preeclampsia y eclampsia se encuentran entre las tres primeras causas de ingreso materno a la unidad de cuidados intensivos, junto con la hemorragia posparto y el edema agudo de pulmón. La preeclampsia en este país tiene una mortalidad materna de 2-16/100.000 recién nacidos vivos (González y col., 2005), similar a la mortalidad reportada en Chile de 5,8/100.000 nacidos vivos. Aun más, se ha demostrado una relación entre la preeclampsia y enfermedades cardiovasculares y metabólicas en un futuro. Las mujeres que presentan esta enfermedad durante el embarazo cuadruplican el riesgo de desarrollar Hipertensión Arterial Crónica y duplican el riesgo de Enfermedad Isquémica Coronaria, Infarto y Tromboembolismo Venoso (Bellamy y col., 2007).

Los trastornos hipertensivos constituyen además, una de las principales causas de prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) (WHO, 2002). La preeclampsia y eclampsia se asocian a una mortalidad perinatal y neonatal de hasta el 10% (Altman y col., 2002). Adicionalmente, la preeclampsia aumenta el riesgo de parto prematuro, bajo puntaje de APGAR, convulsiones febriles, encefalopatía y admisión en la unidad neonatal de cuidados intensivos (Hutcheon y Lisonkova, 2011). La relación entre los trastornos hipertensivos del embarazo y la RCIU está muy bien establecida. De hecho, los hijos de pacientes con Preeclampsia tienen 3-4 veces más riesgo de ser fetos con RCIU. Esta condición se define como la condición en la que el feto tiene un peso menor al percentil 10 para esa población a una

determinada edad gestacional y se calcula que se presenta en el 3-10% de los embarazos (Galán, 2008). Junto con la preeclampsia y la prematuridad, es una de las principales causas de morbilidad perinatal.

En el año 2007, en Argentina, los estados hipertensivos fueron la tercera causa de muerte materna con el 13,7% de todas las muertes (306 casos) y durante el año 2010 con la misma tasa de mortalidad materna, 4,4 por cada 10.000 nacidos vivos, el 11,2% fue por causa de los trastornos hipertensivos del embarazo y puerperio representando la segunda causa de muerte directa sobre un total de 331 casos (Fundación Contemporánea. Las verdaderas causas de la mortalidad materna en Argentina, 2012).

En Mendoza en el año 2010, la tasa de mortalidad materna coincidió con la del país: 4,4 por cada 10.000 nacidos vivos. En la maternidad “José Federico Moreno” del hospital “Luis Carlos Lagomaggiore” esta patología produjo dos muertes maternas, una complicada con síndrome de HELLP (de las siglas en inglés H por hemólisis, EL por enzimas hepáticas elevadas y LP por disminución de plaquetas) y otra con Eclampsia sobre un total de seis muertes y 5.713 nacimientos.

2.3. Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo

La clasificación de los trastornos hipertensivos fue establecida en el año 1972 por el American College of Obstetricians and Gynecologists determinándose los siguientes cuatro grupos:

- A. Hipertensión de inicio reciente y/o proteinuria en el embarazo: 1. Hipertensión gestacional (sin proteinuria); 2. Proteinuria gestacional (sin hipertensión) y 3. Preeclampsia (hipertensión con proteinuria).
- B. Hipertensión crónica y enfermedad renal: 1. Hipertensión crónica sin proteinuria; 2. Enfermedad renal crónica (proteinuria con y sin hipertensión) y 3. Hipertensión crónica con preeclampsia agregada.
- C. No clasificadas: 1. Hipertensión y/o proteinuria que aparezcan después de la semana 20 de gestación; 2. Como el inciso anterior, cuando se nota por primera vez durante el embarazo, trabajo de parto o puerperio y si hay

antecedentes insuficientes que permitan el diagnóstico para las categorías A y B.

D. Eclampsia: Presentación antenatal, en trabajo de parto o en el puerperio (Chesley, 2006).

Esta clasificación fue modificada y actualmente se acepta como base de clasificación la correspondiente a la última reunión del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy del año 2000 (NHBPEPWG, 2000). El grupo de trabajo estuvo integrado por múltiples organizaciones científicas y gubernamentales de Estados Unidos, con expertos de la talla de Lindheimer, Sibai, Green y Cunningham. Esta reunión tuvo la importancia de definir cuestiones tan importantes como el excluir los edemas de los criterios diagnósticos de la preeclampsia, o tan básicas como la forma de tomar la presión considerando la fase 5 de Korotkoff (K5) y no la 4 como se hacía antes en forma controversial para la tensión arterial diastólica (TAD). Esta clasificación de los estados hipertensivos del embarazo supone cuatro categorías básicas: hipertensión gestacional, preeclampsia, hipertensión arterial crónica y preeclampsia sobre agregada a hipertensión arterial crónica.

A continuación se desarrolla la clasificación operativa de la Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo, UNICEF, Ministerio de Salud de la Nación Argentina, 2010:

Hipertensión inducida por el embarazo (HIE) o hipertensión gestacional:

Detección de dos valores de tensión arterial (TA) iguales o mayores a 140/90 mmHg separados por 6 horas después de las 20 semanas de gestación y que se normaliza después de las 12 semanas posparto, sin proteinuria.

La etiología de la hipertensión gestacional no está claro, aunque parece identificar a las mujeres que desarrollarán en el futuro hipertensión esencial (Fisher y col., 1981).

Preeclampsia: Desorden multisistémico que se manifiesta, en general, a partir de las 20 semanas de gestación, por la detección de valores de TA iguales o mayores a 140/90 mm Hg asociado a la presencia de Proteinuria. Excepcionalmente puede manifestarse antes de las 20 semanas en pacientes con Enfermedad Trofoblástica Gestacional o Síndrome Antifosfolípídico Severo.

La proteinuria se define como la excreción en orina de 300 mg de proteínas o más, en una colección de orina de 24 horas. Esta cifra generalmente se correlaciona con 30 mg/dl (una cruz en el dipstick) en una determinación en un examen general de orina. Aproximadamente en el 30% de los casos, la enfermedad puede causar insuficiencia placentaria, lo que conlleva al retardo de crecimiento fetal intrauterino, con aumento de la morbilidad y mortalidad perinatal (Von Dadelzen y col., 2000).

De acuerdo al estado fisiológico de la paciente, la enfermedad se clasifica de la siguiente manera:

- **Preeclampsia Leve:** Detección de valores de TA iguales o mayores a 140/90 mmHg, en dos ocasiones separadas por al menos cuatro horas, con proteinuria igual o superior a 300 mg/24 horas.
- **Preeclampsia Severa:** Detección de cifras de TA iguales o mayores a 160/110 mmHg o aún con valores tensionales menores, pero asociados a uno o más de los siguientes eventos clínicos (Sibai, 2001) o de laboratorio (indicativos de daño endotelial en órgano blanco):
 - Proteinuria > de 5 g/24 horas
 - Alteraciones hepáticas
 - Alteraciones hematológicas
 - Alteraciones de la función renal
 - Alteraciones neurológicas
 - Alteraciones visuales
 - Restricción del crecimiento intrauterino/Oligoamnios
 - Desprendimiento de placenta
 - Edema Agudo de Pulmón (no atribuible a otras causas)

Cuando la preeclampsia se manifiesta antes de la semana 34 del embarazo se denomina **Preeclampsia Precoz (Von Dadelzen, 2003)** o **Temprana (Martell Claros, 2011)** y cuando aparece después de este tiempo **Preeclampsia Tardía**, incluyendo en esta última los cuadros que se manifiestan durante el parto o el posparto. El perfil clínico y analítico es diferente si la preeclampsia es temprana o tardía. Conocemos que entre el 25-50% de las hipertensiones gestacionales que aparecen antes de las 30 semanas de gestación van a desarrollar preeclampsia. En este contexto, la hipertensión sin proteinuria pero con algunos de los síntomas del

tipo cefalea persistente, cambios visuales, restricción del crecimiento fetal, oligoamnios, epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, trombocitopenia u otras alteraciones hepáticas, debería ser tratada como preeclampsia, pues estas mujeres tienen un alto riesgo de morbilidad materna y fetal. Recientemente se ha sugerido que la preeclampsia temprana y la tardía podrían tener diferente fisiopatología y por tanto, ser diferentes formas de la enfermedad. La PE temprana se asocia con anormalidades en el Doppler de la arteria uterina, RCIU, lesiones isquémicas de la placenta y eventos adversos maternos y fetales. La PE tardía se asocia a resistencia normal o aumentada de la arteria uterina con baja afectación fetal y más favorable pronóstico materno-fetal. La PE tardía es más frecuente en pacientes con alto índice de masa corporal y bajas resistencias vasculares totales y la temprana es más frecuente en pacientes con menor índice de masa corporal y con incisura bilateral de la uterina. Estos hechos apoyan la hipótesis de que la PE temprana estaría mediada por la placenta, ligada a alteración de la invasión trofoblástica y con alteración hemodinámica de la arteria uterina y la tardía estaría relacionada con factores constitucionales como un alto índice de masa corporal, y otros factores de riesgo cardiovascular (Martell Claros, 2011).

Esta enfermedad puede desarrollar complicaciones tales como la eclampsia en la que además de los criterios anteriores se presentan convulsiones de difícil control y síndrome HELLP, acrónimo que significa hemólisis con enzimas hepáticas elevadas y trombocitopenia (De Vivo, 2008).

La preeclampsia se resuelve después del parto, que es actualmente el único tratamiento existente definitivo.

Hipertensión crónica: Es la hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación, o hipertensión que se diagnostica por primera vez durante el embarazo y no resuelve a las 12 semanas posparto. Puede ser Primaria o esencial (90% de los casos), o Secundaria a patología renal, reno-vascular, endócrina (tiroidea, suprarrenal) y coartación de aorta (Sibai y col., 2000).

Se clasifica durante el embarazo en:

- **Leve:** TA >140/90 mmHg y < 160/110 mmHg
- **Severa:** TA >160/110 mmHg

Preeclampsia sobre impuesta a hipertensión crónica: Esta entidad se sospecha ante la aparición de proteinuria luego de las 20 semanas o brusco aumento de valores basales conocidos de proteinuria previos, o agravamiento de cifras de TA y/o aparición de síndrome HELLP y/o síntomas neurosensoriales en una mujer diagnosticada previamente como hipertensa.

Alrededor del 10% al 25% de las mujeres embarazadas con hipertensión preexistente desarrollarán preeclampsia sobreimpuesta (Walker, 2000). El riesgo es mayor si la hipertensión es severa y no controlada; así la incidencia de la preeclampsia sobreimpuesta en las pacientes con hipertensión severa varía del 28 al 52% y es tan solo del 4,7% en las hipertensas leves (Sibai, 1991). Las tasas más altas de preeclampsia sobreimpuesta, se ven en las mujeres que tienen insuficiencia renal, historia de hipertensión de más de 4 años de duración, o hipertensión en un embarazo anterior (Sibai y col., 1998).

Eclampsia: Desarrollo de convulsiones tónico clónicas generalizadas y/o de coma inexplicado en la segunda mitad del embarazo, durante el parto o puerperio, no atribuible a otras patologías.

Síndrome HELLP: Grave complicación caracterizada por la presencia de hemólisis, disfunción hepática y trombocitopenia en una progresión evolutiva de los cuadros severos de hipertensión en el embarazo.

El síndrome de preeclampsia y eclampsia se conoce desde hace más de 2.000 años. Las referencias a las convulsiones de la mujer gestante pueden encontrarse en los escritos médicos de la antigua China, India, Egipto y Grecia. Concretamente, Hipócrates en el siglo V AC se refirió a la gravedad que representaba la aparición de convulsiones en una embarazada. Recién en el siglo XVII se diferencian las convulsiones de la embarazada de la epilepsia y la palabra eclampsia aparece entre 1619 (Varandeu) y 1739 (De Sauvages en su tratado de obstetricia como *Eclampsia parturientum*), haciendo referencia al término griego *éklampsis* que significa brillantez, destello, fulgor o resplandor, para referirse al brusco inicio de las convulsiones (Naicker y col., 2003; Chesley's, 2009; Bell, 2010).

Durante la segunda mitad del siglo XIX y hasta los dos o tres primeros decenios del siglo XX, la toxemia, como también se denominó, se confundió con

glomerulonefritis. Durante el mismo periodo también se efectuaron varios estudios de vigilancia, y casi todos los autores informaron “nefritis crónica” como secuela de la enfermedad. Sin embargo, en 1927, Corwin y Eric destacaron que la glomerulonefritis era poco frecuente en la gestación y que la lesión concomitante con eclampsia era principalmente vascular y no renal. Este hecho fue destacado por Reid y Tell, y por Eric y Tilman en 1939 y 1935, respectivamente (Sánchez Sarabia y col, 2005).

La preeclampsia - eclampsia es una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad perinatal. El origen, como se ha comentado, es desconocido y se han emitido muchas teorías y señalado diversos factores para explicarla, pero ninguna se ha confirmado. De la misma manera, tampoco existe un manejo satisfactorio para prevenir el desarrollo de la enfermedad, excepto medidas para evitar o reducir las complicaciones (Afifi y Churchill, 2003; Meher y Duley, 2005).

La eclampsia es una forma grave de la preeclampsia, por lo que se constituye en una de las entidades patológicas de los cuadros hipertensivos del embarazo de alto riesgo obstétrico. Se hace difícil comprender lo que es la eclampsia sin estudiar previamente la preeclampsia, porque la eclampsia se caracteriza por la aparición de convulsiones o coma no causadas por alguna enfermedad neurológica coincidente en una paciente con preeclampsia, sin estar estrictamente relacionado con la gravedad ya que pueden aparecer abruptamente las convulsiones incluso existiendo pocos signos de preeclampsia (Brosens y Renaer, 1972). La eclampsia se observa en el 0,2-0,5% de todos los nacimientos y puede complicar hasta el 1,5% de los embarazos gemelares (Brosens y Renaer, 1972; Vázquez, 2004). La eclampsia se produce en la fase de anteparto en el 46,3% de los casos, intraparto en un 16,4% y posparto en un 37,3%. La eclampsia constituye un severo trastorno multisistémico causado por intensa vasoconstricción e hipertensión, a la que se puede agregar coagulación en vasos pequeños. Los hallazgos post-mortem en pacientes que han fallecido después de presentar eclampsia demuestran alteraciones severas a nivel del parénquima renal, cerebral, hepático, siendo las más importantes el edema y la hemorragia cerebral (Brosens y Renaer, 1972; Vázquez, 1995, Vázquez, 2004).

En relación a la afección hepática en preeclampsia, en 1954 Pritchard comunicó la presencia de hemólisis, trombocitopenia, y otras anormalidades hematológicas

asociadas a la enfermedad hipertensiva del embarazo. Goodlin en 1982 describió en un grupo de pacientes hipertensión y embarazo con cambios hematológicos y elevación de enzimas hepáticas. Se acuñó el acrónimo de HELLP para llamar la atención de la gravedad del problema considerándolo una entidad diferente de la preeclampsia severa. En 1990 después de varios estudios realizados por diferentes autores, Sibai unificó y normó los criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico de este síndrome (Merviela y col., 2004).

El síndrome HELLP es un trastorno severo del estado grávido-puerperal, reconocido en relación con las formas graves de preeclampsia y eclampsia, que ha sido también considerada una preeclampsia “atípica” (Pritchard y col., 1984). El crédito e informe original se atribuye al norteamericano Louis Weinstein, quien el 15 de mayo de 1981 lo sometió a revisión y en enero de 1982 publicó la observación de los primeros 29 casos diagnosticados en pacientes preeclámpticas y eclámpticas con el acrónimo HELLP, que se integra por H por hemólisis, EL por enzimas hepáticas elevadas y LP por disminución de plaquetas (Saleh y col., 1992). Los estudios de la función plaquetaria en preeclampsia sugieren una activación incrementada, reducción en su número y acortamiento en su vida media. La trombocitopenia, definida generalmente por un recuento plaquetario menor de 150.000 mm^3 , ocurre solo en aproximadamente 15% de las mujeres con preeclampsia asociada al síndrome HELLP y en total 5 a 8% de mujeres preeclámpticas en quienes no se desarrolla el síndrome HELLP (Knox y Lans, 1996). El riesgo principal para desarrollar complicaciones hepáticas significativas ocurre también cuando la preeclampsia está asociada a síndrome HELLP. Aproximadamente 20% de la mortalidad materna en preeclampsia se debe a complicaciones hepáticas (MacGillivray, 1958).

2.4. Factores de riesgo

El riesgo relativo de desarrollo de preeclampsia en el embarazo actual se relaciona con la presencia de varios factores como los que se mencionan a continuación: anticuerpos antifosfolípidicos, preeclampsia en embarazo anterior (RR: 7,19; IC 5,85 a 8,83), Diabetes Tipo I y II, embarazo múltiple (RR: 2,93; IC 2,04 a 4,21), historia familiar de preeclampsia en madre o hermanas, edad materna mayor a 40 años, multiparidad e Índice de Masa Corporal mayor a 35. El riesgo de preeclampsia se ve también incrementado en mujeres con hipertensión arterial crónica (RR 9,21),

nefropatías previas (RR 2,94), enfermedades autoinmunes crónicas y con intervalo intergenésico mayor a 10 años. No se ha observado un incremento del riesgo en mujeres adolescentes (Rey y Couturier, 1994; Duckitt y Harrington, 2005; Chesley's, 2009).

En la **Tabla I** se presentan los principales factores de riesgo asociados con el incremento en la incidencia de preeclampsia.

Tabla I. Factores de riesgo asociados a preeclampsia. Reproducido de la Guía para el Diagnóstico y manejo de la Hipertensión en el embarazo 2010

Factores	Riesgo Relativo	IC 95%
Anticuerpos Antifosfolipídicos	9,72	4,34 a 21,75
Preeclampsia en embarazo anterior	7,19	5,85 a 8,83
Diabetes tipo I y II	3,56	2,54 a 4,99
Historia Familiar de preeclampsia (madre, hermanas)	2,90	1,70 a 4,93
Embarazo múltiple	2,93	2,04 a 4,21
Nuliparidad	2,91	1,28 a 6,61
Edad materna > a 40 años:		
. Multíparas	1,96	1,23 a 2,29
. Nulíparas	1,68	1,34 a 2,87
Índice de Masa Corporal > a 35	1,55	1,28 a 1,88

IC: Intervalo de confianza

Para otros autores un importante factor de riesgo para desarrollar preeclampsia es el primer embarazo (Walker, 2000; Sánchez y col., 2005) y varios investigadores han demostrado que la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas es menor que en las primíparas, sin embargo se eleva si las mujeres multíparas tienen una pareja diferente (Villar y col., 2003; Díaz de León y col., 2006). Las multigestas con primipaternidad tienen un riesgo del 24% de desarrollar preeclampsia (Guía de trastornos hipertensivos del embarazo. Bogotá, Colombia. Ministerio de Salud; 2013).

En un estudio de una base de datos de 15.469 partos consecutivos, con una prevalencia de 623 (4%) casos con preeclampsia, los predictores independientes

fueron primiparidad, edad mayor de 35 años, periodo intergenésico mayor de 3 años, aborto previo, embarazo múltiple, obesidad, hipertensión y tabaquismo (Pizzorno y col., 2011). En relación a obesidad en un estudio realizado por Bodnar y col. se demostró que el riesgo de preeclampsia se duplica con un índice de masa corporal de 26 y se triplica con un índice de masa corporal de 30. Por otro lado, un índice de masa corporal de 17 reduce el riesgo de desarrollar preeclampsia en un 57% (Bodnar, 2005). La obesidad está relacionada con resistencia a la insulina, dislipidemia, estrés oxidativo e inflamación crónica, que pueden actuar independientemente o interactuar entre ellos para promover la disfunción endotelial que caracteriza a la preeclampsia. El efecto del tabaquismo es controversial; muchos trabajos han reportado un efecto protector, y algunos han encontrado una mayor incidencia de preeclampsia en mujeres fumadoras (Conde-Agudelo y col., 1999; England y col., 2002; Bakker y col., 2010).

Dentro de los factores de riesgo materno, es importante comentar el factor genético, ya que algunos tipos de preeclampsia muestran predisposición familiar; en la que podría estar implicado un gen recesivo, un gen dominante o una herencia multifactorial. Los genes que se han implicado en la preeclampsia están en relación con genes de la cadena respiratoria mitocondrial, el gen del TNF (factor de necrosis tisular), el gen del angiotensinógeno y el gen que codifica la enzima oxido-nítrico-sintetasa de origen endotelial (Cunningham y col., 2003).

Se ha observado que las hermanas de las mujeres con preeclampsia tienen 2,3 veces más probabilidad de desarrollar esta enfermedad (Carr, 2005). Adicionalmente, se ha determinado que si el padre de la embarazada fue producto de un embarazo con preeclampsia, la gestante en mención tiene un riesgo relativo (RR) de 2,1 para esta patología. El RR se incrementa a 3,3 si es la madre de la embarazada quien fue producto de un embarazo con preeclampsia (Esplin, 2001a).

En otros estudios, también se mencionan como factores de riesgo la presencia de mola hidatiforme e hidrops fetal con un RR de 10 para preeclampsia en cada caso (Duckitt y Harrington, 2005); las anomalías uterinas, el 30% de estas pacientes presentan preeclampsia (Sibai y col, 1997); la etnia, las mujeres de raza negra tienen un RR de 2 al compararlas con mujeres de raza blanca. Además, las gestantes de etnia negra que tienen preeclampsia presentan hipertensión severa y requieren

mayores dosis de medicación antihipertensiva. Las mujeres caucásicas, por otro lado presentan con mayor frecuencia síndrome de HELLP (Goodwin y Mercer, 2005). Con respecto al periodo intergenésico, por cada año transcurrido entre embarazos, el RR para preeclampsia aumenta por 1,12; las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico tienen más riesgo de hipertensión inducida por el embarazo debido a los niveles elevados de andrógenos circulantes (Skaerven, 2002).

2.5. Etiopatogenia

Durante muchos años se ha considerado a esta patología como la enfermedad de las teorías, porque las múltiples hipótesis no lograban explicar el cuadro en su totalidad. Sin embargo, últimamente existe más consenso en considerar a la preeclampsia como un síndrome, y por lo tanto tendría una etiología multifactorial. También hay acuerdo en que la preeclampsia tiene dos períodos: uno a punto de partida en la placenta, ampliamente aceptado, (Redman, 1991; Hou y cols., 2008) y el otro constituido por un síndrome de respuesta inflamatoria materna (Raijmakers y col., 2004; Holthe y col., 2004; Chesley's 2009), una disfunción endotelial, que tendría un papel importante en su mecanismo fisiopatológico ya que las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, tales como la hipertensión y la proteinuria derivan de los cambios patológicos en el endotelio vascular materno.

La primera etapa se refiere a la deficiente invasión del trofoblasto y remodelación de las arterias espiraladas, que conduce a un suministro deficiente de sangre a la unidad feto-placentaria, exponiéndola al estrés oxidativo. La segunda etapa se caracteriza por la disfunción endotelial materna, que conduce a los síntomas clínicamente reconocidos del síndrome, que incluyen hipertensión arterial, proteinuria, trombocitopenia y función hepática deteriorada.

2.5.1. Placentación anómala

2.5.1.1. Isquemia placentaria

El evento central en el desarrollo de la preeclampsia es la deficiente invasión de las células del trofoblasto extravelositario (TEV) al endotelio de las arterias espiraladas del endometrio durante el primer trimestre del embarazo (Khong y col., 1986; Hubel, 1999). Al alterarse el proceso fisiológico de conversión de las arterias espiraladas desde vasos tortuosos de alta resistencia en vasos de alta conductancia y baja

resistencia (Aquilina y Harrington, 1996; Merviela y col., 2004), se generaría una reducción de la perfusión útero placentaria, desarrollándose un estado de estrés oxidativo debido a eventos de isquemia-reperfusión por los cambios en la actividad vasomotora materna (Davidge, 1998; Burton y Jauniaux, 2004; Sibai y col., 2005). Esta perfusión anormal del espacio intervelloso puede conducir a la sobreproducción de diferentes moléculas que finalmente afectan a la función endotelial y reducen la perfusión de órganos.

El objetivo principal de la placentación es la transformación de las arterias espiraladas, ramas terminales de la arteria uterina, en vasos con alta capacitancia y baja resistencia. Para lograr este objetivo, el proceso requiere interacciones complejas entre varios tejidos en la interfaz materno-fetal. Se acepta hoy que durante el embarazo temprano, la placentación normal se produce en un ambiente relativamente hipóxico (oxígeno <2%) que es esencial para el desarrollo aceptable, que a su vez impide la diferenciación del trofoblasto en un fenotipo invasivo (Caniggia y col., 2000; Jauniaux y col., 2003). El flujo sanguíneo intervellósario aumenta alrededor de las 10-12 semanas de gestación exponiendo al trofoblasto a una mayor tensión de oxígeno (pO₂) resultando en un aumento de la actividad y niveles de las enzimas antioxidantes más importantes como la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa en los tejidos vellosos (Watson y col., 1998). El factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1), y concretamente la expresión de su subunidad -1 α , y el factor de crecimiento transformante β 3 (TGF- β 3), un inhibidor de la diferenciación temprana del trofoblasto, median los efectos de baja tensión de oxígeno durante el primer trimestre de embarazo. La expresión de ambas moléculas es alta en el embarazo temprano y caen alrededor de la 10-12 semanas de gestación cuando se elevan los niveles placentarios de pO₂ (Caniggia y col., 2000). Además, también hay evidencia de que la leptina, el factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) y el activador del plasminógeno placentario (PAI) 2 están implicados en el proceso de la invasión fisiológica del trofoblasto (Irving y Lala, 1995; Kruithof y cols., 1995; González y col., 2000).

En el embarazo normal, la invasión endovascular progresiva del trofoblasto se produce progresivamente a partir de la decidua en el tercio inferior del miometrio entre la 12 y 20 semanas de gestación (Lyall y col., 1995; Pijnenborg y col., 1996; Zhou y col., 1997). Estos cambios se dan en dos ondas de migración. La primera ola

de invasión trofoblástica se observa en los segmentos deciduales entre las 10 y 14 semanas de gestación y la segunda se advierte en los segmentos miometriales, entre las 14 y 20 semanas y se caracterizan por la remodelación de las arterias espiraladas incluyendo la desintegración de la túnica media junto con la lámina elástica interna, y la sustitución del endotelio por células trofoblásticas extravelositarias que expresan un fenotipo endotelial. Los cambios implican la conversión de los estrechos tubos arteriales musculares en tubos flácidos y más anchos que facilitan la perfusión placentaria sin obstáculos al flujo de la sangre materna necesaria para un adecuado intercambio de moléculas, clave entre las circulaciones materna y fetal. Como consecuencia de los anteriores cambios fisiológicos, la remodelación de las arterias espiraladas facilita el incremento del flujo sanguíneo útero placentario diez veces (**Figura 1**).



Figura 1. Invasión trofoblástica, en el embarazo normal (izquierda) y en la preeclampsia (derecha). Obsérvese el fallo en la invasión de las células trofoblásticas al endotelio, el mantenimiento de las células lisas musculares de las arterias espirales y la disminución de la luz arterial y del flujo sanguíneo en la preeclampsia. Modificado de Pacheco José, 2006

La invasión del trofoblasto extravelositario (TEV) y la remodelación de las arterias espiraladas ocurren muy superficialmente o no ocurre en la preeclampsia. De esta manera, el lecho vascular placentario no se transforma en territorio de baja resistencia, permaneciendo en un territorio de alta resistencia al flujo sanguíneo. Esto finalmente se traduce en un estado de vasoespasmo e isquemia local, lo que determina hipoxia y daño placentario (Foidart, 2003; Soleymanlou y col., 2005;

Huppertz, 2008). La causa por la cual la segunda onda de migración del trofoblasto no se produce es desconocida. No se sabe si tal invasión no se produce por causas bioquímicas, inmunitarias o genéticas, pero todos los mecanismos mencionados pueden intervenir.

Una de las explicaciones moleculares para una placentación anormal fue descrita por Caniggia y cols., quienes encontraron que la expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$) se incrementaba en placentas humanas con preeclampsia en comparación con los controles emparejados por edad y que la inhibición del TGF- $\beta 3$ por anticuerpos restauró la capacidad invasiva de las células trofoblásticas en placentas con preeclampsia (Caniggia y col., 1999).

Otros autores relacionan a la endoglina, molécula que inhibe la activación de especies reactivas de oxígeno (EROs) mediadas por el factor de crecimiento transformante $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$), dado que también se incrementa en los embarazos que cursan con preeclampsia (Venkatesha y col., 2006).

Otros relacionan la invasión defectuosa del trofoblasto con la activación de caspasas. La apoptosis tiene dos vías conocidas: intrínseca y extrínseca. Ambas vías finalmente conducen a la activación de las caspasas, una familia de cisteína proteasas, que son las enzimas responsables de la apoptosis. El TEV invade las arterias espiraladas, donde sustituye al endotelio y la pared muscular. Estudios recientes sugieren que esta transformación de las arterias espiraladas está mediada por una apoptosis inducida por el TEV, a través de la activación de la ruta del receptor CD95 (APO-1/Fas) / CD95L (APO-1L/FasL). Además, el desarrollo de la placenta requiere remodelación constante, que está mediada por apoptosis. La respuesta inflamatoria de los embarazos normales se debe en parte a una liberación constante de microvesículas a la circulación materna mediada por la apoptosis de las células trofoblásticas. Hay pruebas de que la tasa de apoptosis es superior en los embarazos con preeclampsia que en los normales, lo que sugiere que una alteración en el proceso de apoptosis jugaría un papel en la fisiopatología de la enfermedad.

Los estudios histológicos han demostrado que el proceso de remodelado vascular de la arteria espiralada es parcial en embarazos afectados por preeclampsia o restricción del crecimiento fetal (Khong y col., 1986). Las placentas de mujeres con preeclampsia suelen ser más pequeñas de lo normal, con menor masa de

sincitiotrofoblasto (Boyd y Scout, 1985). Estas diferencias no se deben a la hipertensión materna, ya que las placentas de mujeres con hipertensión crónica sin preeclampsia sobreañadida son similares a las normales de control.

Aunque no existe ninguna lesión placentaria que sea específica de la preeclampsia, ciertas alteraciones son más comunes y extensas de lo habitual, incluidos los brotes sincitiales, la proliferación del citotrofoblasto, el engrosamiento de la membrana basal trofoblástica, los infartos y los hematomas retroplacentarios (Bishop y col., 1990). Algunos de los cambios que se observan en este tipo de placentas no son anormales, sino que reflejan una maduración acelerada.

Otros autores señalan que los rasgos microscópicos más evidentes de muchas placentas de mujeres con preeclampsia son los depósitos de fibrina, isquemia e infartos de la placenta, los cuales están directamente relacionados con trombosis del lecho vascular placentario (Levine, 2004; Levine, 2006; Huppertz, 2008; Wang y col., 2009). La isquemia puede propagarse a la decidua, donde las hemorragias constituyen una característica, y el desprendimiento precoz de la placenta es una complicación asociada.

Se cree que este tipo de lesiones son producidas por mediación inmunológica (Redman y Sargent, 2003), ya que se ha comprobado que el complemento 3 (C3) es el principal componente del complemento que se halla en estos depósitos, además de inmunoglobulinas, los cuales no se observan en los vasos deciduales de las mujeres normotensas ni en aquellas que padecen hipertensión crónica. De esta manera una posible causa para la mala placentación sería la existencia de una alteración inmunológica que podría poner en marcha una serie de mecanismos fisiopatológicos que provocarían la preeclampsia.

Ya que la unidad feto placentaria, tiene desde el punto de vista inmunológico, las características de un aloinjerto, cuando los mecanismos normales de inmunotolerancia entre trofoblasto y tejido materno fracasan, se inicia una reacción inmunitaria anormal.

En la preeclampsia se han demostrado diferentes alteraciones inmunológicas. Así, se ha 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 que el gen de histocompatibilidad denominado HLA

(Human Leucocyte Antigen) -G, que se expresa en el citotrofoblasto y participa en la protección inmunológica, está alterado en la preeclampsia.

En situaciones normales el estímulo antigénico del trofoblasto induce la formación de complejos inmunes que son fácilmente desactivados por los macrófagos. En la preeclampsia, la producción de estos complejos inmunes es exagerada por lo que no se logra desactivarlos, provocando el consumo del sistema de complemento y depósito de estos en los vasos placentarios, capilares glomerulares, cápsula de Bowman y túbulo renales. Esto ocurre en mujeres que cursan su primer embarazo, quienes no han tenido una inmunización eficaz de un embarazo previo o cuando hay mayor cantidad de receptores antigénicos (embarazo múltiple) o cuando ha habido un cambio reciente de pareja sexual.

A nivel celular, existen los linfocitos denominados Natural Killer uterinos (u-NK) que juegan un papel importante en la reacción decidual, invasión trofoblástica y remodelado de arterias espirales. Estas células se caracterizan por presentar los marcadores CD45, CD69, CD56, y CD16, además poseen receptores superficiales inhibidores y estimuladores capaces de regular la actividad del trofoblasto. La actividad de estas células debe ser regulada minuciosamente, ya que la hiperactividad de las mismas produciría la liberación de factores citotóxicos como la granulinsina, que inhiben la invasión del trofoblasto y producen apoptosis (Nakashima y col., 2008).

En el 2007, Tayade y col. (Hiby y col., 2004) sugirieron que el factor de crecimiento placentario (PIGF) es uno de los factores principales que estimula y regula la maduración de los u-NK (Tayade y col., 2007).

Estudios recientes han sugerido que la susceptibilidad a desarrollar preeclampsia puede estar dada por un fallo en la interacción entre el HLA-C del trofoblasto y los receptores específicos KIR (Killer Immunoglobulin-like Receptors) presentes en los u-NK.

En el año 2005 se demostró que las placentas de mujeres preeclámpticas tienen un mayor número de TLRs (Toll-like Receptors) tipo 4 (Kim y Romero, 2005). Los TLRs son proteínas del sistema inmune innato que reconocen antígenos específicos microbianos y mediadores del huésped liberados cuando existe daño tisular. El TLR-4 reconoce específicamente endotoxinas y lipopolisacáridos (LPS). La producción de TLRs es estimulada por el factor α de necrosis tumoral (TNF- α) e interferón γ (IFN-

γ), por lo que cualquier agente que induzca la producción de estas citoquinas induce la expresión de los TLR-4. Esto tiene un efecto de retroalimentación positiva generando un ambiente proinflamatorio en el trofoblasto.

Otros estudios sugieren la participación de citoquinas, como la interleuquina 6 (IL-6) o el factor de necrosis tumoral (TNF), de las moléculas de adhesión y de productos secretados como la elastasa (Cunningham y col., 2003).

2.5.1.2. Disfunción endotelial y síndrome inflamatorio sistémico materno

La disfunción endotelial se caracteriza por el aumento de la concentración de agentes vasopresores y agregantes plaquetarios: endotelina 1 (ET-1) y tromboxano A2 (TBX A2), y una disminución de las sustancias vasodilatadoras y antiagregantes plaquetarios: óxido nítrico (NO) y prostaglandina G2 (PG2) (Granger y col., 2002; Poston, 2006). Este desbalance de sustancias vasoactivas, junto a una mayor sensibilidad a la angiotensina II, determinan un estado de vasoconstricción, produciéndose un aumento de la resistencia vascular periférica, y así un aumento de la tensión arterial (Stepan y col., 2006). A esto se asocia una mayor permeabilidad endotelial.

Distintos estudios han demostrado un aumento de marcadores de disfunción endotelial en pacientes con preeclampsia en comparación con gestaciones normales, tales como los niveles altos de factor de von Willebrand (Nadar y col., 2004; Bouchlariotou y col., 2008), activador del plasminógeno tisular (TPA) y endotelial y del activador del plasminógeno placentario 1 y 2 (PAI 1 y 2). En los embarazos normales, el cociente PAI 1/PAI 2 es bajo, debido a una alta masa placentaria. En preeclampsia, este cociente es alto, debido a una activación celular y una insuficiente masa placentaria (Reith y col., 1993, Brown, 2010).

El embarazo normal se caracteriza por ser un estado de inflamación sistémica, en el cual hay activación de monocitos, granulocitos y plaquetas (Holthe, 2004). Además existe una mayor concentración plasmática de citoquinas proinflamatorias (Redman y col, 1999). En la preeclampsia existiría una respuesta inflamatoria sistémica (RIS) más exagerada, por lo que distintos marcadores de actividad proinflamatoria, tales como receptores de superficie, (TNF- α), interleuquina 1 β y 6 (IL-1 β e IL-6), se encuentran elevados (Redman y Sargent, 1993; Greer y col., 1994; Benyo y col.,

1997). En este sentido, la disfunción endotelial sería parte de esta inflamación sistémica, constituyéndose en el elemento central de ésta.

De esta manera podemos distinguir en la preeclampsia dos etapas. Una primera etapa asintomática, local, en la cual hay un estado hipóxico de la placenta, lo que determina una injuria de la misma, y una segunda etapa, sintomática, caracterizada por una reacción inflamatoria sistémica exagerada y una disfunción endotelial.

Entre estas dos etapas existen mediadores, entendidos como moléculas o sustancias producidas por la placenta, y que son capaces de difundir este daño placentario y convertirlo en un compromiso sistémico (Roberts y Hube, 1999; Redman y Sargent, 2000; Young y col., 2010). Diversos compuestos se han propuesto como mediadores, sin embargo, actualmente la evidencia destaca a tres tipos de moléculas que han demostrado participar activamente en la fisiopatología de la preeclampsia, tanto en modelos *in vitro* como *in vivo*. Éstos son los derivados del estrés oxidativo, los microfragmentos de sincitiotrofoblasto derivados de la apoptosis y los factores antiangiogénicos.

2.5.2. Estrés Oxidativo

Se ha propuesto que el aumento del estrés oxidativo es un componente básico de esta patología, y que podría proporcionar la conexión entre la placentación anormal y el síndrome materno (Roberts y Hubel, 1999; Moretti y col., 2004).

Este estrés corresponde al desbalance entre la producción de radicales libres y las sustancias antioxidantes (Gupta, 2005a). En este estado se favorece la generación de sustancias reactivas, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (EROs). Estas moléculas se caracterizan por tener uno ó más electrones desapareados, por lo que son altamente inestables, de esta manera interactúan con fosfolípidos de membrana y ácidos grasos, formando así lipoperóxidos, que son los encargados de generar el daño tisular (Gupta, 2005a).

El fracaso de la perfusión placentaria, mencionado anteriormente, explica probablemente la ocurrencia de ciclos de isquemia-reperfusión (Raijmakers y col., 2004), fenómeno gatillante de la activación de enzimas que generan EROs, tales como la NADPH y xantino oxidasas (Dechend y col., 2003). A esto se suma una

disminución relativa de sustancias antioxidantes como superóxido dismutasa y vitaminas C y E (Rodrigo y col., 2005) que en conjunto determinan que en pacientes con preeclampsia exista un aumento significativo de lipoperóxidos como malondialdehído (MDA) y F2 isoprostano (F2 ISO), en comparación con pacientes con gestación normal (Staff y col., 1999; Atamer y col., 2005).

Otro mecanismo propuesto de producción de EROs en embarazos con preeclampsia es la activación de los neutrófilos maternos por la masiva expulsión de microvesículas de sincitiotrofoblasto debido al aumento de los mecanismos de apoptosis localmente activados durante el paso de la sangre materna a través de la placenta (Raijmakers y col., 2004). Así pues, los neutrófilos aislados de mujeres con preeclampsia sintetizan más superóxido que los de las mujeres embarazadas normotensas (Lee y col., 2003). Consecutivamente, los neutrófilos activados pueden conducir a la activación del endotelio vascular, contribuyendo por lo tanto a la fisiopatología de la preeclampsia (Cadden y Walsh, 2008).

El daño en la preeclampsia sería a través de la transferencia de este estrés oxidativo placentario a la circulación materna vía lipoperóxidos, y también mediante la activación de neutrófilos que secretarían citoquinas proinflamatorias (Davidge, 1996; Morris, 1998). El estrés oxidativo y la inflamación son procesos estrechamente relacionados, en el sentido que ambos son causa y a la vez consecuencia del otro; el estrés oxidativo produce inflamación sistémica y ésta a su vez es capaz de generar EROs localmente (Redman y Sargent, 2000).

2.5.3. Apoptosis

Corresponde al proceso de muerte celular programada que se describió por primera vez en 1972, cuando patólogos observaron un patrón de muerte celular en el cual las organelas experimentaban fragmentación, condensación y empaquetamiento con las membranas celulares dentro de estructuras densas, denominadas cuerpos apoptóticos, para luego ser fagocitados por células vecinas o macrófagos (Kerr y col., 1972). De esta manera, no hay permanencia de restos celulares en el espacio extracelular, evitando así una respuesta inmune (Majno y Joris, 1995). A diferencia de la necrosis, la apoptosis es un fenómeno dependiente de energía celular.

Este proceso ocurre normalmente en todos los tejidos que están en permanente renovación, así también se constituye en parte importante del desarrollo embriológico de todos los órganos, incluida la placenta. En este sentido, el trofoblasto, dada su continua proliferación y renovación, presenta una tasa constante de apoptosis, que se inicia con la fusión sincicial y culmina con la extrusión del material apoptótico desde el sincitiotrofoblasto (STB) (Huppertz y Releer, 2005).

Los desechos subcelulares de este proceso se liberan a la circulación materna envueltos por una membrana protectora, impidiendo así el contacto con los tejidos maternos y de esta manera se evita que estas estructuras induzcan una respuesta inflamatoria, permitiendo que sólo generen una pequeña activación de células inflamatorias maternas durante el embarazo normal (Huppertz y Kingdom 2004). Este material apoptótico se puede encontrar en la sangre de las venas uterinas, y de ahí se dirige al pulmón, en donde es digerido por macrófagos pulmonares, reduciendo sustancialmente la concentración de cuerpos apoptóticos en la sangre periférica de la madre (Lunetta y Penttila, 1996). Para que este proceso ocurra exitosamente, se requiere de un período de tiempo necesario para que las distintas etapas se acoplen adecuadamente, lo que en general toma 3 a 4 semanas (Huppertz y col., 2006).

En la preeclampsia, en cambio, hay un incremento en la proliferación y fusión sincicial, por lo que la maquinaria para el proceso de degradación subcelular se encuentra sobre-exigida. De esta manera, un mayor flujo de material celular no permite un tiempo suficiente para que la cascada apoptótica esté completa, antes de que dicho material se vierta en el torrente sanguíneo de la madre. Esto conduce a que partes necróticas del STB se desprendan y liberen sin una cubierta de membrana, los que en conjunto se denominan microfragmentos de sincitiotrofoblasto (STBM) (Knight, 1998; Johansen, 1999). Este desprendimiento necrótico de fragmentos intracelulares del STB, incompletamente degradados, se conoce como aponecrosis, y se refiere a la disrupción de un proceso programado dependiente de energía (apoptosis) en favor de un proceso caótico independiente de energía (necrosis), que permite el desprendimiento de contenido celular, incluidas enzimas activas, dentro de un compartimiento donde produce daño tisular (Formigli, 2000).

Los estados de hipoxia placentaria se asocian con aumento de la apoptosis a nivel del trofoblasto vellositario (Levy y col., 2000; Straszewski y col., 2005; Tjoa y col., 2006) y estas partículas han sido directamente ligadas a la activación de los neutrófilos maternos, aunque los neutrófilos maternos también pueden ser activados localmente durante el paso de la sangre materna a través de la placenta (Lee y col., 2003). Esto se correlaciona con el hallazgo de una mayor concentración plasmática de STBM en pacientes con preeclampsia, en comparación a la encontrada en pacientes con embarazo normal (Knight, 1998).

Los microfragmentos de STB han demostrado *in vitro* ser capaces de alterar el comportamiento de macrófagos, y su aumento produce activación de neutrófilos, disrupción de células endoteliales y disminución de la relajación endotelial. De esta manera se puede explicar tanto el daño placentario local (aumento del depósito de fibrinoide en la superficie de las vellosidades) como el daño sistémico y las manifestaciones clínicas de la preeclampsia (Cockell y col., 1997; Gupta y col., 2005b; Hoegh y col., 2006).

Los neutrófilos aislados de mujeres con preeclampsia son capaces de sintetizar más superóxido que los de las mujeres embarazadas normotensas. A su vez, los neutrófilos activados pueden contribuir a la activación del endotelio vascular. Los leucocitos de la sangre materna en mujeres con preeclampsia se activan y apoyan la idea de que el estrés oxidativo es un factor que contribuye a la fisiopatología de la preeclampsia (Holthe y col., 2004) apoyando la idea, como se expresó anteriormente de que el estrés oxidativo y la inflamación son procesos estrechamente relacionados, en el sentido que ambos son causa y a la vez consecuencia del otro.

2.5.4. Factores antiangiogénicos

Durante el embarazo normal las células epiteliales del trofoblasto que invaden al útero (Mezquita, 2011) experimentan una transdiferenciación pasando de un fenotipo epitelial a otro endotelial en un proceso que se conoce como pseudovasculogénesis y cuya finalidad es transformar los vasos maternos en vasos de baja resistencia. En los embarazos con preeclampsia esta pseudovasculogénesis fracasa o es deficiente por lo que se produce entonces isquemia placentaria como se ha referido anteriormente.

El proceso de angiogénesis placentaria normalmente está regulado por dos proteínas angiogénicas básicas: el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Khan y col., 2005; Maynard y col 2008; Silasi y col 2010).

En la mujer embarazada con preeclampsia la placenta produce gran cantidad de dos proteínas anti-angiogénicas que circulan en el plasma semanas antes de que aparezcan los síntomas, proteínas que se unen directamente a los factores de angiogénesis, impidiendo su unión con receptores de membrana en células endoteliales, propiciando la disfunción del endotelio (**Figura 2**) (Levine y Karumanchi, 2005; Wang y Karumanchi; 2009). Se han descrito dos factores: la variante soluble del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (sVEGFr) o tirosina soluble forma quinasa 1 (sFlt-1) y la endoglina soluble (sEng). El primer factor (sVEGFr) neutraliza, por ser receptores de alta sensibilidad, rápidamente las formas libres de VEGF y de PIGF con el consiguiente empeoramiento de la angiogénesis, el segundo factor (sEng) interfiere la señalización del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) (Levine y col, 2006; Zhou y col., 2008, Mezquita, 2011).

2.5.4.1. sVEGFr o sFlt-1: es una proteína antiangiogénica circulante, secretada principalmente por la placenta, y que corresponde a la forma truncada del receptor 1 del VEGF o sFlt-1 (Kendall y Thomas, 1993; He y col., 1999). Sólo está compuesta por el dominio extracelular del receptor, sin los dominios transmembrana ni intracelular, por lo que no es capaz de generar señales intracelulares. Debido a que es secretada hacia el plasma materno, captura las formas libres de VEGF y de PIGF que es otro miembro de la familia de VEGF que se produce predominantemente en la placenta, evitando así que estas moléculas interactúen con el receptor endógeno respectivo en el endotelio, no pudiendo así ejercer sus roles angiogénico y vasodilatador (Maynard y col., 2008). Los niveles maternos de este péptido son superiores a partir del segundo trimestre de gestación en mujeres que desarrollan preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino al compararlos con mujeres sanas (Salahuddin y col., 2007) y se correlacionan con la severidad de la patología (Chaiworapongsa y col., 2004; Asvold y col., 2011). La caída de la concentración plasmática en el posparto a su vez se correlaciona con la mejoría clínica (Maynard y col., 2003; Chaiworapongsa y col., 2004).

Son varios los trabajos que demostraron en humanos la relación de las proteínas antiangiogénicas con la aparición de preeclampsia o de lesiones similares a las que produce la PE. Por ejemplo, Levine y col. (2006) mostraron que el aumento en el suero de sVEGFR-1 y la disminución del PlGF en suero y orina son características de la preeclampsia; y Zhu y colaboradores estudiaron la angiogénesis en pacientes con cáncer observando, en ellos, que los anticuerpos anti-VEGF producían proteinuria, hipertensión y disfunción glomerular (Zhu y col., 2007).

Estudios *in vitro* han demostrado que la disfunción endotelial inducida por plasma proveniente de pacientes con preeclampsia es revertida con la remoción del sFlt-1 o con la adición de VEGF (Ahmad y Ahmed, 2004). Modelos animales han corroborado su rol patogénico. Maynard y col. (Maynard y col., 2003), en su estudio administraron sFlt-1 a ratas preñadas y observaron que éstas presentaban un aumento significativo de la tensión arterial y de la proteinuria. Además, evidenciaron que a nivel renal estas ratas presentaban las mismas lesiones histológicas características de las pacientes con preeclampsia, esto es la endoteliosis glomerular. Por otra parte, Li y col., (2007) demostraron que la adición de VEGF en ratas a las que previamente se les había administrado sFlt-1, producía una disminución importante de la tensión arterial y de la proteinuria, así como la mejora significativa de la histología renal (Li y col., 2007).

Si bien los mecanismos reguladores de la producción de sVEGFR-1 no están totalmente conocidos, estudios *in vitro* y en ratas demostraron que la hipoxia y la angiotensina 2 aumentan su producción (Silasi y col 2010). Por otra parte el efecto de la angiotensina 2 se relaciona con la aparición de auto anticuerpos agonistas contra el receptor angiotensina 1 (AT1) presentes en la circulación de las mujeres preeclámpicas (Levine y col., 2006; Xia y col., 2007; Zhou y col., 2008, Irani y col., 2010).

Otros estudios demostraron que el monóxido de carbono y la hemooxigenasa responsable de la producción endógena de monóxido de carbono - inhiben la producción no sólo de sVEGFR-1 sino también de sEng (Silasi y col., 2010).

Se ha observado también que el aumento de los niveles circulantes de sFlt-1 (Levine y col., 2004a) y su forma de splicing (sFlt1-14) las cuales se unen tanto a PlGF y VEGF, servirían para predecir el desarrollo posterior de esta enfermedad (Sela y col., 2008).

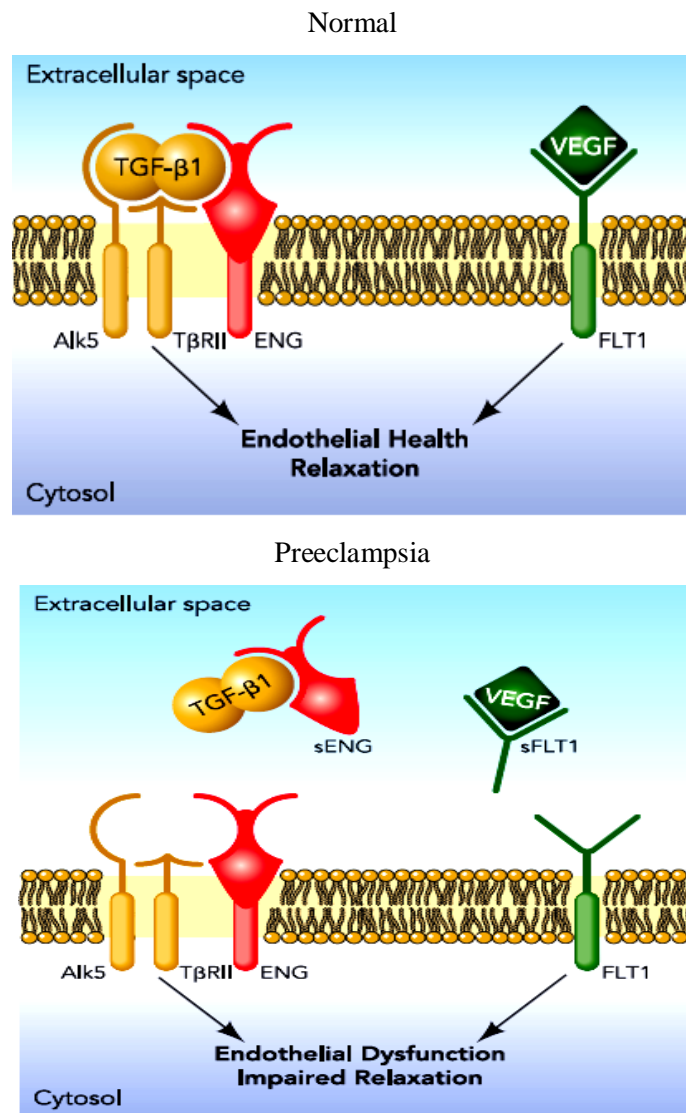


Figura 2. Disfunción endotelial. Tirocina soluble forma quinasa tipo 1 (sFlt-1) y endoglina soluble (sEng) causan disfunción endotelial antagonizando la unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1). Figura adaptada de Wang Alice, 2009

2.5.4.2. s-Eng: es una de las proteínas presentes en la membrana de la célula endotelial también conocida como CD105. Esta proteína es una glicoproteína transmembrana de tipo I con una gran región extracelular y un pequeño tallo citoplásmico que se encuentra constitutivamente fosforilado (Gougos y Letarte, 1990; Lastres y col., 1994). Posee un peso molecular de 180 kDa, siendo sintetizada por la célula en forma de monómeros de 90 kDa, los cuales homodimerizan por puentes disulfuro en su región extracelular, la cual tiene un alto contenido en cisteínas.

La endoglina es un co-receptor de superficie para TGF- β 1 y TGF- β 3, que regula la vasodilatación dependiente de óxido nítrico (Bárbara y col., 1999). La forma soluble, o s-Eng, corresponde a la forma truncada de la endoglina, e impide la unión de ésta al TGF- β 1, determinando de esta manera una disfunción endotelial (Toporsian y col., 2005).

En embarazos normales, los valores de s-Eng disminuyen conforme progresa el embarazo. Su concentración plasmática se encuentra elevada en pacientes que desarrollan preeclampsia (Levine y col., 2006; Wang y Karumanchi; 2009) y RCIU entre las semanas 17-20 de gestación, pero no durante el primer trimestre (Rana y col., 2007). Adicionalmente, se ha visto que sus valores se correlacionan con la severidad de la patología (Venkatesha y col., 2006).

La administración de s-Eng a ratas preñadas demostró que éstas presentaban aumento de la tensión arterial y proteinuria, aunque en menor rango que el producido por la administración de sFlt-1 (Venkatesha y col., 2006). Sin embargo, al administrar estos dos factores antiangiogénicos en conjunto, se observó un efecto sinérgico de ambos, produciendo una proteinuria en rangos nefróticos, elevación de LDH y enzimas hepáticas, además de una disminución significativa del recuento de plaquetas, lográndose de esta manera producir un cuadro similar al observado en una preeclampsia severa y en el síndrome HELLP. De esta manera se postula que el desbalance angiogénico sería el elemento crucial en la patogénesis de la preeclampsia (Wang y col., 2009).

En relación a estas dos proteínas parecería que en la preeclampsia se produce una suerte de círculo vicioso en el que la pseudovasculogénesis defectuosa produce hipoxia, que en la placenta aumenta la expresión de las moléculas antiangiogénicas

sVEGFR-1 y s-Eng que a su vez interfieren en la formación de vasos que empeora la hipoxia que sigue expresando más y más sVEGFR-1 y s-Eng (Mezquita, 2011). Redman y Sargent (2005), postularon en el 2005 una teoría fisiopatológica unitaria, que incorpora tanto a las dos fases, como a los distintos mediadores recientemente descritos, participando de manera concertada y potenciando sus distintas acciones, para que en conjunto sean capaces de generar disfunción endotelial y esta respuesta inflamatoria materna exagerada (**Figura 3**).

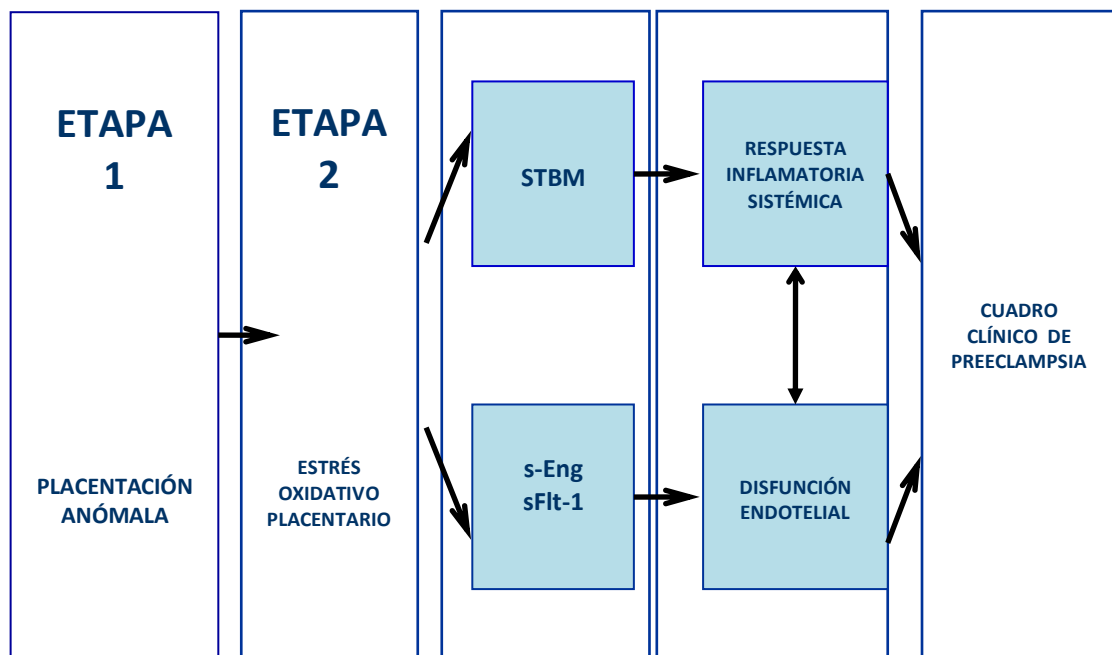


Figura 3. Estadios de la preeclampsia: etapa 1 corresponde al estado placentario, etapa 2 corresponde al compromiso sistémico. STBM: micro fragmentos de sincitiotrofolasto. s-Eng: endoglina soluble. sFlt-1: tirosina soluble forma quinasa 1. Adaptado de Rodríguez Marcelo, 2012

Si bien esta hipótesis es capaz de explicar al grupo de preeclampsia con alteración placentaria, que por lo general presentan un inicio precoz, con un curso severo, y asociadas en muchas ocasiones a RCIU, no incluye a las pacientes con preeclampsia que no presentan alteración de la placentación, y que tienen un inicio más tardío, con un curso más benigno de la enfermedad y que logran muchas veces llegar hasta el final de la gestación (James y col., 2010). Este último grupo de pacientes muchas veces son obesas y presentan síndrome metabólico o diabetes gestacional, cuadros que tienen como base una mayor concentración de los distintos marcadores de

inflamación, tales como factor α de necrosis tumoral (TNF- α), IL-6, leptina y activador del plasminógeno placentario 1 (PAI-1) (Borzychowski, 2006); si a esta inflamación basal se adiciona un estado pro-inflamatorio como el embarazo normal, existe mayor riesgo de que esta respuesta inflamatoria global adquiera caracteres patológicos (Redman y Sargent, 2009). Es en este sentido que las publicaciones más recientes plantean a la inflamación sistémica materna como el elemento fisiopatológico primario (Borzychowski, 2006), sobre el cual actúan distintas situaciones que determinan una respuesta exagerada, como injuria placentaria, obesidad, síndrome metabólico, etc.

Por lo expuesto la preeclampsia no es una enfermedad única, sino que tal vez se trate de diversas entidades patológicas que comparten en común un mismo criterio diagnóstico (Vatten y Skjaerven, 2004; Roberts y Catov, 2008).

2.5.5. Otras sustancias No antiangiogénicas

Además de la disminución de prostaciclina y aumento del tromboxano A2 descriptos característicamente en la preeclampsia, se ha observado alteración de otras sustancias no antiangiogénicas como la marcada disminución de la síntesis de óxido nítrico por la presencia del inhibidor endógeno dimetilarginina asimétrica, el aumento de las citocinas pro inflamatorias TNF- α e IL-6 ya mencionadas además de IL-2 e IL-8, y la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 (Marín-Iranzo, 2006). Otros autores han observado además en mujeres con preeclampsia niveles bajos de la enzima catecol-O-metiltransferasa y de 2-metoxiestradiol que provocarían signos de hipoxia en la placenta (Mezquita, 2011).

2.5.6. Predisposición Genética

Existe un claro rol paterno en la génesis de esta complicación (Esplin y col., 2001b). Por ello, es muy probable que la preeclampsia involucre una huella genómica paterna de ciertos genes (Merviela y col., 2004). Además, la preeclampsia parece ser una enfermedad hereditaria asociada a un gen materno recesivo (Liston y Kilpatrick, 1991) y la manifestación de la enfermedad depende del padre.

Las mujeres nacidas de embarazos complicados por preeclampsia tienen 2 a 5 veces mayor riesgo de sufrir esta complicación (Arngrimsson, 1990). De manera similar, el riesgo de esta complicación para la mujer cuya pareja ha tenido un niño con otra

mujer en un embarazo con preeclampsia es el doble que el riesgo de las mujeres sin historia familiar en ambas familias.

Aunque se han identificado más de 50 genes como posibles candidatos para el desarrollo de esta enfermedad, 8 de ellos son los responsables del 70% de los casos.

Entre los cuales tenemos:

- Genes que codifican elementos del sistema renina angiotensina (angiotensinógeno, enzima convertidora de la angiotensina y receptores de angiotensina).
- Genes de trombofilias hereditarias (factor V de Leiden, protrombina y metilentetrahidrofolato reductasa).
- Genes que codifican la enzima endotelial óxido nítrico sintetasa (eNOS-3), que regulan la síntesis del óxido nítrico.
- Genes que codifican el TNF- α .

Las portadoras de mutación del gen del TNF- α (variante 308A), del angiotensinógeno (T-235), mutaciones del factor V de Leiden (Arg506Gln), de la protrombina (G20210A), de la metiltetrahidrofolato reductasa (C667T), de la enzima eNOS-3 (298Glu>Asp) y de la lipoproteína lipasa (Asp9Asn) tienen mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y preeclampsia (Chappell y Morgan, 2006).

Existe además evidencia que sugiere que la discordancia inmunológica o genética entre la madre y el feto son los desencadenantes de la preeclampsia (Frag y cols., 2004).

2.6. Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia

Los hallazgos clínicos de la preeclampsia pueden manifestarse como un síndrome materno (hipertensión y proteinuria con o sin anomalías sistémicas) y/o un síndrome fetal (RCIU, reducción del líquido amniótico e hipoxia fetal). Aquellas madres con hipertensión tienen riesgo aumentado para desarrollar complicaciones potencialmente letales, tales como desprendimiento de placenta normal inserta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, falla hepática e insuficiencia renal aguda (Duley 2006).

La preeclampsia como síndrome multiorgánico que se inicia mucho antes de la aparición de la clínica, es un estado de marcada vasoconstricción secundaria a una disfunción del endotelio vascular, asociado a una isquemia placentaria, que parece ser la causante de la liberación de los factores citotóxicos para el endotelio (**Figura**

3). Estos factores circulantes conducen al daño endotelial, con el consecuente aumento de la permeabilidad endotelial, pérdida de la capacidad vasodilatadora y de la función antiagregante plaquetaria.

2.6.1. Sistema Cardiovascular

Durante el embarazo normal, hay un aumento de un 40-45% de la volemia y una disminución de la resistencia vascular periférica y de la tensión arterial, acompañadas por un aumento en la fracción de eyección cardiaca y capacitancia vascular, así como una disminución de la reactividad vascular a los agentes vasoconstrictores exógenos como vasopresina, catecolaminas y angiotensina. Los cambios producidos por la preeclampsia en el sistema cardiovascular se relacionan básicamente con una mayor poscarga cardiaca causada por hipertensión, la precarga cardiaca está afectada sustancialmente por la hipervolemia disminuida patológicamente del embarazo.

La hipertensión es consecuencia del vasoespasmo arteriolar, que conduce a una disminución de la capacidad del sistema vascular y por tanto del volumen plasmático, en oposición al aumento fisiológico gestacional (Cotton, 1998). La pérdida de integridad vascular a nivel capilar y la hipoproteinemia conducen al desarrollo de edema extracelular.

2.6.2. Sistema Renal

Durante el embarazo normal, el flujo sanguíneo normal y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) están aumentados apreciablemente. Con el desarrollo de la preeclampsia se reducen la perfusión renal y la TFG (William, 1997), ya que el endotelio glomerular es muy sensible a la vasoconstricción producida por la preeclampsia, lo que explica la constancia de la proteinuria y la lesión anatomopatológica típica que es la endoteliosis glomerular, descrita por Sheenan en 1950.

La patología renal también provoca una hiperuricemia por aumento de la reabsorción y disminución de la secreción tubular. La hiperuricemia generalmente es un hallazgo precoz, que precede al inicio de la proteinuria (a veces hasta 3 semanas), y es útil para el diagnóstico en esta fase. Conforme aumenta el ácido úrico plasmático, la

concentración plasmática de urea y creatinina al principio permanecen inalteradas, tendiendo a aumentar lentamente después de que la proteinuria se haya hecho aparente. También hay retención de sodio e hipocalciuria. La hiperuricemia se asocia a peor pronóstico fetal.

En cuanto al sistema renina-angiotensina-aldosterona, en la preeclampsia se encuentran disminuidos los niveles de renina y angiotensina. Esto se debe probablemente a que este sistema en la preeclampsia está conservado y los cambios son reactivos a las modificaciones de la enfermedad sobre el volumen plasmático y la presión sanguínea (Brown y cols., 1998).

2.6.3. Sistema de coagulación y hemático

En un embarazo normal, se produce un aumento de varios factores de la coagulación, principalmente el fibrinógeno, aunque también aumentan los factores II, VII, VIII, IX y X.

Entre las anomalías que aparecen en estos sistemas está la trombocitopenia, la disminución del nivel de algunos factores de la coagulación en plasma y los eritrocitos que muestran formas extrañas y sufren hemólisis rápidamente.

La trombocitopenia está producida por el estado de hipercoagulabilidad, que produce un secuestro plaquetario en la pared vascular (Katz y col., 1990; Leduc y col., 1992). El daño endotelial que existe en la preeclampsia activa las plaquetas circulantes, las cuales reaccionan liberando sustancias vasoconstrictoras (tromboxano A₂, serotonina, etc.) y procoagulantes, mientras que las células endoteliales lesionadas han perdido su capacidad de producción de vasodilatadores potentes como óxido nítrico y prostaciclina. Más aún, el endotelio patológico libera un potente vasoconstrictor denominado endotelina-1, con lo que se perjudica aún más el vasoespasmo. Todo ello se traduce en agregación plaquetaria, activación local de la coagulación intravascular y consiguiente formación de coágulos intravasculares o aterosclerosis y reducción de la perfusión sanguínea (Katz y col., 1990).

La trombocitopenia que acompaña la preeclampsia puede asociarse a destrucción de hematíes a su paso por arteriolas y capilares, caracterizadas por esquizocitosis, esferocitosis, reticulocitosis, hemoglobinuria y a veces hemoglobinemia (Miller y Keith, 1988).

Por otro lado, la hipercoagulabilidad fisiológica del embarazo se acentúa con la preeclampsia. La antitrombina III se encuentra más disminuida en mujeres con preeclampsia que en mujeres normotensas (Saleh y col., 1987; Kitzmiller y col., 1994). La fibronectina se encuentra elevada (Saleh y col., 1987; Taylor y col., 1991). El inhibidor de la proteína C parece también disminuir por la calicreína, la cual aumenta debido a la activación de la vía intrínseca de la coagulación. El alargamiento del tiempo de la trombina y el aumento de los productos de degradación del Fibrinógeno pueden desembocar en un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID) (Kitzmiller y col., 1994). Aunque una CID clínicamente evidente solo se presenta en el 10% de las mujeres con preeclampsia muy grave, se pueden detectar indicadores sensibles de activación de la coagulación en muchas mujeres con trastorno leve (Leduc y col., 1992).

2.6.4. Sistema Hepático

La lesión vascular a nivel hepático conduce al desarrollo de manifestaciones en epigastrio o vómitos. La lesión más frecuente es la necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina que producen elevación de las transaminasas. La elevación sérica de las enzimas hepáticas se acompaña generalmente de trombocitopenia (Sibai y col., 1995). La hemorragia de estas lesiones puede causar ruptura hepática o un hematoma subcapsular.

Como se mencionó anteriormente, la asociación de necrosis hepática, trombocitopenia y hemólisis se ha definido como síndrome de HELLP caracterizado por: Hemoglobina (Hb) < 10 g/dl; Bilirrubina (BR) > 1,2 mg/dl; LDH > 70 UI/l y plaquetas < 100.000/ul.

2.6.5. Sistema Neurológico

El sistema vascular cerebral es extremadamente sensible en la preeclampsia, y el grado de vasoespasmo no siempre se correlaciona con las cifras de tensión arterial. Esto hace que la encefalopatía en la preeclampsia no pueda considerarse como una encefalopatía hipertensiva, pues no existe evidencia de que la hipertensión grave en otras entidades conduzca a convulsiones (Shorf y col., 1980; Brown y col., 1987) lo que sugiere que esto es secundario al daño endotelial y no a un daño directo causado por la elevación de las cifras tensionales (Schwartz y col., 2000).

Además del riesgo de convulsiones y hemorragia cerebral, el área occipital presenta un porcentaje mayor de manifestaciones clínicas como fopsias, escotoma y ceguera cortical transitoria, al ser una zona intermedia de dos territorios vasculares (Shorf y col., 1980).

En la **figura 4** se representa la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia.

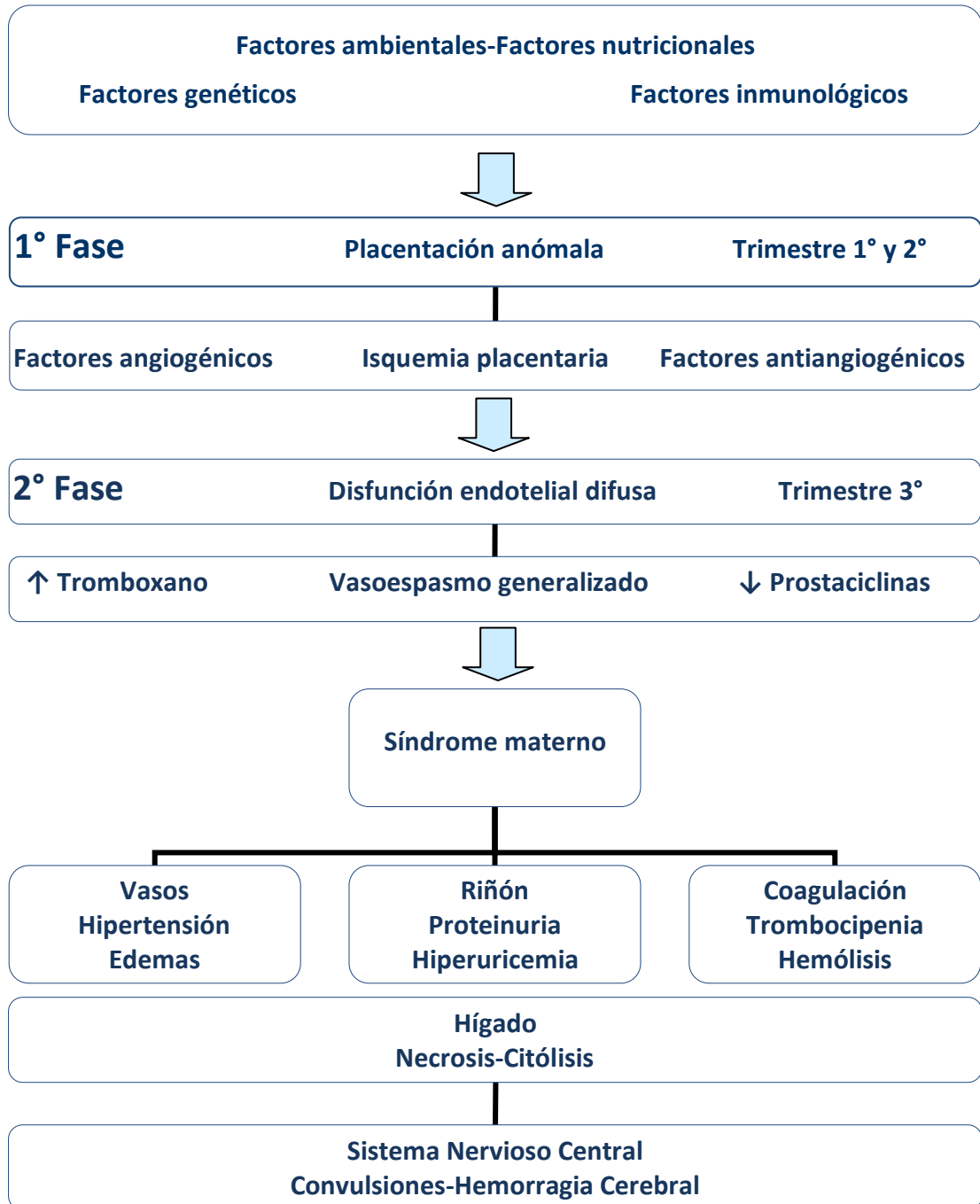


Figura 4. Fisiopatología de la preeclampsia. El proceso tiene lugar en dos fases: en la primera (1° y 2° trimestres) acontece la alteración placentaria. En la segunda (tercer trimestre) se instala el síndrome materno. La hipertensión arterial es una consecuencia más y no la causa del mismo. Adaptado de Marín-Iranzo R. 2006

2.7. Complicaciones

2.7.1. Complicaciones maternas

Entre las complicaciones más frecuentes al momento del nacimiento en la mujer con preeclampsia-eclampsia se incluyen: hemorragia por abrupcio placentario, CID, edema agudo pulmonar y sangrado postoperatorio.

Las complicaciones son más graves si la preeclampsia es severa o si ocurre eclampsia o síndrome HELLP. Se ha reportado que las mujeres con eclampsia tienen riesgo de presentar abrupcio placentario (10%), síndrome HELLP (11%), CID (6%), déficit neurológico (6%), neumonía por aspiración (7%) y edema pulmonar (7%) (Oxvig y col., 1993).

2.7.2. Complicaciones fetales

Las complicaciones fetales en la preeclampsia son el resultado del abrupcio placentario, de la inadecuada perfusión placentaria o de la prematurez por un parto pretérmino.

La frecuencia de complicaciones fetales se correlaciona en forma directamente proporcional con el grado de severidad de la preeclampsia y es más alta que la observada en mujeres crónicamente hipertensas con similares grados de elevación de la presión sanguínea (Lin y col., 1976). En 1976, Friedman y Neff demostraron que la mortalidad fetal estaba asociada a la elevación de la tensión arterial diastólica (TAD) así como al grado de proteinuria materna (Friedman y Neff, 1977).

Los fetos de mujeres con preeclampsia frecuentemente tienen retraso en el crecimiento y son pequeños al nacimiento para su edad gestacional. Esto es el resultado de la hipoperfusión de la placenta debido a la contracción del volumen intravascular y al pobre crecimiento placentario. Varios investigadores han demostrado con el método de óxido nítrico que el flujo sanguíneo hacia el útero en la mujer embarazada normal es de 500 a 700 mL/min. y que se encuentra disminuido 2 a 3 veces en las pacientes con preeclampsia (Sjoberg y col., 1986). La preeclampsia es un factor de riesgo significativo para el desprendimiento de la placenta normal inserta, que produce una depleción aguda de oxígeno y nutrientes hacia el feto, y por la necesidad de la interrupción urgente del embarazo. Además, como se ha comentado, la preeclampsia es un factor de riesgo determinante para la presentación del compromiso neurológico fetal (Khosravi y col., 2002).

2.8. Diagnóstico precoz de la preeclampsia

A pesar de décadas de investigación de esta enfermedad, no se ha logrado predecir cuáles mujeres tienen aumentado el riesgo para desarrollarla. La identificación de mujeres “en riesgo” es un objetivo importante debido a la necesidad de realizar prevención primaria en las embarazadas. Un marcador que diferenciara a las mujeres con “alto riesgo” facilitaría la selección para una supervisión cercana (Carty y col., 2008) lo que permitiría racionalizar los recursos a emplear y administrar las medidas profilácticas disponibles con objeto de prevenir la progresión de la enfermedad y, por tanto, mejorar los resultados obstétricos perinatales. También facilitaría la selección para estudios con potenciales agentes terapéuticos y diagnósticos más precisos. Más aún, la predicción de la preeclampsia en mujeres con patologías subyacentes, como la diabetes y la hipertensión crónica, sería de gran valor clínico.

No existen datos actuales para apoyar el uso rutinario de cualquier prueba o un conjunto de pruebas estándar más allá de la anamnesis, el examen físico y la presencia de proteínas en orina para detectar la preeclampsia antes de que sus manifestaciones clínicas sean evidentes. Sin embargo, en los últimos años se han hecho avances importantes en la comprensión de la preeclampsia entre los cuales se menciona el hallazgo de mediadores bioquímicos que son capaces de traducir el daño primario placentario en un compromiso sistémico posterior. Se han descrito numerosas pruebas y sustancias que hasta la fecha han intentado predecir en el primer trimestre el desarrollo de preeclampsia, no obstante, sólo algunos siguen en estudio o parecen prometedores en este aspecto (Conde-Agudelo y cols., 2004).

2.8.1. Métodos clínicos y de laboratorios en la predicción de preeclampsia

2.8.1.1. Factores de riesgo en la Historia Clínica y embarazo actual

Dentro de los factores preconcepcionales y/o patologías crónicas, cabe mencionar la primipaternidad, exposición espermática limitada y padres con antecedentes de preeclampsia con otras parejas. Entre los factores de la madre se destacan, la historia previa de preeclampsia, edad materna, intervalo gestacional e historia familiar. Entre las patologías asociadas a preeclampsia está la hipertensión esencial, obesidad, diabetes gestacional y diabetes mellitus tipo 1, déficit de la proteína S y resistencia a la proteína C, anticuerpos antifosfolípidos e hiperhomocisteinemia. Por último existen factores durante la gestación, que se asocian mayormente con preeclampsia,

como son el embarazo múltiple, las malformaciones congénitas, el hidrops fetal, las cromosomopatías y la mola hidatiforme. La detección clínica de estos factores de riesgo pre gestacionales y asociados al embarazo podrían eventualmente ayudar a realizar una prevención primaria de esta patología (Sibai y col., 2005). El problema cuando se utilizan estos factores de riesgo es que millones de mujeres en todo el mundo los tienen y no desarrollan preeclampsia (González y col., A, 2000; Conde-Agudelo y col., 2004; Teppa Garrán y Terán 2001; Briseño-Pérez y col., 2009).

2.8.1.2. Tensión arterial

La determinación de la tensión arterial (TA) juega un papel central en esta patología y es una medida ampliamente extendida en el control prenatal. La detección temprana de la hipertensión durante el embarazo permite el monitoreo clínico y la oportuna intervención terapéutica en la preeclampsia severa y la experiencia clínica sugiere que es beneficioso para la madre y el feto.

El “test de la rodada” (test de Gant) que consiste en tomar la tensión arterial diastólica (TAD) en la semana 30 de gestación, en decúbito lateral y luego en decúbito supino ha demostrado escasa utilidad en la predicción de esta condición. La prueba es positiva si la TA aumenta más de 20 mmHg y, aunque una elevación de TAD o tensión arterial media (TAM) en el segundo trimestre puede predecir adecuadamente la aparición del síndrome hipertensivo en el embarazo, este cambio no está asociado a una mayor morbi-mortalidad perinatal (Conde-Agudelo y Belizán 2000).

2.8.1.3. Uricemia

Se ha empleado como un indicador de la severidad de la preeclampsia, pero la baja sensibilidad de este test, encontrada en muchos estudios, ha hecho que su uso no se haya extendido mayormente (Masse y col., 1993).

2.8.2. Marcadores Bioquímicos

En los últimos años se han hecho avances importantes en la comprensión de la preeclampsia entre los cuales se menciona el hallazgo de mediadores bioquímicos que son capaces de traducir el daño primario placentario en un compromiso sistémico posterior.

Se hallan en estudio nuevos marcadores séricos más precoces que sVEGFR-1 y sEng que muestran aumentos significativos en el suero de embarazadas con preeclampsia, ya en el primer trimestre de embarazo y que se esperaría puedan mejorar el manejo prenatal y perinatal de las mujeres con esta patología. Entre estas moléculas se encuentran la Activina A detectable a las 11-15 semanas (Ong y col., 2004; Banzola y col., 2007), la Inhibina A detectable a las 7-14 semanas (Sebire y col., 2000; Salomón y cols., 2003, Audibert y Boucoiran, 2010), la proteína placentaria 13 (PP13) detectable en el suero a las 8-13 semanas de la gestación (Papageorghiou y Campbell, 2006; Spencer y col., 2007; Romero y col., 2008a) y la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) detectable a las 8-14 semanas (Smith y col., 2002, Audibert y Boucoiran, 2010).

Entre otros marcadores es posible diferenciar, según el lugar y el momento fisiopatológico de su aparición, los que se mencionan a continuación describiendo los de mayor aplicación clínica para la predicción de la preeclampsia:

-Producidos por la afectación del endotelio vascular y por el estrés oxidativo: Activación de las plaquetas y de las moléculas de adhesión endotelial, recuento plaquetario, hematocrito, proteínas totales, lípidos, leptina, fibronectina, endotelina, tromboxano, antitrombina III, inhibidor del activador del plasminógeno, prostaciclina, citoquinas, homocisteína, proteína C reactiva, receptor del VEGF (sFlt-1), factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), endoglina (sEng), anticuerpos antifosfolípidos, magnesio, ferritina, transferrina, calcio, haptoglobina, β 2 microglobulina, péptido atrial natriurético, pentraxina larga 3 (PTX3), resistencia a la insulina, marcadores genéticos.

-Producidos por las alteraciones endocrinas a nivel feto-placentario:

Proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A), Gonadotropina Coriónica Humana (B-hCG), Alfa fetoproteína (AFP), Estriol, **Inhibina A**, **Activina A**, **Proteína Placentaria 13 (PP13)**, ADAM 12.

-Producidos por la alteración de la circulación placentaria: Ecografía Doppler de las arterias uterinas en primer trimestre. Estudio de la morfología placentaria. Translucencia nucal.

2.8.2.1. Factores angiogénicos circulantes

2.8.2.1.1. Receptor soluble del factor de crecimiento vascular endotelial o Flt-1 soluble (sVEGF-R1 o sFlt-1)

Investigaciones recientes han respaldado la conclusión de que la expresión en placenta, y los niveles en suero de sFlt-1 se incrementan durante la enfermedad activa en comparación con los embarazos normales. En un estudio, el promedio de niveles de sFlt-1 en suero durante la enfermedad clínica por subgrupos de pacientes fue: en embarazo normal, 1.50 ± 0.22 ng/ml; Preeclampsia moderada, 3.28 ± 0.83 ng/ml; y Preeclampsia Severa, 7.64 ± 1.5 ng/ml. En el posparto los niveles de sFlt-1 decrecen dramáticamente tanto en mujeres normales como en preeclámpticas (Maynard y col., 2003).

Muchos estudios mencionan haber observado estadísticamente a sFlt-1 como un potencial predictor de preeclampsia. Examinando Odds ratios, sensibilidad y especificidad de estudios realizados con muestras tomadas en diferentes trimestres, indican una fuerte relación entre los niveles de sFlt-1 y el riesgo de presentar preeclampsia, sin embargo algunas mujeres preeclámpticas tienen niveles de sFlt-1 dentro de rangos normales, y viceversa (Bowers y Cooper, 2004).

2.8.2.1.2. Factor de crecimiento placentario (PIGF)

Es una proteína angiogénica que se expresa en el tejido trofoblástico (además de otros tejidos) que pertenece a la familia de los factores de crecimiento endoteliales (VEGF).

Varios estudios han demostrado que los niveles de PIGF están disminuidos tanto en el primer trimestre en las mujeres que desarrollan preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino (Taylor y col., 2003) como en el primero y segundo trimestre (Romero y col., 2008b) en pacientes con preeclampsia. Sin embargo, se cree que la disminución temprana de los valores de PIGF libre se debe al aumento de sFlt-1, quien disminuye la producción de PIGF por la placenta preeclámptica, y no a la disminución de su producción en este estado (Lam y col., 2005).

Se estima que tiene una sensibilidad cercana al 30% y 50% para predicción de preeclampsia precoz y tardía (con una especificidad del 90%) (Akolekar y col., 2008).

2.8.2.1.3. Factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF)

El VEGF es una glucoproteína homodimérica de unos 45 kDa considerado el mediador clave de la formación de vasos sanguíneos tanto en la vasculogénesis (formación de vasos en un tejido avascular) como en la angiogénesis (formación de vasos a partir de otros preexistentes) (Olsson y col., 2006). El gen se localiza en el cromosoma 6p21.3 (Vincenti y cols., 1996).

Al igual que el PlGF, algunos estudios han demostrado que los niveles de VEGF están disminuidos en pacientes con preeclampsia. Sin embargo, la elevada afinidad del VEGF con el sFlt-1 circulante, hace que las concentraciones de este factor en suero sean prácticamente indetectables, por lo que en la actualidad no es considerado un marcador útil. Adicionalmente, en estudios experimentales con anticuerpos anti VEGF para el tratamiento de cáncer realizado en humanos, se ha observado el desarrollo de hipertensión y proteinuria en los pacientes (Ostendorf y col., 1999).

2.8.2.1.4. Endoglina Soluble (sEng o sCD105)

Al igual que el sFlt-1, es una forma antiangiogénica soluble del co-receptor TGF- β 1 y TGF- β 3 Levine y col demostraron que los niveles séricos de sEng se elevaban normalmente en la mujer cursando un embarazo sano los últimos dos meses de gestación, en cambio, en las mujeres que desarrollaban preeclampsia, se elevaban más tempranamente y su pico coincidía con el inicio de la enfermedad clínica y era aún mayor el aumento en aquellas que desarrollaban preeclampsia tempranamente y aquellas con partos pretérminos y con bajo peso al nacer (Levine y col., 2006; Rana y col., 2007). No obstante, concluyeron que como marcador aislado no era muy útil y lo ideal era combinarlo con sFlt-1. Adicionalmente, se ha visto que los valores de esta proteína se correlacionan con la severidad de la patología (Venkatesha y cols., 2006).

Otros autores confirman lo anterior y son prometedoras las combinaciones de marcadores de insuficiencia placentaria y de función endotelial, y los niveles séricos o urinarios de PlGF, sFlt-1 (forma soluble del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial) y sEng en el primer trimestre (Hagmann y col., 2012).

Debido a una compleja interacción entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos, los resultados individuales de estos factores para el tamizado de preeclampsia en el primer trimestre son muy pobres. Sin embargo, al combinarlos,

los resultados son mucho más prometedores. Algunos autores, por ejemplo, utilizaron el índice PIGF/sEng o sFlt-1/PIGF durante el primer trimestre de embarazo, y encontraron valores significativamente más altos en mujeres que luego desarrollaron preeclampsia (Kusanovic y col., 2009).

2.8.2.2. Pentraxina larga 3

Las pentraxinas son una superfamilia de proteínas responsables en parte de la inmunidad innata. La proteína C reactiva y el amiloide P son reactantes de fase aguda bien conocidos como pentraxinas cortas que se producen en el hígado. Las pentraxinas largas, como la pentraxina larga 3 (PTX3), se produce en varios tejidos. El trofoblasto, los fagocitos mononucleares, las células endoteliales vasculares y las células del músculo liso producen PTX3 en respuesta a mediadores inflamatorios como IL-19 y TNF- α (Rovere-Querini y col., 2006).

La PTX3 se ha propuesto como un marcador de disfunción endotelial e inflamación en la preeclampsia. Su elevación en el primer trimestre se ha observado en preeclampsia precoz, no así en tardía (Akolekar y col., 2009a). Aún los datos sobre su utilidad clínica son escasos.

2.8.2.3. Insulina

La resistencia a la insulina es el principal mecanismo patogénico en enfermedades como la diabetes mellitus tipo II, hipertensión, dislipidemias y enfermedades coronarias. La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para la resistencia a la insulina, al igual que para preeclampsia, por lo que se empezó a investigar el papel de la resistencia a la insulina en esta enfermedad.

En un embarazo normal, los valores de glucosa están disminuidos en ayunas y aumentados en el periodo posprandial comparado con los de una mujer no gestante. Después de las comidas, las gestantes presentan hiperglicemia e hiperinsulinemia por un periodo prolongado debido a un estado de resistencia periférica a la insulina inducido por el lactógeno placentario. Se ha visto que a finales de un embarazo normal, la sensibilidad periférica a la insulina puede llegar a ser un 30-55% mayor comparado con una mujer no gestante, con el propósito de asegurar la disponibilidad de este nutriente para el feto (Butte, 2000).

En los últimos años se ha observado que los niveles de glucosa e insulinemia durante el segundo trimestre se encuentran elevados en mujeres que desarrollan

preeclampsia, con una sensibilidad de 40% y una especificidad de 75% (Roberts y col., 2011).

Por otro lado, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) es una glucoproteína producida en el hígado, cuya función es unirse a las hormonas sexuales circulantes (estrógenos y testosterona). La insulina inhibe la producción de esta proteína, por lo que niveles altos de insulinemia disminuyen los niveles de SHBG en sangre. En el 2002, Wolf y cols., (Wolf y col., 2002) encontraron que durante el primer trimestre de embarazo, los niveles de SHBG están disminuidos en nulíparas que desarrollan preeclampsia. Sin embargo, Spencer y col., no encontraron diferencias significativas al incluir en el estudio a mujeres multíparas (Spencer y col., 2005a).

2.8.2.4. Gonadotropina coriónica humana (hCG)

La hCG es una glucoproteína de 36.700 Da, sintetizada en las células del sincitiotrofoblasto. Está formada por dos cadenas: una α (92 aminoácidos) y otra β (145 aminoácidos), que se mantienen unidas mediante fuerzas electrostáticas e hidrofóbicas no existiendo actividad biológica intrínseca de las subunidades separadas. La producción de esta hormona en el trofoblasto comienza el día de la implantación (8-9 días después de la ovulación) y aumenta progresivamente hasta alcanzar niveles pico en los días 60-70 del embarazo. Posteriormente, la concentración de hCG disminuye hasta alcanzar un valor relativamente bajo a las dieciséis a veinte semanas después de la ovulación.

Estructuralmente, la hCG, es similar a otras hormonas glucoproteicas como la hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). La secuencia de aminoácidos de la cadena α de todas estas hormonas es idéntica, mientras que la secuencia de la cadena β difiere entre ellas. Por este motivo, para la detección en sangre y/o en orina de la hCG se utilizan anticuerpos con alta especificidad para la subunidad β .

La producción de la cadena α , como la de las otras hormonas glucoproteicas, está regulada por el cromosoma 6 q12 y q21. En cambio, la síntesis de la subunidad β está regulada por el cromosoma 19.

La función más importante de la hCG es la de mantener la funcionalidad del cuerpo lúteo para la secreción de progesterona durante el primer trimestre de embarazo. Adicionalmente, se sabe que esta hormona estimula la producción fetal de

testosterona en fetos masculinos, promoviendo la diferenciación sexual (Cunningham y col., 1998).

Actualmente, se cree que los valores de hCG en sangre materna de las pacientes que desarrollan RCIU y preeclampsia están disminuidos en el principio del embarazo. Ong y cols., (Ong y col., 2000) concluyeron que los niveles séricos de hCG en el primer trimestre por debajo de P10 (0.44 MoM) se asocian a hipertensión gestacional y preeclampsia. Este hallazgo fue corroborado en el 2008 por Canini y cols., (Canini y col., 2008). Previamente, en el 2004, Krantz y cols., (Krantz y col., 2004) publicaron sensibilidad de 5%, especificidad de 96% y VPP (Valor Predictivo Positivo) de 7% para RCIU con valores de hCG por debajo del percentil 5 (0.37 MoM). Otros autores, sin embargo, han negado la relación entre los niveles de hCG en el primer trimestre de embarazo y las complicaciones como preeclampsia y RCIU (Dugoff y col., 2004; Goetzinger y col., 2010; Kuc y col., 2011).

Si bien en el primer trimestre no tiene valor para predecir la aparición de preeclampsia su VPN (Valor Predictivo Negativo) aquí, es alto (alta especificidad) (Scazzocchio y col., 2013).

2.8.2.5. Desintegrina-A y Metaloproteasa-12 (ADAM12)

Es una glicoproteína producida por la placenta, cuya función es la de controlar el crecimiento placentario y fetal. Existen dos formas: ADAM12 larga (L) y ADAM12 corta (S). ADAM12 (S) es la forma activa que se encuentra en suero y actúa como una proteasa de la proteína ligadora del factor insulínico de crecimiento (IGFBP), con especificidad para IGFBP 3 y 5, regulando de esta manera la disponibilidad de los factores de crecimiento insulínico (Loechel y col., 2000).

La concentración de ADAM12 aumenta con la edad gestacional, pero la concentración es menor durante el primer trimestre en mujeres con preeclampsia y RCIU (Cowans y Spencer, 2007). Para una tasa de falsos positivos del 5%, la sensibilidad de esta proteína para la detección de preeclampsia es de 26,6% y de 7-20% para RCIU (Spencer y col., 2008a). Contradictoriamente, Poon y col., demostraron que al ajustar los valores de esta proteína por raza y peso, no hubo diferencia significativa para quienes desarrollaron preeclampsia (Poon y col., 2008).

2.8.2.6. ADN fetal circulante

Diferentes estudios han documentado altas cantidades de ADN (ácido desoxirribonucleico) libre proveniente de células fetales en pacientes con preeclampsia establecida comparado con controles normotensas (Lo y col., 1999; Zhong y col., 2002).

Previo a la aparición de la preeclampsia, se han observado dos incrementos en el ADN libre de las células fetales. El primer incremento puede ser explicado por necrosis y apoptosis placentaria, mientras que la segunda elevación puede ser debido a la eliminación del ADN alterado (Levine, 2004b). Se ha sugerido que la medición del ADN libre de las células fetales en la circulación materna y la predicción de la preeclampsia o la aparición inminente de la enfermedad clínica puede ser posible, sin embargo este método por el momento es caro y se describe como poco reproducible.

2.8.2.7. Marcadores ecográficos

Las arterias uterinas, de forma natural, en estadios iniciales de la gestación presentan un patrón de bajo flujo y alta resistencia, asociado a presencia de incisura o “notch” protodiastólico. También de forma fisiológica tras la primera oleada trofoblástica en la semana 10, aún puede persistir cierto grado de elasticidad vascular, observándose el Notch protodiastólico en un 50% de las embarazadas. Sin embargo a partir de la segunda migración trofoblástica, hay una pérdida de la capa muscular vascular de las arterias espirales llevando a un cambio profundo en los patrones de flujo de la arteria uterina, convirtiéndola en un vaso de baja resistencia, con altos volúmenes diastólicos (aumento de hasta 10 veces sobre el flujo basal) y además con pérdida de la incisura protodiastólica. A medida que aumentan los flujos, las resistencias caen, y viceversa, por lo que los valores del índice de pulsatilidad (IP) deben estar siempre por debajo del percentil 95 para una determinada edad gestacional.

La invasión trofoblástica de las arterias espirales maternas, es la base anatomopatológica clave de la preeclampsia (Sela y col., 2008). Si el endotelio vascular espiral no se ha transformado, aumentarán considerablemente las resistencias a ese nivel y en definitiva a nivel de las arterias uterinas traduciéndose en un aumento del IP.

El IP de las arterias uterinas en el primer trimestre se usa como cribado de preeclampsia, sus valores varían de forma fisiológica según la semana de gestación.

No existe un punto de corte concreto sino un valor superior al percentil 95 de la semana de gestación: IP p95 en primer trimestre (valor=2,43) y en segundo trimestre (valor=1,54) (Parra y col., 2005). El valor del Notch protodiastólico es complementario al anterior ya que por sí sólo no es sensible como predictor.

En el más importante metanálisis realizado por Cnossen y col., en el 2008, concluyeron que este método de tamizado de la preeclampsia tiene una sensibilidad del 25% con una especificidad del 95% y una razón de verosimilitud positiva (RVP) de 5.4 en población de bajo riesgo (Cnossen y col., 2008). Sin embargo, es importante su VPN que puede llegar al 99% cuando existe ausencia de notch bilateral y del 90% cuando es unilateral (Harrington y col., 1997).

En población de alto riesgo aún no existen resultados concluyentes de este marcador en el primer trimestre (Meads y col., 2008).

2.8.2.8. Marcadores del presente estudio

Las pruebas actuales intentan detectar el fracaso en la placentación, la disminución de la perfusión útero-placentaria, las alteraciones propias de la coagulación o la disfunción endotelial, estando muchas de estas pruebas en fase de investigación. Ninguno de estos tests reúne por el momento la suficiente sensibilidad y especificidad para poder ser aplicados como método de tamizado de forma eficaz y eficiente en la práctica obstétrica (Conde-Agudelo y col., 2004; Briceño-Pérez y col., 2009).

El objetivo del presente estudio es determinar si la concentración de las proteínas Activina A, Inhibina A, proteína placentaria 13 (PP13) y proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) podría ser utilizada como marcador precoz de preeclampsia (antes de las 20 semanas de gestación).

2.8.2.8.1. Activina A e Inhibina A

Diferentes autores han reportado el uso de activina A e inhibina A como predictores de preeclampsia. Algunos autores las han estudiado por separado (**Tabla II y Tabla III**) mientras que otros lo han hecho en forma conjunta (**Tabla IV**). Ambas glicoproteínas son miembros de la familia de TGF- β , y tienen una actividad endócrina importante en la retroalimentación de las gonadotrofinas, sobretodo de

FSH. Durante el embarazo, la activina A y la inhibina A son producidas principalmente por la placenta y tienen funciones autocrinas y paracrinas, afectando la invasión trofoblástica.

Tabla II. Determinación de Activina A en preeclampsia

Autor	Diseño del estudio	Población	PE (n)	Control (n)	1T (s)	2T (s)	3T (s)	Valor (p)
Petraglia et al. (1995)	Transversal Prospectivo	Alto riesgo	16	10			25-34	↑ PE (seis veces más)
Muttukrishna et al. (1997)	Longitudinal Prospectivo	Alto riesgo	20	20			25-33	↑ PE (nueve veces más)
Silver et al. (1999)	Prospectivo	Bajo riesgo	60	60			25-42	↑ PE (p<.001)
Grobman y Wang (2000)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	12	24		14-21 22-28		↑ PE (p>0,05) NS
D'Antona et al. (2000)	Prospectivo	Alto riesgo	16	38			26-39	↑ PE (p<0,001)
Yair et al. (2001)	Caso-control	Bajo riesgo	20	20			32-40	↑ PE (p<0,001)
Manuelpillai et al. (2001)	Prospectivo	Alto riesgo	23	62			29-40	↑ PE (p<.0001)
Davidson et al. (2003)	Retrospectivo Estudio caso-control		39	155		15-20		↑ PE NS
Blackburn et al. (2003)	Longitudinal Prospectivo	Alto riesgo	17	80	1T	2T	3T	↑ PE (cinco veces más) NS
Ong et al. (2004)	Caso-control	Bajo riesgo	131	494	11-14			↑ PE
Diesch et al. (2006)	Caso-control	Alto riesgo	34	44			29-41	↑ PE (p<.0001)
Banzola et al. (2007)	Caso-control		56	168	11-15			↑ PE
Spencer et al. (2008b)	Caso-control	Bajo riesgo	64	240	11-13			↑ PE (p<0,027)
Akolekar et al. (2009c)	Caso-control	Alto riesgo	126	214	11-13			↑ PE
Reddy et al. (2009)		Bajo riesgo	10	10			37-41	↑ PE (p<0,05)
Akolekar et al. (2011)	Prospectivo Caso-control	General	752	32.850	11-13			↑ PE ↑ PE Tardía VsTemprana

PE: preeclampsia; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; n: número; s: semanas; p: significancia estadística; NS: no significativo

Tabla III. Determinación de Inhibina A en preeclampsia

Autor	Diseño del estudio	Población	PE (n)	Control (n)	1T (s)	2T (s)	3T (s)	Valor (p)
Cuckle et al. (1998)			28			13-18		↑PE
Aquilina et al. (1999)	Retrospectivo	General	35	685		15-19		↑PE (p < 0.00001)
Sebire et al. (2000)	Prospectivo	General	9	759	10-14			↑PE (p<0,05) ↑PE Severa Vs PE Leve
Grobman y Wang (2000)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	12	24		14-21	22-28	↓PE (p<0,05)
Yair et al. (2001)		Bajo riesgo	20	20			3T	↑PE (p=0.0002)
D'Anna et al. (2002)	Retrospectivo		20	40		15-18		↑PE NS
Zeeman et al. (2002)	Observacional Prospectivo	Alto riesgo	77	83			36-39	↑PE ↑PE Severa (p<0,001)
Salomon et al. (2003)	Prospectivo	Bajo riesgo	30	60	7-13			↑PE
Davidson et al. (2003)	Retrospectivo Estudio caso-control		39	155		15-20		↑PE (p>0,26) NS
Roes et al. (2004)			19	36	6-15			↑PE (p<0,05)
Kim et al. (2006)	Estudio caso-control	Bajo riesgo	40	80		13-18		↑PE (p<0.001)
Palwattananant y Phupong (2008)	Estudio caso-control		30	30			3T	↑PE (p=0,002)
Phupong et al. (2009)	Prospectivo	Bajo riesgo	30	52			3T	↑PE ↑PE Severa Vs Leve (p=0,014)
Akolekar et al. (2009)	Prospectivo		121	208	11-13			↑PE Temprana y ↑PE Tardía (p<0,0083)
Audibert et al. (2010)	Cohorte Prospectivo	Alto riesgo	56	833	11-13			↑PE Temprana Vs Tardía ↑PE Severa Vs Leve
Patrama et al. (2011)	Prospectivo	General	17	17			3T	↑PE (p<0,042) ↑PE Severa Vs Leve
Ree et al. (2011)	Retrospectivo	General	41	4723		15-20		↑PE
El-Gharib y Morad (2011)	Prospectivo	Bajo riesgo	26	327	1T			↑PE (p=0,000)
Park et al. (2014)	Prospectivo	Bajo riesgo	8	254	11-13 PAPP-A	15-20 InhibinaA		↑PE (p=0,007)

PE: preeclampsia; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; s: semanas; p: significancia estadística; NS: no significativo

Tabla IV. Determinación conjunta de Activina A e Inhibina A en preeclampsia

Autor	Diseño del estudio	Población	PE (n)	Control (n)	1T (s)	2T (s)	3T (s)	Valor (p)
Muttukrishna et al. (1997)	Retrospectivo	General	20	20	±13			Inhibina A: ↑ PE (p<0,001) Activina A: ↑ PE (p<0,001)
Muttukrishna et al. (2000)	Casos y controles anidado	Alto riesgo	70	240		15-19 y 21-25		Inhibina A: ↑ PE 1T(P < .001); 2T (P < .002); a 27-30 (P < .003); 3T (P < .05) Activina A: ↑ PE Temprana (p<0,01)
Grobman y Wang (2000)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	12	24		14-21 y 22-28		Inhibina: ↓ PE Temprana NS: PE vs control
Florio et al. (2002)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	21	42			25-38	Inhibina A: ↑ PE (p<0,001) Activina A: ↑ PE (p<0,001)
Bersinger et al. (2003)	Prospectivo	Alto riesgo	19	19			25-39	Inhibina A: ↑ PE (p=0.002) Activina A: ↑ PE (p=0.0001)
Zwahlen et al. (2007)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	52	104	12-13			Inhibina A y Activina A: ↑ PE (p < 0.02)
Spencer et al. (2008b)	Casos y controles anidado	General	64	240	11-13 ^b			Inhibina A: ↑ PE (p=0.0006) Activina A: ↑ PE (p=0.0276)
Reddy et al. (2009)	Prospectivo	Alto riesgo	10	10			3T Al parto	Inhibina A: ↑ PE (p>0.05) Activina A: ↑ PE (P<0.05)
Yu et al. (2011)	Estudio caso-control	General	31	93		12-16		Inhibina A: ↑ PE (p=0.001) Activina A: ↑ PE (p=0.001)

PE: preeclampsia; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; s: semanas; p: significancia estadística; NS: no significativa

La inhibina A tiene un importante papel endócrino en la retroalimentación negativa de las gonadotrofinas, mientras que se piensa que la activina A tiene actividad sobre varios tejidos biológicos (Muttukrishna y col., 2000; Luisi y col., 2005).

Los niveles de ambas proteínas aumentan con la gestación, más aún en mujeres con preeclampsia, en quienes los niveles se incrementan entre 1,5-10 veces sobre los valores normales (Muttukrishna y col., 2006). No se sabe exactamente cuál es el mecanismo de este incremento. Estos autores también encuentran las concentraciones urinarias de activina A e inhibina A elevadas en mujeres preeclámpicas (Muttukrishna y col., 2006) y se ha reportado que las concentraciones en el segundo trimestre aportan información pronóstica significativa cuando se miden en mujeres con alteración Doppler de la arteria uterina (Florio y col., 2003).

Acerca de la inhibina y activina A, un estudio sobre 689 mujeres de bajo riesgo confirma que la asociación de la inhibina a la presencia de notch bilateral en las arterias uterinas en el estudio ecográfico, mejora la sensibilidad del 27% al 60%; siendo mejor el empleo combinado de ambas en el diagnóstico de preeclampsia y preeclampsia de inicio precoz, que su empleo aislado (Aquilina y col., 2001).

Se ha demostrado que las concentraciones de activina A en el segundo trimestre están elevadas tanto en el suero (Aquilina y col., 1999) como en el líquido amniótico (Kim y col., 2006) en las mujeres que desarrollan preeclampsia y las concentraciones séricas se correlacionan con la severidad del cuadro en los embarazos a término (Zeeman y col., 2003).

Actualmente existe debate sobre si los niveles de inhibina A están aumentados en el segundo trimestre. Algunos autores afirman que este aumento existe (Kim y col., 2006; Wald y col., 2006) mientras que otros aseguran que durante el segundo trimestre, los niveles de activina A, pero no los de inhibina A, se encuentran aumentados en mujeres que desarrollan preeclampsia (D'Anna y col., 2002; Davidson y col., 2003).

En el 2009, Akolekar y col., demostraron que los niveles de inhibina A en el primer trimestre (11-13 semanas) de embarazo son superiores en mujeres que desarrollan preeclampsia temprana y tardía, pero no hipertensión gestacional. Con una tasa de

falsos positivos del 10%, la sensibilidad que encontraron estos autores fue de 61.5% para preeclampsia temprana y 55.8% para preeclampsia tardía.

Al combinar los niveles de inhibina A con el Doppler de las arterias uterinas, con la misma tasa de falsos positivos, la sensibilidad aumentó a 88,5% para preeclampsia temprana y 42,1% para preeclampsia tardía (Akolekar, 2009b).

2.8.2.8.2. Proteína Placentaria 13 (PP-13, galectín-13)

En 1983, Bohn y colaboradores aislaron por primera vez del tejido placentario dos proteínas solubles, PP-13 y PP-17 (Bohn y col., 1983).

La proteína placentaria 13 (PP-13) hallada en suero, es un dímero de 32 kDa (Sela y col., 2008). Presenta una secuencia homóloga con la familia de las galectinas, las cuales son proteínas con afinidad por la anexina II (expresada en la superficie del endometrio y relacionada con la placentación) y por la actina β y γ (requeridas para la motilidad de los trofoblastos para ensamblarse a las arterias maternas). Producida sólo por la placenta se cree que está involucrada en la implantación placentaria y la remodelación de la vasculatura materna (Nicolaidis y col., 2006). La función de esta proteína es la de unirse a residuos de carbohidratos de la matriz extracelular (como la anexina II), creando un “puente” molecular que favorece la implantación de la placenta en el endometrio. Adicionalmente, esta proteína tiene una leve actividad de fosfolipasa A, lo que promueve la liberación de ácidos grasos que se cree podrían contribuir a la implantación del trofoblasto. Finalmente, la PP-13 estimula la liberación de prostaglandinas, y sobretodo prostaciclina, que es vasodilatadora y tiene una función primordial en el remodelado vascular de las arterias espirales (Burger y col., 2004).

Durante el embarazo normal, las concentraciones de PP-13 aumentan gradualmente, pero se han observado concentraciones anormalmente bajas en las semanas 11-13 del embarazo en las pacientes que desarrollarán preeclampsia (**Tabla V**) y restricción del crecimiento fetal intrauterino comparadas con las de los controles (Burger y col., 2004).

Tabla V. Determinación de PP13 (Proteína Placentaria 13) en preeclampsia

Autor	Diseño del estudio	Población	PE (n)	Control (n)	1T (s)	2T (s)	3T (s)	Valor (P)
Burger et al. (2004)			69	514	1T			↓PE (p<0.05)
Nicolaides et al. (2006)	Casos y controles anidado	General	10	423	10-13 ⁶			↓ PE Temprana (p<0.001)
Chafetz et al. (2007)	Casos y controles anidado	General	47	290	11-13			↓PE Temprana (p<0.001)
Spencer et al. (2007a)	Casos y controles anidado	General	88	446	11-13 ⁶			↓ PE (p<0.001) ↓PE Temprana (p<0.001)
Gonen et al. (2008)	Prospectivo	Bajo riesgo	20	1178	6-10	16-20	24-28	↓1T PE (p<0.001) ↑2T PE (p<0.001) ↑3T PE (p<0.001)
Romero et al. (2008a)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	50	250	8-13			↓ PE (p<0.001) ↓ PE Temprana (p<0.001)
Khalil et al. (2009)	Casos y controles anidado	Alto riesgo	42	210	11-13 ⁶			↓ PE (p<0.001)
Akolekar et al. (2009d)	Casos y controles anidado	General	48	416	11-13			↓ PE Temprana (p<0.001)
Wortelboer et al. (2010)	Casos y controles anidado		88	480	8-13 ⁶			↓PE (p<0.0001)
Audibert et al. (2010)	Prospectivo Cohorte estudio	Alto riesgo	40	893	11-13			↓ PE (p>0.05) ↓ PE Temprana Vs Tardía (p>0.05)
Odibo et al. (2011a)	Prospectivo	Toda la interesada	12	410	11-14			↓PE (p<0.05) ↓PE Temprana (p<0.05)
Akolekar et al. (2011)	Prospectivo	General	221	1534	11-13 ⁶			↓ PE (p<0.05)
Than et al. (2011)	Prospectivo	Bajo riesgo	20	1078	6-10	16-20	24-28	↓1T PE (p<0.001)
Moslemi-Zadeh et al. (2012)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	100	1500	11-13		24-28	↓1T PE (p<0.001) ↓2T PE (p<0.001) ↓1T PE Temprana (p<0.05)
Myatt et al. (2012)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	174	509	9-12 ⁶			PE 1T (p>0.05)
Schneuer et al. (2012)	Prospectivo	General	71	2989	10-14			↓PE (p<0.05) ↓ PE Temprana (p<0.05)
Svirski et al. (2013)	Prospectivo	Alto riesgo	26	676	8-14			↓ PE Severa (p<0.0001)

PE: preeclampsia; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; s: semanas; p: significancia estadística

Un estudio posterior, analizó las concentraciones de PP-13 a las 9-11 semanas de embarazo y también encontró bajas concentraciones en las pacientes que desarrollaron preeclampsia comparado con los controles (Chafetz y col., 2007). Con una especificidad del 90%, la medición de esta proteína en el primer trimestre tiene una sensibilidad de 79% para la detección de preeclampsia y 33% para RCIU (Chafetz y col., 2007).

El screening combinado de esta proteína con el Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre de la gestación parece mejorar la capacidad de predecir la preeclampsia. Nicolaides y col. (2006) encontraron que las mujeres que desarrollan preeclampsia antes del término tienen índice de pulsatilidad de la arteria uterina más altos y menores concentraciones de PP-13 en el primer trimestre comparado con los controles. Concluyeron que para una tasa de detección del 90 % para esta condición usando las concentraciones de PP-13 y Doppler, se puede lograr una tasa de 6 % de falsos positivos (Nicolaides y col., 2006).

Es así que PP-13 se convierte en un marcador potencialmente útil como herramienta de screening en embarazos de alto riesgo para permitir un mejor manejo a los fines preventivos (Meiri y col., 2006).

2.8.2.8.3. Proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A)

La proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) es una enzima fijadora de Zinc perteneciente a la superfamilia de las metaloproteinasas de aproximadamente 200 kDa. Producida principalmente en el trofoblasto en desarrollo es utilizada por muchos centros como marcador de síndrome de Down (Bersinger y col., 2003). Además del tejido placentario, la PAPP-A se expresa en una amplia variedad de tejidos y órganos reproductores, como en las células de la granulosa y en el líquido folicular ovárico, en la mucosa de la trompa de Falopio, en la mucosa cervical y endometrial, en los testículos y en el líquido seminal (Sjoberg y col., 1986). También se expresa en tejidos no reproductores, como el riñón y el colon interviniendo en procesos de cicatrización y remodelación ósea (Khosravi y col., 2002).

El gen que regula la síntesis de la PAPP-A se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 9, y sus valores séricos son más altos en poblaciones afro-americanas

y asiáticas. En fumadoras y obesas, en cambio, sus valores se encuentran disminuidos (Cuckle y col., 2010).

Durante el embarazo normal, esta proteína se produce en el trofoblasto a partir del día 21 de gestación, y los niveles en suero materno se incrementan desde entonces hasta el parto, momento a partir del cual sus niveles descienden rápidamente, con una vida media de 3-4 días (Lin y col., 1976). Su función es la de degradar las proteínas ligadoras del factor de crecimiento insulínico (IGFBP). Esta proteasa tiene especificidad para IGFBP-2 e IGFBP-4; y al ejercer su acción aumenta el nivel de factor de crecimiento insulínico (IGF) libre, con capacidad para actuar sobre los receptores celulares de la placenta y del feto, estimulando así la invasión trofoblástica de la decidua y el crecimiento fetal (Irwin y col., 1999).

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 PAAP-A en el primer trimestre de embarazo. Mediante un estudio de cohortes prospectivo observaron cómo, las mujeres que presentaban valores de PAAP-A por debajo del percentil 5 en la semana 8-14 de gestación, tenían un riesgo elevado de RCIU y de parto Pretérmino, preeclampsia (OR= 2,9; IC 95%, 1,6-5,5) y fetos muertos. Este estudio llega a la conclusión de que la concentración de PAPP-A, como proteína específica del trofoblasto que regula la función de IGF, es altamente predictiva de posteriores complicaciones perinatales en la gestación. Esta observación implica que estos eventos adversos que aparecen al final del embarazo, pueden ser determinados en el primer trimestre, cuando el control del sistema IGF es crítico para el correcto desarrollo placentario y que mujeres con alto riesgo de desarrollar complicaciones perinatales como la preeclampsia pueden ser identificadas en etapas tempranas del embarazo (Smith y col., 2002). Varios estudios de PAPP-A en suero materno dan cuenta de ello (**Tabla VI**).

En el estudio realizado por Zwahlen y col., en el que comparan la alteración de marcadores placentarios versus marcadores no-placentarios en el primer trimestre en mujeres gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia, observaron una clara asociación de niveles bajos de la PAPP-A con la preeclampsia, y niveles elevados de inhibina A y activina A con la misma (Zwahlen y col., 2007).

Tabla VI. Determinación de PAPP-A (Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A) en preeclampsia

Autor	Diseño del estudio	Población	PE (n)	Control (n)	1T (s)	2T (s)	3T (s)	Valor (p)
Hughes et al. (1980a)				272			34	↑ PE
Ong et al. (2000)				5297	10-14		3T	↓ 1T PE ↓ 3T PE
Bersinger et al. (2003)	Prospectivo	Alto riesgo	19	19			25-39	↓ 1T PE = 2T PE ↑ 3T PE: (p=0,005)
Smith et al. (2002)	Prospectivo	Bajo riesgo	35	296	8-14		3T	↓ 1T PE ↓ 3T PE
Yaron et al. (2002)	Prospectivo	General	27	1622	10-13			↓ PE
Dugoff et al. (2004)	Prospectivo	Bajo riesgo	764	33395	10-13 ⁶		3T	↓ 1T PE ↓ 3T PE: (p<0,001)
Spencer et al. (2005b)	Prospectivo	General	64	3999	11-13 ⁶		3T	↓ 1T PE ↓ 3T PE
Spencer et al. (2007a)	Casos y controles anidado	General	88	446	11-13 ⁶			↓ PE Temprana: (p=0,042) ↓ PE total: (p=0,076)
Pilalis et al. (2007)		General	19	878	11-14			↓ PE (8-23% menor 5 th percentile)
Akolekar et al. (2008)	Estudio caso-control	Bajo riesgo	127	609	11-13 ⁶			↓ PE Temprana: (p<0,0001) y Tardía: (p<0,05)
Poon et al. (2009a)	Prospectivo	Alto riesgo	156	7895	11-13 ⁶			↓ PE Temprana: (p < 0.001) y Tardía: (p=0,03)
Audibert et al. (2010)	Prospectivo	General	40	893	11-13			↓ PE ↓ PE Severa
Wortelboer et al. (2010)	Casos y controles anidado		88 PE	480	8-13 ⁶			↓ PE (p<0,02)
Odibo et al. (2011a)	Prospectivo	General	42	410	11-14			↓ PE ↓ PE Temprana
Odibo et al. (2011b)	Prospectivo		13	45	1T			↓ PE (p<0,05)
Myatt et al. (2012)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	174	509	9-12 ⁶			↓ PE (p=0,04)

Continuación de **Tabla VI.** Determinación de PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo A) en preeclampsia

Moslemi Zadeh et al. (2012)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	100	100	11-13		24-28	↓ 1T PE ↓ 2T PE ↓ PE Temprana Vs PE Tardía: (p<0.005)
Atis et al. (2012)	Prospectivo	Alto riesgo	41	32			3T	↑ PE
Saruhan et al. (2012)	Retrospectivo							NS
Saxena et al. (2013)	Casos y controles anidado	Bajo riesgo	19	408	8-10	17-19	23-25	↓ PE Temprana: (p<.002)
Park et al. (2014)	Prospectivo	Bajo riesgo	8	254	11-13 ⁶	15- 20 ⁶		↓ PE (p<0,046)
Artunc-Ulkumen et al. (2015)	Prospectivo Caso- control	Alto riesgo	27	36			3T	↑ PE NS: (p=0,707)

PE: preeclampsia; 1T: primer trimestre; 2T: segundo trimestre; 3T: tercer trimestre; s: semanas; p: significancia estadística; NS: no significativo

Odibo y colaboradores, demostraron que los valores disminuidos de esta proteína durante el 1er trimestre, se relacionan con una morfometría y volumen anormales de la placenta al nacimiento en pacientes con preeclampsia y RCIU (Odibo y col., 2011c).

Varios estudios han determinado la disminución sérica de PAPP-A a las 11-14 semanas y el desarrollo de RCIU, parto pretérmino y preeclampsia (Conde-Agudelo y col., 2004; Dugoff y col., 2004; Kuc y col., 2011).

En el año 2008, Poon y colaboradores demostraron que los niveles de esta proteína fueron sustancialmente menores durante el primer trimestre en las pacientes que desarrollan preeclampsia y/o RCIU a una edad gestacional temprana (menor de 34 semanas) (Pilalis y col., 2007; Poon y col., 2009a).

Con valores en suero por debajo del percentilo 10 (0,52 MoM), la sensibilidad de PAPP-A para la preeclampsia y para RCIU es de 23 y 22% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) de 3% y 24% para estas patologías. En cambio, para los valores por debajo del percentilo 5 (0.42 MoM), la sensibilidad es de 23% para preeclampsia y 14% para RCIU, con VPP de 7 y 29% respectivamente (Spencer y col., 2005b; Pilalis y col., 2007).

Tomando en cuenta solamente los casos de preeclampsia temprana (antes de las 34 semanas), la sensibilidad de estos valores de PAPP-A aumenta a 69,2% para la preeclampsia, con una tasa de falsos positivos del 5% (Bahado-Singh y Jodicke, 2010).

La PAPP-A puede ser un buen marcador en el embarazo temprano no sólo para patologías presentes (como el síndrome de Down) sino también para enfermedades futuras (como la preeclampsia) y puede mejorar su sensibilidad si se combina con estudios Doppler de las arterias uterinas.

Pilalis y col, realizaron un estudio prospectivo con 878 gestantes a las que siguieron su evolución durante todo el embarazo. A todas se les determinaron 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 abruptio placentae. La conclusión a la que llegaron es que la combinación de la historia materna con el estudio Doppler de las arterias uterinas y los niveles de PAPP-A aportan mejores resultados predictivos que cuando se utilizan por separado (Pilalis y col., 2007).

En el estudio de Spencer y colaboradores, se evaluaron los valores de PAPP-A y 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, obteniendo mayor valor predictivo de preeclampsia al asociar los datos obtenidos de la asociación de los valores de PP-13 junto con el Doppler (Spencer y col., 2007b).

También se ha sugerido que PAPP-A es más útil como marcador de RCIU del feto que de preeclampsia (Canini y col., 2008).

2.8.2.9. Estudios combinados

2.8.2.9.1. Combinación de Doppler y marcadores séricos

En general, cuantos más marcadores se utilicen, mejor es la tasa de detección ya que se incrementa la sensibilidad y especificidad, sobre todo para detectar casos tempranos antes de las 34 semanas de gestación. Si entre los marcadores existe algún grado de independencia tiene sentido sumarlos ya que permite mejorar ya sea la sensibilidad o bajar la tasa de falsos positivos. Si dos marcadores varían siempre de la misma forma no tiene sentido la suma.

Por ejemplo, las tasas de detección para preeclampsia temprana varían entre 55% al 100% dependiendo de los marcadores utilizados. Hasta el momento la mejor tasa de detección (100%) ha sido informada utilizando cinco diferentes marcadores (Inhibina-A, PIGF, PAPP-A, Doppler de arterias uterinas y características maternas) (Kuc y col., 2011). En un metanálisis realizado por Cuckle en el 2011, se determinó que con una tasa de falsos positivos de 10%, en gestantes sin factores de riesgo para preeclampsia, la sensibilidad del Doppler junto con los valores de PAPP-A y tensión arterial media (TAM) en el primer trimestre fue de 89% para preeclampsia de inicio temprano y 49% para aquella de inicio después de las 34 semanas (Cuckle, 2011). De igual manera, la combinación de TAM, Doppler, PAPP-A y PIGF tiene una sensibilidad de 90%, 35% y 20% para la detección de preeclampsia temprana, tardía e hipertensión gestacional respectivamente, con una tasa de falsos positivos de 5% (Pilalis y col., 2007).

Combinando los datos de la historia clínica como la historia materna, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, la tensión arterial media, PAPP-A y PIGF (así como otros más específicos como IMC, edad, etnia, tabaco y paridad) se ha podido predecir la aparición de PE en un 93% de los casos precoces pero solamente en un 36% de los tardíos y en el 18% de los casos de hipertensión arterial inducida por el embarazo (Poon y col., 2009a, 2009b, 2009c; Poon y col., 2010a, 2010b, 2010c; Akolekar y col., 2011).

Capítulo 3.
JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS



Capítulo 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

3.1. Justificación

En la prevención de cualquier enfermedad existen tres niveles: prevención primaria, secundaria y terciaria.

La prevención primaria representa el conjunto de medidas posibles para que no se inicie la enfermedad. En preeclampsia se han demostrado algunos factores de riesgo como la etnia, antecedentes personales o familiares, nuliparidad y gestación múltiple, los cuales son pocos o nada modificables. Otros factores de riesgo son comunes a otras enfermedades, como la obesidad, estrés y hipertensión crónica, concluyendo que la prevención primaria en esta patología es muy limitada, se detectándose solamente el 30% de pacientes que desarrollarán esta enfermedad (Yu y col., 2005).

La prevención secundaria es aquella que interviene antes de que aparezca el cuadro clínico, pero en preeclampsia no existe ningún tratamiento o medida terapéutica eficaz para prevenirla, seguimos sin conocer la evolución natural de la enfermedad (su evolución desde la fase asintomática hasta la sintomática) y no disponemos de un tratamiento etiológico (solo disponemos de un tratamiento sintomático, ya que por ahora el único tratamiento efectivo es terminar con la gestación). En la actualidad las intervenciones preventivas propuestas han sido implementadas a partir del segundo trimestre de embarazo, cuando ya está establecida la insuficiencia placentaria. Se destaca la administración de aspirina a bajas dosis y la utilización de suplementos de calcio en gestantes de riesgo. El meta análisis Cochrane respecto al suplemento de calcio, evidencia solamente un claro beneficio sobre población de riesgo con ingesta insuficiente de calcio (Atallah y col., 2000). Con respecto a la administración de aspirina a bajas dosis, otro meta análisis concluyó que la administración de la misma a cualquier edad gestacional, redujo significativamente la incidencia de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres de riesgo alto y moderado (Duley y col., 2007). Además, concluyeron que existe una tendencia a tener mejores resultados cuanto antes se inicie la terapia con aspirina. Asimismo en un meta análisis más reciente, se demostró que la administración de dosis bajas de aspirina antes de las 16

semanas en mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, reducen a la mitad el riesgo de padecer preeclampsia (RR 0.47) y RCIU (RR 0.44), comparado con placebo. Sin embargo, el tratamiento con aspirina iniciado después de las 16 semanas no mostró el mismo beneficio no existiendo en este punto una evidencia suficiente para realizar recomendaciones claras (Bujold y col., 2010).

La prevención terciaria es aquella que intenta minimizar las repercusiones una vez que ya se ha instaurado el cuadro clínico, siendo el nivel más eficaz para prevenir las complicaciones de esta patología.

Dado que la preeclampsia sigue siendo un problema con gran impacto en la salud perinatal y causa directa de muerte materna, y si tenemos en cuenta que el éxito de una intervención preventiva depende de la posibilidad de reconocer estadios precoces de la enfermedad por medio de pruebas predictivas fiables y aceptables, se hace necesario por lo expuesto, la incorporación del dosaje de marcadores séricos para su identificación temprana, lo que nos daría la posibilidad de realizar intervenciones precoces y más eficientes, así como un seguimiento más exhaustivo de los embarazos clasificados como de riesgo.

En el presente estudio, se realizó la determinación en suero de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo en el primer y segundo trimestre del embarazo (semana 10-12 y 17-20 respectivamente), en mujeres sanas y en mujeres que desarrollaron preeclampsia, en la búsqueda del mejor predictor de esta patología.

3.2. Hipótesis

La determinación de la concentración sérica de **Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A** es útil para predecir la aparición y gravedad de preeclampsia antes de la semana 20 de gestación.

**Capítulo 4.
OBJETIVOS**



Capítulo 4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Identificar antes de la semana 20 de gestación las mujeres embarazadas que desarrollarán preeclampsia.

4.2. Objetivos específicos

- 1) Determinar la concentración sérica de **Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13** y **Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A** en el primer trimestre (10-12 semanas) y segundo trimestre de embarazo (17-20 semanas).
- 2) Correlacionar los niveles séricos de las proteínas estudiadas con el desarrollo de preeclampsia.
- 3) Correlacionar los niveles séricos de las proteínas estudiadas con la gravedad de la enfermedad.

**Capítulo 5.
METODOLOGÍA**



Capítulo 5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño del estudio

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de mujeres embarazadas que asistieron a la consulta prenatal de la Maternidad del hospital “Luis Carlos Lagomaggiore”.

5.2. Población

5.2.1. Universo o población objetivo:

Se incorporaron en el protocolo de estudio 92 mujeres gestantes pertenecientes a la población general que se controlaron en la Maternidad “José Federico Moreno” del Hospital “Luis Lagomaggiore”.

La incorporación de muestras se inició el 6 de octubre de 2009 con la primera muestra correspondiente a la primera paciente y finalizó el 29 de enero de 2015 con la atención de la terminación del embarazo de la última paciente enrolada en el estudio.

A lo largo de toda la gestación, la paciente acudió a nuestras consultas de rutina de Obstetricia, donde se controló la evolución del embarazo, y se midió la tensión arterial, peso, aparición de edemas y se valoraron posibles patologías relacionadas con el embarazo. El seguimiento de las pacientes finalizó al alta hospitalaria tras el parto.

5.2.2. Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión

5.2.2.1. Criterios de inclusión para las gestantes

- Edad entre 14 y 44 años
- Gestación entre las 10 y 12 semanas
- Sin antecedentes personales de hipertensión arterial
- Con o sin gestaciones previas de evolución normal
- Analítica de rutina obstétrica normal en las primeras 20 semanas
- Aceptación de inclusión en el estudio

5.2.2.2. Criterios de exclusión

- Menores de 14 años o mayores de 44 años
- Diagnóstico de hipertensión arterial previa al embarazo
- Antecedentes de gestaciones previas de evolución anormal
- Mujeres cursando embarazos de evolución anormal (Amenaza de Aborto de cualquier etiología, infección urinaria)
- Enfermedades preexistentes (colagenopatía, endocrinopatía, enfermedades pulmonares, renales y cardíacas)

5.2.3. Muestras

El Cálculo del tamaño muestral se realizó con el programa EPIDAT 3.1 considerando: Razón entre muestras: 1; Nivel de confianza: 95% y Potencia estadística: 80%. Se obtuvo un tamaño muestral de 148 mujeres embarazadas.

La aparición de eventos y resultados obtenidos permitió reducir el número inicial de la muestra calculada.

A cada paciente embarazada se le realizó la extracción de 10 ml de sangre periférica en un tubo seco con 8 h. de ayuno entre las 10 a 12 semanas y 17 a 20 semanas.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3.000g a 4°C durante 15 minutos, separado el suero y almacenadas en varias alícuotas a -80°C hasta ser procesadas en el Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU) del Centro Científico Tecnológico (CCT)-CONICET Mendoza.

La analítica de rutina, consistente en los análisis solicitados en cada trimestre de todo embarazo, se realizó en el Laboratorio Central del Hospital Luis C. Lagomaggiore.

5.2.4. Consideraciones Éticas

La realización del estudio se efectuó en todo momento de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (Vanderpool, 1996). Se ha mantenido la confidencialidad de los datos según la Ley de Protección de Datos vigente. El proyecto y el correspondiente consentimiento informado fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética del Hospital “Luis Carlos Lagomaggiore” (Anexos I y II).

5.2.5. Variables del estudio

a. Edad gestacional. La edad gestacional se determina a partir de la longitud coronilla rabadilla (LCR) utilizando las tablas de Robinson y Fleming (Robinson y Fleming, 1975).

b. Edad.

c. Índice de Masa Corporal (IMC). El IMC es una medida de asociación entre el peso y la talla de cada individuo, también conocido como índice de Quetelet en honor a su creador. Este índice se utiliza para evaluar el estado nutricional de cada persona y se calcula según la siguiente fórmula: $\text{peso (Kg.)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$

d. Tensión Arterial Media (TAM) medida en mmHg. La Tensión Arterial (TA) es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias del cuerpo en cada ciclo cardíaco. Esta presión es necesaria para la circulación de la sangre por los vasos sanguíneos y el aporte del oxígeno a todos los órganos. La TA está compuesta por dos valores: a) Tensión arterial sistólica (TAS) que corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole y refleja el efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. b) Tensión arterial diastólica (TAD) que corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole y depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. La Tensión Arterial Media (TAM) se calcula según la fórmula: $(\text{TAS} + 2 \text{TAD})/3$.

e. Activina A en suero materno. Medido en concentración (ng/mL) y en múltiplo de mediana (MoM). El MoM se obtiene dividiendo la cifra sérica obtenida, por la mediana de la edad gestacional de la muestra, del presente estudio, en que se ha realizado la determinación. Así se elimina el efecto de la edad gestacional en los datos recogidos, haciéndolos comparables entre sí. Por definición, el valor central correspondiente a la mediana será de 1.0 MoM, por lo que un valor de 2.0 MoM nos indica que la paciente tiene un valor equivalente al doble de la mediana para esa muestra.

f. Inhibina A en suero materno. Medido en concentración (pg/mL) y en múltiplo de mediana (MoM).

g. PP13 en suero materno. Medido en concentración (pg/mL) y en múltiplo de mediana (MoM).

h. PAPP-A en suero materno. Medido en concentración (mUI/mL) y en múltiplo de mediana (MoM).

i. Preeclampsia. Se confirma con una TAS ≥ 140 mmHg y/o TAD ≥ 90 mmHg en 2 tomas con por lo menos 4 horas de diferencia. Se considera proteinuria a la existencia de 300 mg o más de proteínas en orina de 24 horas o bien 300 mg/dl en una muestra aislada o la presencia de 2+ en tira reactiva en dos muestras separadas de orina, al azar, recogidas con 4 horas de diferencia.

Los criterios diagnósticos para definir preeclampsia que se han utilizado son los planteados por la Guía para el Diagnóstico y Manejo de la Hipertensión en el embarazo, UNICEF, Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. 2° edición. Setiembre 2010. Así, se definirá preeclampsia como el hallazgo después de la semana 20 de embarazo (salvo enfermedad trofoblástica o hidrops) de hipertensión, acompañada de proteinuria. Considerándose:

Preeclampsia leve: se define con una TA igual o superior a 140 mmHg la sistólica o 90 mmHg la diastólica, determinadas en dos ocasiones separadas por un mínimo de 4 horas más proteinuria \geq a 300 mg o más de proteínas.

Preeclampsia severa: cuando cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Tensión arterial de 160 y/o 110 mmHg o más
- Proteinuria de 5 gr. o más en 24 horas
- Alteraciones de la función renal: creatinina sérica mayor de 0,9 mg/dL, oliguria (menos de 50 ml. /hora)
- Alteraciones hematológicas: trombocitopenia (Plaquetas $<100.000/mm^3$), hemólisis, CID (Coagulación Intravascular Diseminada)
- Alteraciones hepáticas: aumento de transaminasas, epigastralgia persistente, náuseas/vómitos, dolor en cuadrante superior en el abdomen

- Alteraciones neurológicas: h perreflexia tendinosa, cefalea persistente, híper excitabilidad psicomotriz, alteraci3n del sensorio-Confusi3n
- Alteraciones visuales: visi3n borrosa, escotomas centellantes, diplopía, fotofobia
- Restricci3n del crecimiento intrauterino / Oligoamnios
- Desprendimiento de placenta
- Cianosis (no atribuible a otras causas)
- Edema pulmonar (no atribuible a otras causas)

Síndrome HELLP: representa una variedad de la preeclampsia grave que cursa con hem3lisis, elevaci3n de las enzimas hepáticas y plaquetopenia. La presencia de hem3lisis se confirma con: presencia de esquistositos en el frotis de sangre periférica; aumento de la LDH (≥ 600 UI/L); o aumento de la bilirrubina indirecta (≥ 1.2 mg/dl). La presencia de crisis convulsivas en pacientes con preeclampsia se denomina eclampsia.

Aunque existen dos clasificaciones, se propone seguir la de Sibai (1986):

- Síndrome HELLP completo:
 - Plaquetas $< 100.000/L$
 - Aumento de la LDH > 600 UI/L
 - GOT > 72 UI/L
- Síndrome HELLP incompleto: s3lo uno o dos de los tres criterios.

Eclampsia: presencia de convulsiones t3nico cl3nicas generalizadas y/o de coma con signos y síntomas previos de preeclampsia.

Preeclampsia temprana: aparici3n de preeclampsia antes de las 34 semanas de gesti3n.

Preeclampsia tardía: aparici3n de preeclampsia después de las 34 semanas de gesti3n.

5.3. Material y Métodos

Los procedimientos aplicados a todas las participantes fueron llevados a cabo en condiciones similares y adecuadas.

5.3.1 ELISA (Inmunoensayo enzimático test)

Se utilizaron los kits comerciales: Abcam AB113316 para Activina-A, Beckman Coulter DSL-10-10800 para Inhibina A, MBS700610 para PP13 y Beckman Coulter DSL-10-27100 para PAPP-A.

La persona que realizó la técnica no conocía los datos clínicos pertenecientes a las muestras procesadas.

5.3.2. Recolección de información y datos antropométricos

Todas las gestantes fueron citadas entre las 10 y 12 semanas 6 días de gestación a la consulta de ecografía del primer trimestre localizada en el Área de Ecografía, sito en el 2º piso de la Maternidad del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore. En esta consulta se realizó una entrevista estructurada (fuente primaria) mediante una historia clínica completa y se recogieron los datos de filiación de las pacientes (nombre, número de historia clínica, domicilio y números de teléfono), antecedentes patológicos personales, hábitos y antecedentes obstétricos.

A continuación, se recogieron los datos antropométricos y los valores de TA de las gestantes que acudieron a la consulta. El peso y la talla de cada una de ellas fueron determinados utilizando un tallímetro y una báscula previamente calibrada.

La medición de la TA de las gestantes se realizó siguiendo las recomendaciones de la American Heart Association (AHA): con la paciente sentada, su espalda apoyada, sin cruzar las piernas, con el brazo a la altura del corazón y luego de 5 minutos de reposo. Para esto, se utilizó un esfigmomanómetro anerode con un manguito de tamaño adecuado (que cubría el 80% del brazo) y colocado 2-3 cm por encima del pliegue ante cubital, identificando previamente la arteria braquial. Se insufló el manguito hasta 30 mmHg por encima de la TAS y desinfló el mismo a una velocidad de 2-4 mmHg/seg., apuntando el primer y el último ruido como los valores correspondientes a TAS y TAD respectivamente (Pickering y col., 2005).

5.3.3. Seguimiento de las participantes

El protocolo habitual de nuestro hospital para el seguimiento de todas las pacientes embarazadas incluye una cita cada 4 semanas hasta la semana 36, luego cada semana hasta la semana 41. En todas estas visitas se incluye la toma de la TA y peso. Adicionalmente, a todas las embarazadas que acudieron al servicio de Guardia de Sala de Partos de la Maternidad del Hospital Luis Carlos Lagomaggiore,

independientemente del motivo de consulta, se les realiza una toma de la TA y peso. A los efectos de este estudio, en caso de detectarse cifras de TA mayor de 140/90, todas las pacientes fueron ingresadas para un control adecuado de los valores de la TA, controles de diuresis y un estudio analítico que incluyó proteinuria de 24 horas, hemograma completo, y la determinación en sangre de urea, creatinina, lactato dehidrogenasa (LDH), aspartato aminotransferasa (AST) y bilirrubinas (directa e indirecta). Todas estas determinaciones se realizaron en el laboratorio Central del hospital Luis Carlos Lagomaggiore. Las muestras de sangre fueron extraídas por el personal de enfermería de la planta de hospitalización y se enviaron al laboratorio de inmediato.

La determinación de los parámetros del hemograma requiere una muestra de sangre total anticoagulada con EDTA tripotásico. El conteo de las diferentes poblaciones sanguíneas es automático y se realiza por impedanciometría. El resto de parámetros analíticos son determinados por espectrofotometría de absorción en el mismo laboratorio, utilizando especímenes de sangre que contienen gel de gelosa y un anticoagulante denominado heparina litio. La determinación de proteinuria se realiza por turbidimetría en una muestra de orina recogida durante 24 horas.

Todas estas determinaciones se llevaron a cabo en autoanalizadores de las casas comerciales Siemens, Izasa y Horiba ABX. A cada uno de estos equipos se les realiza un control de calidad interno diario con materiales de control proporcionados por la correspondiente casa comercial. Adicionalmente, las casas comerciales realizan un control externo mensual a sus correspondientes equipos para su correcto mantenimiento.

5.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados de acuerdo a la aparición o no de preeclampsia y posteriormente, según el momento de aparición de la enfermedad (Preeclampsia temprana y tardía) y severidad de la misma (Preeclampsia leve o severa).

Se realizó el cálculo de media, error estándar (EE), mediana, rangos intercuartiles (RIC) e intervalos de confianza (IC) al 95% de seguridad. Los valores de las proteínas estudiadas se expresaron en valores absolutos y múltiplos de mediana (MoM).

Mediante la prueba de Shapiro-Wilk se comprobó si las variables cuantitativas seguían una distribución normal y según correspondiera se aplicaron pruebas paramétricas (t test no apareado o Anova de una vía) o no paramétricas (test de Mann-Whitney o test de Kruskal-Wallis) para la comparación entre grupos. Se utilizó análisis de regresión logística para determinar la significancia de la asociación entre las variables para predecir preeclampsia.

Se realizaron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con el fin de obtener una medida global de la exactitud de la prueba para el conjunto de todos los posibles puntos de corte. El área bajo la curva ROC (ABC) es un valor comprendido entre 0,5 y 1 que se utiliza como medida de exactitud global; un área igual a 1 indica una prueba diagnóstica perfecta, mientras que a una prueba sin poder diagnóstico le corresponde un área igual a 0,5. Para cada variable dependiente se calcularon las ABC junto con sus intervalos de confianza al 95% y su significación estadística. Se consideraron valores "significativos" aquellos cuyo nivel de confianza fue superior al 95%, es decir, un error $\alpha < 0.05$ ($p < 0.05$). Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad Prism 5.

Capítulo 6.
RESULTADOS



Capítulo 6. RESULTADOS

6.1. Descripción Global de la muestra

Durante el tiempo del estudio, se incorporaron 92 pacientes luego de aplicar los criterios de exclusión. De estas, se perdieron durante el seguimiento un total de 7 gestantes; 4 de ellas por causas desconocidas en el seguimiento, posterior a la primera muestra, y 3 interrupciones espontáneas del embarazo entre las 12 y 14 semanas, posterior a la primera muestra, que motivó su exclusión por carecer de la segunda muestra de sangre (**Figura 5**). En definitiva, tuvimos un total de 85 mujeres donde se tomaron las dos muestras.

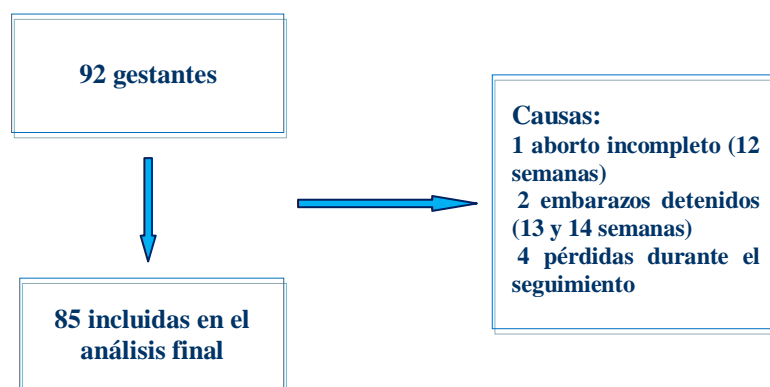


Figura 5. Número total de participantes en el estudio (N=85)

En la **Tabla VII** se mencionan los antecedentes personales y obstétricos de las participantes incorporadas al estudio. No se registró el antecedente de RCIU. Ninguna paciente manifestó el hábito de fumar.

Tabla VII. Antecedentes obstétricos de las participantes incorporadas al estudio (n=85)

Antecedentes	N	(%)
Fumadoras	0	0
1Gesta	11	12,94
+1 Gesta	28	32,94
1 Aborto anterior	4	4,70
+1 Aborto anterior	5	5,88
1 Cesárea anterior	3	3,53
+1 Cesárea anterior	2	2,35
HTG	2	2,35
Diabetes gestacional	1	1,17
FM anterior	1	1,17

HTG: hipertensión gestacional (sin proteinuria); FM: feto muerto

En la **Tabla VIII** se observa el Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes incorporadas al estudio. La media y mediana de edad fue de 26,71 y 26 años respectivamente; la media y mediana del índice de masa corporal fue de 24,94 y 23,80 Kg./m² respectivamente y la media y mediana de TAM de 75,92 y 76,66 mmHg respectivamente.

Tabla VIII. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes incorporadas al estudio (n=85)

Variable	Media (±EE)	IC 95%	Mediana (±RIC)	Valor mínimo	Valor máximo
Edad (años)	26,71 (0,6734)	25,37 - 28,04	26 (±9)	16	44
Peso (Kg)	63,77 (±1,581)	60,62 - 66,91	60,00 (±15,5)	37,00	115,00
Talla (m)	1,599 (±0,01049)	1,579 - 1,620	1,600 (±0,120)	1,050	1,760
IMC (Kg/m²)	24,94 (±0,5987)	23,75 - 26,13	23,80 (±5,26)	17,30	42,16
TAS (mmHg)	104,7 (±0,8466)	103,0 - 106,4	110,0 (±10,00)	90,00	120,00
TAD (mmHg)	61,88 (±0,8615)	60,17 - 63,60	60,00 (±10,00)	40,00	80,00
TAM (mmHg)	75,92 (±0,7410)	74,44 - 77,39	76,66 (±11,66)	56,66	93,33

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; IMC: Índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

El 32,94% (n=28) de las participantes incorporadas al estudio tuvieron entre 20 y 24 años; el 24,70% de las participantes tuvieron entre 25 y 29 años (n=21); el 20% de las participantes tuvieron entre 30 y 34 años (n=17); el 10,59% de las participantes fueron menores de 20 años (n=9); el 9,41% de las participantes tuvieron entre 35 y 40 años (n=8) y el 2,35% de las participantes fueron mayores de 40 años (n=2) (Figura 6).

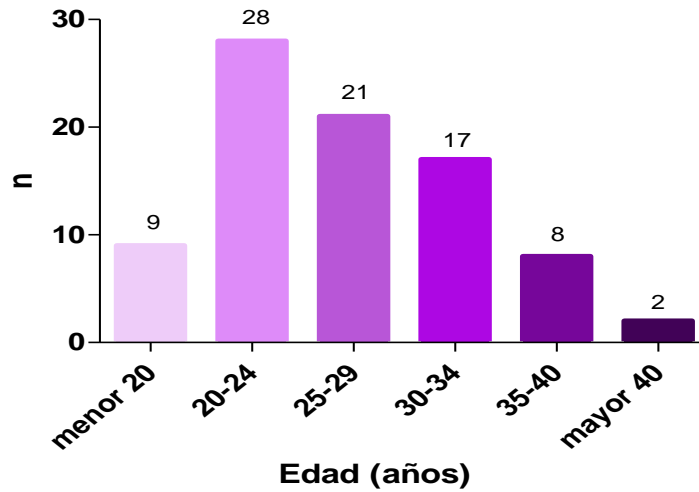


Figura 6. Distribución por grupos etarios del total de la muestra (n=85)

La mayoría de las participantes incorporadas al estudio fueron gestantes de bajo riesgo. Como podemos observar en la Figura 7, la mayoría tuvieron un índice de masa corporal (IMC) entre 17,30 y 42,16 kg/m², cifras de tensión arterial media (TAM) entre 56,66 y 93,33 mmHg (Figura 8). No existieron antecedentes obstétricos de interés (Tabla VII).

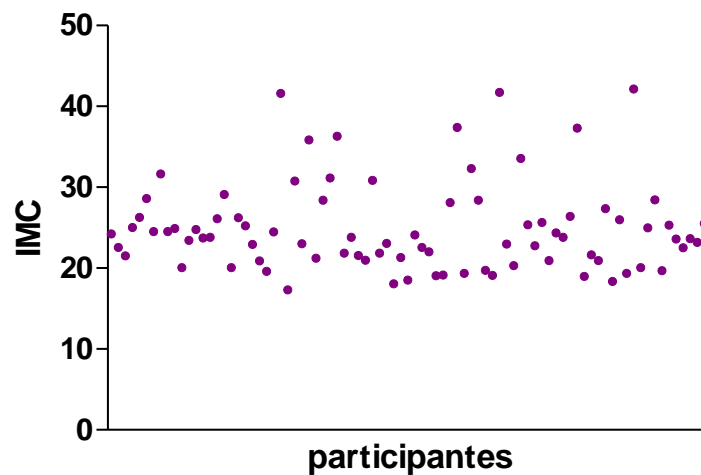


Figura 7. Distribución de los valores del índice de masa corporal del total de la muestra (n=85)

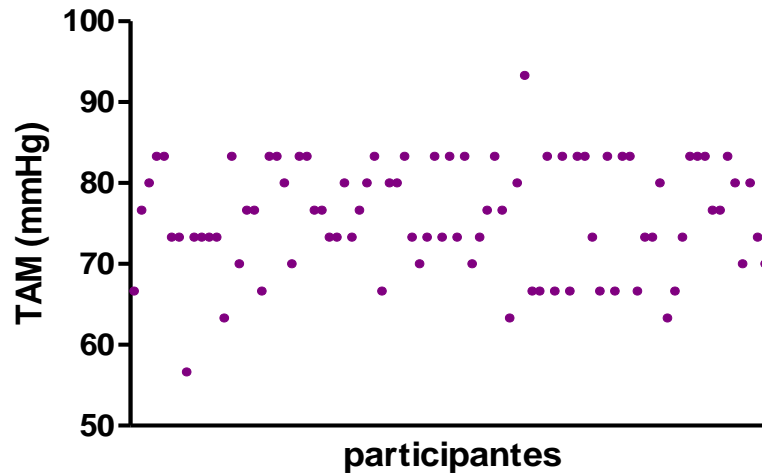


Figura 8. Distribución de los valores de tensión arterial media del total de la muestra (n=85)

6.2. PREECLAMPSIA

6.2.1. Descripción de los casos

Hubo un total de 24 (28,23 %) casos preeclampsia de los cuales 10 casos fueron de preeclampsia leve (11,76%); 7 casos de preeclampsia severa (8,23%), y 7 casos (8,23%) tuvieron hipertensión gestacional (sin proteinuria). Entre los casos con preeclampsia severa hubo 1 caso de eclampsia más síndrome HELLP.

En nuestro estudio se midieron las concentraciones de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo en 17 mujeres que desarrollaron preeclampsia y 22 que permanecieron normotensas (controles) en el primero y segundo trimestre gestacional (10-12 y 17-20 semanas respectivamente).

6.2.1. a. Características demográficas de las participantes. Ingreso al protocolo del estudio

En la **Tabla IX** se describen las características demográficas de las pacientes en el momento del ingreso al protocolo de estudio.

La media y mediana de edad de las pacientes normales fue de 29,32 y 31 años respectivamente (n=22) y la media y mediana de la edad de las pacientes que desarrollaron preeclampsia fue de 27,82 y 28 años respectivamente (n=17).

La media y mediana del IMC de las pacientes normales fue de 24,55 y 24,51 kg/m² respectivamente (n=22) y la media y mediana del IMC de las pacientes que desarrollaron preeclampsia fue de 26,51 y 23,83 kg/m² respectivamente (n=17).

La media y mediana de la TAM de las pacientes normales fue de 74,54 y 73,33 mmHg respectivamente (n=22) y la media y mediana de la TAM de las pacientes que desarrollaron preeclampsia fue de 77,25 y 76,66 mmHg respectivamente (n=17).

Tabla IX. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia al momento de ingreso al protocolo del estudio (n=39)

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (± 1,249)	26,72 - 31,92	31 (± 9,25)	18	38	NS
	PE	27,82 (± 1,468)	24,66 - 30,57	28 (± 8,50)	18	39	
Peso (kg)	TA normal	62,84 (± 1,501)	59,72 - 65,96	61,25 (± 12,50)	53	77	NS
	PE	70,38 (± 4,552)	60,73 - 80,03	65 (± 30,50)	50	110	
Talla (m)	TA normal	1,595 (± 0,01398)	1,566 - 1,624	1,585 (± 0,115)	1,470	1,700	NS
	PE	1,629 (± 0,01398)	1,590 - 1,669	1,630 (± 0,145)	1,510	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,55 (± 0,6036)	23,30 - 25,81	24,51 (± 3,3)	20,07	31,64	NS
	PE	26,51 (± 1,668)	22,97 - 30,05	23,83 (± 9,62)	17,30	41,62	
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101,0 - 108,1	110 (± 10)	90	120	NS
	PE	108,2 (±2,141)	103,7 - 112,8	110 (± 15)	90	120	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (± 12,5)	40	70	NS
	PE	62,94 (±1,664)	59,41 - 66,47	60 (± 10)	50	80	
TAM (mmHg)	TA normal	74,54 (± 1,528)	71,36 - 77,72	73,33 (± 10,83)	56,66	83,33	NS
	PE	77,25 (±1,221)	74,66 - 79,84	76,66 (± 8,34)	66,66	83,33	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

No hubo diferencia significativa en los valores encontrados de edad, IMC o TAM entre los casos de embarazadas con tensión arterial normal y aquellos que desarrollaron preeclampsia al momento del ingreso al protocolo del estudio.

En la **Figura 9** se presenta la media \pm error estándar (media \pm EE) de edad, índice de masa corporal y tensión arterial media de las participantes incorporadas al protocolo de estudio (n=39).

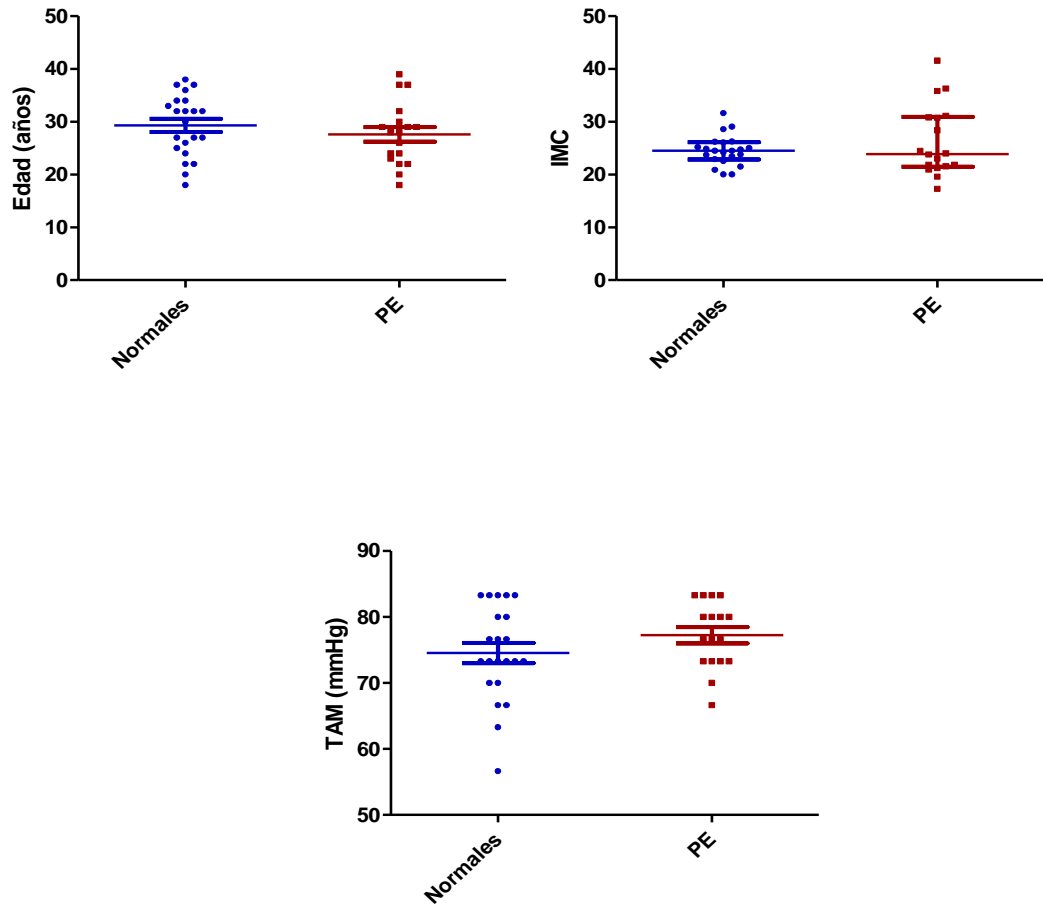


Figura 9. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa corporal y tensión arterial media de las participantes incorporadas al protocolo de estudio (n=39).

6.2.1. b. Características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo

En la **Tabla X** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas de las pacientes incorporadas al estudio en el momento de la primera muestra (10-12 semanas), primer trimestre.

La media y mediana del IMC de las pacientes normales fue de 24,45 y 24,84 kg/m² respectivamente (n=22) y la media y mediana del IMC de las pacientes con preeclampsia fue de 26,71 y 24,22 kg/m² respectivamente (n=17).

La media y mediana de la TAM de las pacientes normales fue de 74,59 y 73,33 mmHg respectivamente (n=22) y la media y mediana de la TAM de las pacientes con preeclampsia fue de 80,39 y 80 mmHg respectivamente (n=17).

Tabla X. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor Mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (± 1,249)	26,72 - 31,92	31 (± 9,25)	18	38	NS
	PE	27,82 (± 1,468)	24,66 - 30,57	28 (± 8,50)	18	39	
Peso (kg)	TA normal	62,18 (± 1,702)	58,64 - 65,72	60,85 (± 10,88)	42	77	0,037
	PE	71,47 (± 4,381)	65,72 - 80,76	65 (± 30)	50	110	
Talla (m)	TA normal	1,595 (± 0,01398)	1,566 - 1,624	1,585 (± 0,115)	1,470	1,700	NS
	PE	1,629 (± 0,01398)	1,590 - 1,669	1,630 (± 0,145)	1,510	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,45 (± 0,6863)	23,02 - 25,87	24,84 (± 3,64)	17,25	31,64	NS
	PE	26,71 (± 1,632)	23,21 - 30,21	24,22 (± 8,05)	18,90	40,37	
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101,0 - 108,1	110 (± 10)	90	120	NS
	PE	111,8 (±3,347)	104,7 - 118,9	110 (± 20)	90	140	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (± 12,50)	40	70	NS
	PE	64,71 (±2,121)	60,21 - 69,20	60 (± 10)	50	80	
TAM (mmHg)	TA normal	74,59 (± 1,541)	71,38 - 77,79	73,33 (± 10,83)	56,66	83,83	0,038
	PE	80,39 (± 2,338)	75,43 - 85,35	80 (± 10)	66,66	100	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Los valores de peso de las mujeres que desarrollaron preeclampsia fue mayor que los de las pacientes normales (p=0,037).

También se observó que los valores de TAM fueron mayores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,038).

En la **Figura 10** se representa la media \pm el error estándar (media \pm EE) del IMC y la TAM de las pacientes con embarazo normal y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39).

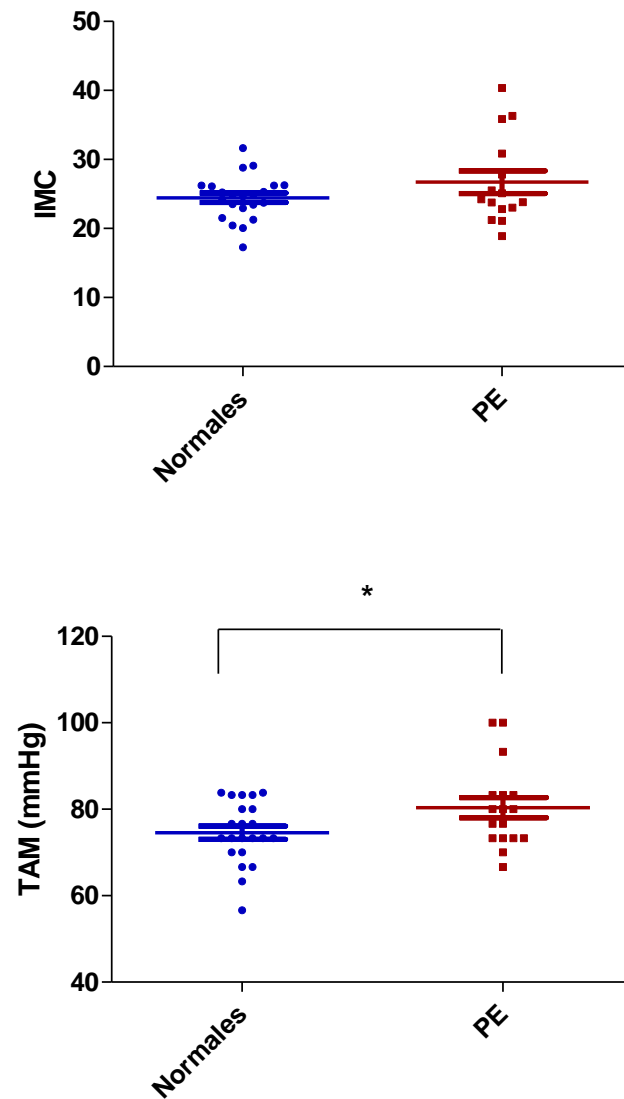


Figura 10. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

En el gráfico se puede observar la diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la media de la TAM de las pacientes normales y las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,038).

6.2.1. c. Características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo

En la **Tabla XI** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas de las pacientes incorporadas al estudio en el momento de la segunda muestra (17-20 semanas), segundo trimestre.

La media y mediana del IMC de las pacientes normales fue de 24,88 y 25,22 kg/m² respectivamente (n=22) y la media y mediana del IMC de las pacientes con preeclampsia fue de 28,21 y 25,77 kg/m² respectivamente (n=17).

La media y mediana de la TAM de las pacientes normales fue de 80,54 y 83,33 mmHg respectivamente (n=22) y la media y mediana de la TAM de las pacientes con preeclampsia fue de 78,43 y 73,33 mmHg respectivamente (n=17).

Tabla XI. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (± 1,249)	26,72 - 31,92	31 (± 9,25)	18	38	NS
	PE	27,82 (± 1,468)	24,66 - 30,57	28 (± 8,50)	18	39	
Peso (kg)	TA normal	64,46 (± 1,720)	60,89 - 68,04	62 (± 10,75)	50	86	0,010
	PE	75,51 (± 4,102)	66,82 - 84,21	73 (± 32,75)	51	105,2	
Talla (m)	TA normal	1,595 (± 0,0139)	1,566 - 1,624	1,585 (± 0,115)	1,470	1,700	NS
	PE	1,629 (± 0,0139)	1,590 - 1,669	1,630 (± 0,145)	1,510	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,88 (± 0,5459)	23,75 - 26,02	25,22 (± 4,08)	20,54	29,93	0,035
	PE	28,21 (± 1,661)	24,65 - 31,77	25,77 (± 11,25)	20,13	41,62	
TAS (mmHg)	TA normal	109,1 (± 1,599)	105,8 - 112,4	110 (± 0)	90	120	NS
	PE	107,1 (± 3,064)	100,6 - 113,6	100 (± 10)	90	130	
TAD (mmHg)	TA normal	65,91 (±1,698)	62,38 - 69,44	70 (± 10)	40	80	NS
	PE	64,12 (±2,434)	58,96 - 69,28	60 (± 10)	50	80	
TAM (mmHg)	TA normal	80,54 (± 1,598)	77,21 - 83,86	83,33 (± 7,17)	56,56	93,33	NS
	PE	78,43 (± 2,574)	72,97 - 83,88	73,33 (± 11,66)	63,33	96,66	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró que el peso fue mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,010). De la misma manera, el IMC fue mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,035).

En la **Figura 11** se presenta la media \pm el error estándar (EE) del IMC y la TAM de las pacientes con embarazo normal y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39).

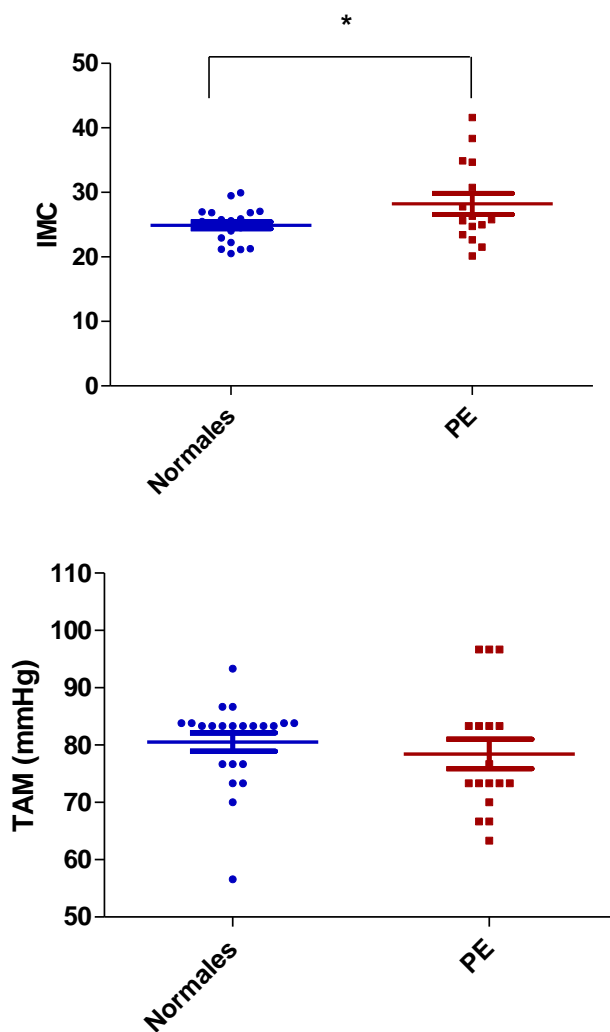


Figura 11. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

En el gráfico se puede observar la diferencia estadísticamente significativa entre los valores de la media del índice de masa corporal de las pacientes normales y las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p=0,035$).

6.2.1. d. Características demográficas de las participantes. Tercer trimestre del embarazo

En la **Tabla XII** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas de las pacientes incorporadas al estudio en el momento de la tercera muestra (al tiempo de la terminación de la gestación).

La media y mediana del IMC de las pacientes normales fue de 29,43 y 29,17 kg/m² respectivamente (n=22) y la media y mediana del IMC de las pacientes con preeclampsia fue de 33,32 y 30,59 kg/m² respectivamente (n=17).

La media y mediana de la TAM de las pacientes normales fue de 79,85 y 80 mmHg respectivamente (n=22) y la media y mediana de la TAM de las pacientes con preeclampsia fue de 112 y 106,7 mmHg respectivamente (n=17).

Tabla XII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia en el tercer trimestre de embarazo (al tiempo de la terminación de la gestación)

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (± 1,249)	26,72 - 31 31,92	31 (± 9,25)	18	38	NS
	PE	27,82 (± 1,468)	24,66 - 30,57	28 (± 8,50)	18	39	
Peso (kg)	TA normal	74,65 (± 1,248)	72,05 - 74 77,24	74 (± 9,5)	67	89	0,002
	PE	87,23 (± 4,048)	78,65 - 95,81	83 (± 23,5)	63	126	
Talla (m)	TA normal	1,595 (± 0,0139)	1,566 - 1,624	1,585 (± 0,115)	1,470	1,700	NS
	PE	1,629 (± 0,0139)	1,590 - 1,669	1,630 (± 0,145)	1,510	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	29,43 (± 0,5972)	28,18 - 30,67	29,17 (± 3,16)	23,73	37,52	0,0132
	PE	33,32 (± 1,623)	29,81 - 36,82	30,59 (± 11,72)	26,25	44,95	
TAS (mmHg)	TA normal	112,3 (± 1,305)	109,6 - 115	110 (± 10)	100	120	< 0,0001
	PE	145,3 (± 2,859)	139,2 - 151,4	140 (± 15)	130	170	
TAD (mmHg)	TA normal	64,55 (± 1,270)	61,90 - 67,19	60 (± 10)	60	80	< 0,0001
	PE	97,06 (± 2,389)	91,99 - 102,1	90 (± 15)	90	120	
TAM (mmHg)	TA normal	79,85 (± 1,107)	77,54 - 82,15	80 (± 7,50)	73,33	93,33	< 0,0001
	PE	112,0 (± 2,289)	107,0 - 116,9	106,7 (± 10)	100	130	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de peso de las pacientes normales y las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,002). También se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores del IMC de las pacientes normales y las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,0132).

Con respecto a la TA, los valores de TAS, TAD y TAM fueron mayores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p < 0,0001$).

En la **Figura 12** se presenta el IMC y la TAM del grupo de pacientes embarazadas normales y del grupo con preeclampsia incorporadas al protocolo de estudio en el tercer trimestre del embarazo (al momento de terminación del embarazo).

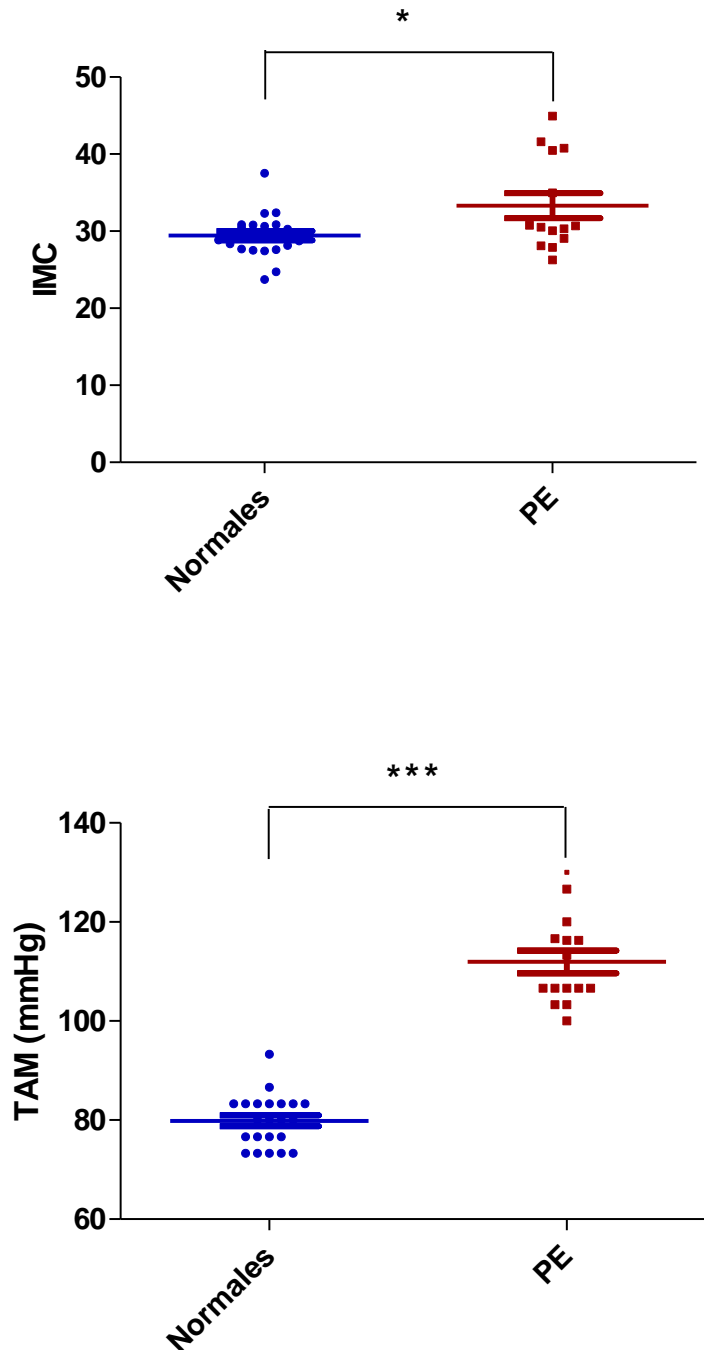


Figura 12. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del tercer trimestre (al tiempo de la terminación de la gestación) (n=39)

Se observa la diferencia estadísticamente significativa entre los valores de las medias del IMC y TAM entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia ($p=0,0132$ y $p< 0,0001$ respectivamente).

6.2.2. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia

6.2.2. a. Primer trimestre del embarazo

En la **Tabla XIII** se presenta el análisis descriptivo de los valores de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A determinadas en el grupo de pacientes embarazadas normales y el grupo que desarrolló preeclampsia en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo.

Tabla XIII. Análisis descriptivo de los valores de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia en el primer trimestre del embarazo (10-12 semanas)

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	10.047 (± 2.681)	4.332 - 15.762	5.051 (± 2.943)	750	36.632	NS
	PE	14.344 (± 3.069)	7.802 - 20.886	10.790 (±10.424)	16.141	44.245	
Activina A (MoM)	TA normal	2 (± 0,5285)	0,8732 - 3,126	0,9995 (± 2,504)	0,1480	7,252	NS
	PE	1,330 (± 0,2811)	0,7308 - 1,929	1 (± 1,118)	0,2600	3,689	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	434,8 (± 55,94)	315,6 - 554,0	375,8 (± 366,4)	153,4	915,2	NS
	PE	353,5 (± 30,72)	288,1 - 419,0	373,1 (± 178,4)	78,53	546,4	
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,158 (±0,1486)	0,8412 - 1,475	0,9995 (± 0,96)	0,4080	2,435	NS
	PE	0,9294 (±0,07733)	0,7646 - 1,094	1 (± 0,443)	0,1880	1,321	
PP13 (pg/mL)	TA normal	247,2 (±5,830)	234,8 - 259,6	245,4 (±21,3)	192,2	289,1	0,0210
	PE	212,7 (±12,90)	185,2 - 240,2	211,4 (±82,6)	134,5	312,2	
PP13 (MoM)	TA normal	1,007 (±0,02377)	0,9561 - 1,057	0,9995 (± 0,086)	0,7830	1,178	NS
	PE	0,9669 (±0,05957)	0,8400 - 1,094	1 (±0,337)	0,6000	1,517	
PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	5,807 (±0,7510)	4,235 - 7,378	5,918 (±6,469)	0,1070	10,51	NS
	PE	3,819 (±0,8534)	1,941 - 5,698	3,055 (±5,377)	0,3640	8,763	
PAPP-A (MoM)	TA normal	0,9808 (±0,1269)	0,7152 - 1,246	0,9995 (±1,0937)	0,0180	1,776	NS
	PE	1,061 (±0,2224)	0,5716 - 1,551	0,9995 (±1,4117)	0,0950	2,300	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; MoM: múltiplo de mediana; PE: preeclampsia; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo A

La única diferencia estadísticamente significativa se observó en la expresión de PP13 que fue menor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia (p=0,021).

En la **Figura 13** están graficadas las diferencias de concentración sérica de las proteínas Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP- A en el primer trimestre de embarazo (10-12 semanas) en las pacientes normales y en las que desarrollaron preeclampsia.

A la izquierda están graficadas las medias con el error estándar y a la derecha están graficadas las medianas con el rango intercuartil de las proteínas estudiadas.

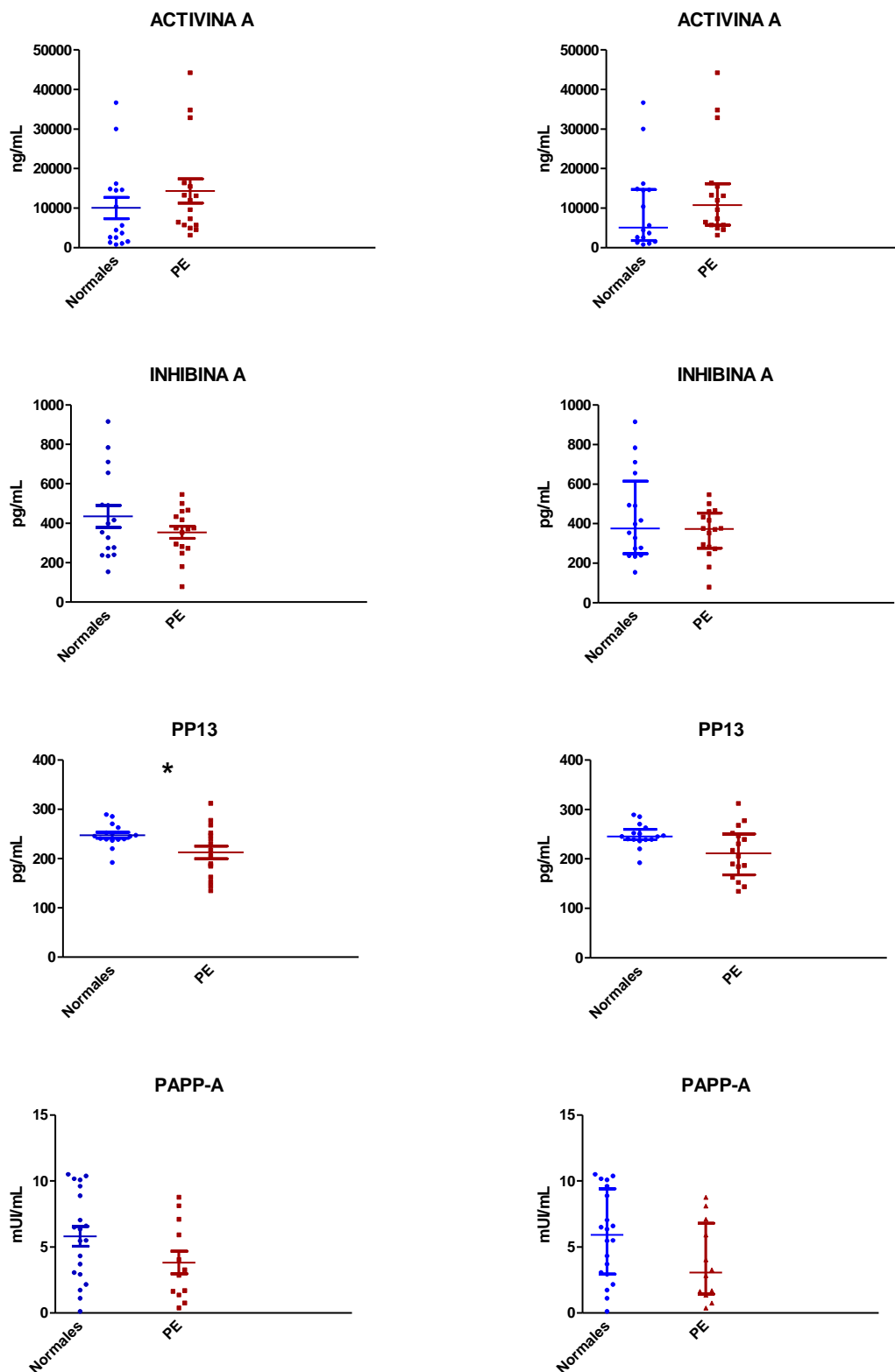


Figura 13. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

Se observa menor expresión de PP13 en las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p=0,0210$).

6.2.2. b. Segundo trimestre del embarazo

En la **Tabla XIV** se presenta el análisis descriptivo de los valores de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A determinadas en el grupo de pacientes embarazadas normales y el grupo de preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

Tabla XIV. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	9,369 ± 2,381	4,294 - 14,444	6993 ± 11,826	691,7	31848	NS
	PE	10,315 ± 1,905	6,255 - 14,376	8697 ± 10,278	1755	1755	
Activina A (MoM)	TA normal	1,339 ± 0,3405	0,6136 - 2,065	0,9995 ± 1,6907	0,0980	4,554	NS
	PE	1,289 ± 0,2433	0,7699 - 1,807	1 ± 1,1655	0,1160	3,360	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	359,6 (± 68,05)	214,6 - 504,7	260,4 (± 117,5)	154,0	1215	0,04
	PE	278,9 (± 60,27)	150,5 - 407,4	192,8 (± 132,4)	89,57	1029	
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,381 (± 0,261)	0,8236 - 1,938	0,9995 (± 0,452)	0,5910	4,664	NS
	PE	1,205 (± 0,201)	0,7748 - 1,635	1 (± 0,559)	0,3170	3,645	
PP13 (pg/mL)	TA normal	226,1 (±9,337)	206,2 - 246,0	236,9 (±59,5)	151,1	285,0	NS
	PE	206,5 (±15,73)	173,0 - 240,0	199 (±91,2)	127,6	328,9	
PP13 (MoM)	TA normal	0,9729 (±0,035)	0,8976 - 1,048	1,002 (±0,1477)	0,6370	1,203	NS
	PE	1,041 (±0,077)	0,8761 - 1,206	1 (±0,455)	0,5820	1,765	
PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	11,44 (±1,818)	7,636 - 15,24	9,835 (±1,432)	1,222	41,65	0,0308
	PE	19,77 (±3,355)	12,38 - 27,15	18,25 (±22,159)	1,302	33,85	
PAPP-A (MoM)	TA normal	1,163 (± 0,184)	0,7759 - 1,549	0,9995 (± 0,145)	0,1240	4,234	NS
	PE	0,9942 (± 0,178)	0,6024 - 1,386	0,9995 (± 0,998)	0,0880	2,215	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; MoM: múltiplo de mediana; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo A

Las diferencias estadísticamente significativas se observaron en la expresión de Inhibina A ($p=0,04$) que es menor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia y en la expresión de PAPP-A ($p=0,0308$) que es mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia.

En la **Figura 14** están graficadas las diferencias de concentración sérica de las proteínas Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A en el segundo trimestre de embarazo entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia.

A la izquierda están graficadas las medias con el error estándar y a la derecha están graficadas las medianas con el rango intercuartil de las proteínas estudiadas.

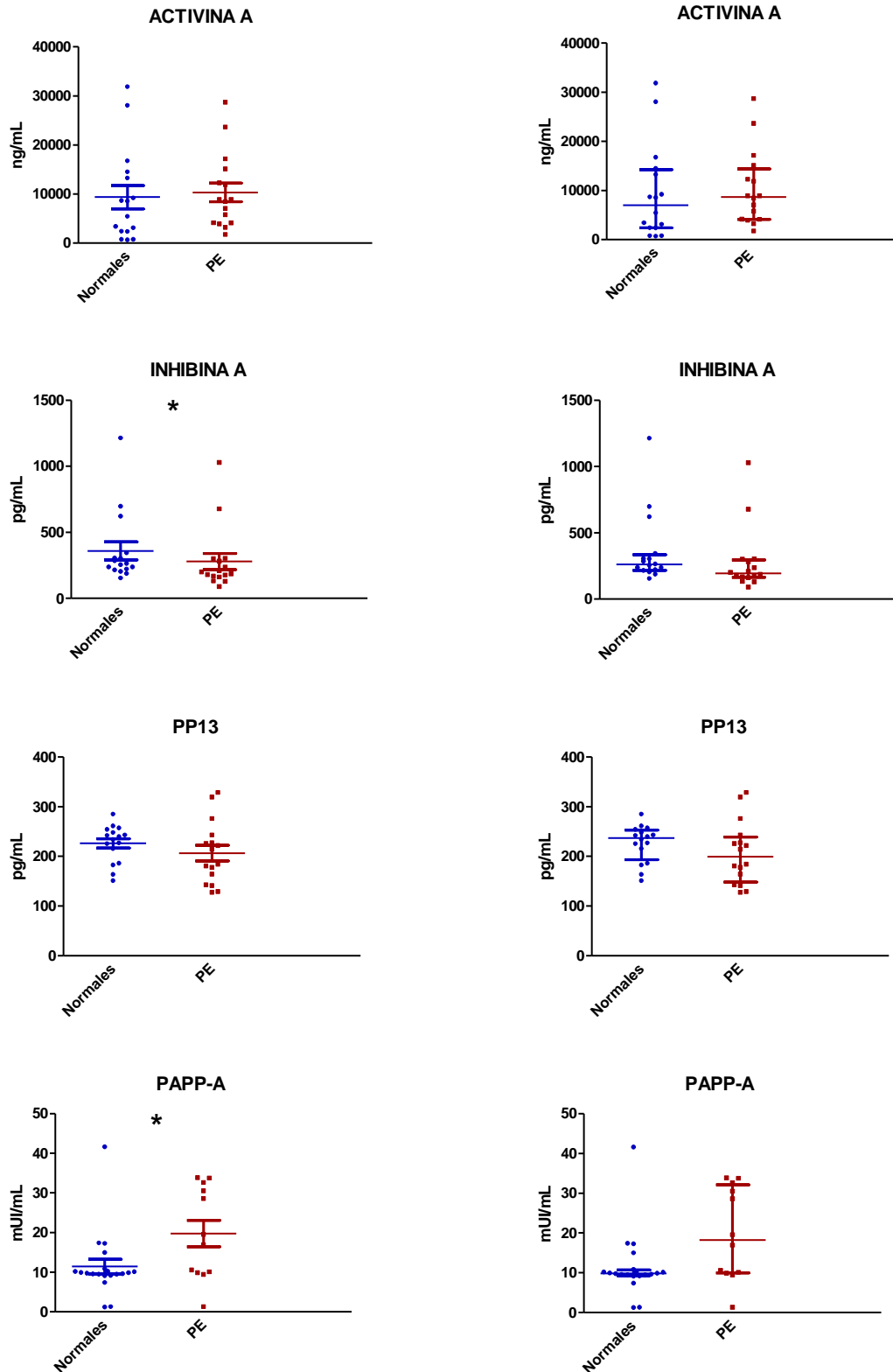


Figura 14. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

Se observan diferencias estadísticamente significativas en la expresión de Inhibina A que fue menor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p=0,04$) y en la expresión de PAPP-A que fue mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p=0,0308$).

6.2.3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y características de las áreas bajo la curva (ABC)

6.2.3. a. Primer trimestre del embarazo

En la **Tabla XV** se presentan los porcentajes de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y áreas bajo la curva correspondientes a las medias de las proteínas séricas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A utilizadas para la detección de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo (10-12 semanas).

Tabla XV. Análisis descriptivo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo y características de las áreas bajo la curva de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A para la detección de preeclampsia en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Marcador	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	ABC (95% IC)	Valor (p)
Activina A	31	62	45	48	0,6641 0,4667-0,8614	0,1135
Inhibina A	56	44	50	50	0,5469 0,3396-0,7542	0,6511
PP13	50	94	89	65	0,7168 0,5267-0,9069	0,03651
PAPP-A	58	65	50	72	0,6792 0,4870-0,8713	0,09424

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo, ABC: área bajo la curva IC: intervalo de confianza; p: significancia estadística; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo A

Los mejores resultados para la detección de preeclampsia en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo se obtuvieron con la Proteína Placentaria 13 con 50% de sensibilidad, 94% de especificidad, VPP 89% y VPN 65%.

En la **Figura 15** están graficadas las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo como consecuencia de un modelo predictivo logístico para la probabilidad de preeclampsia a través de las proteínas Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A.

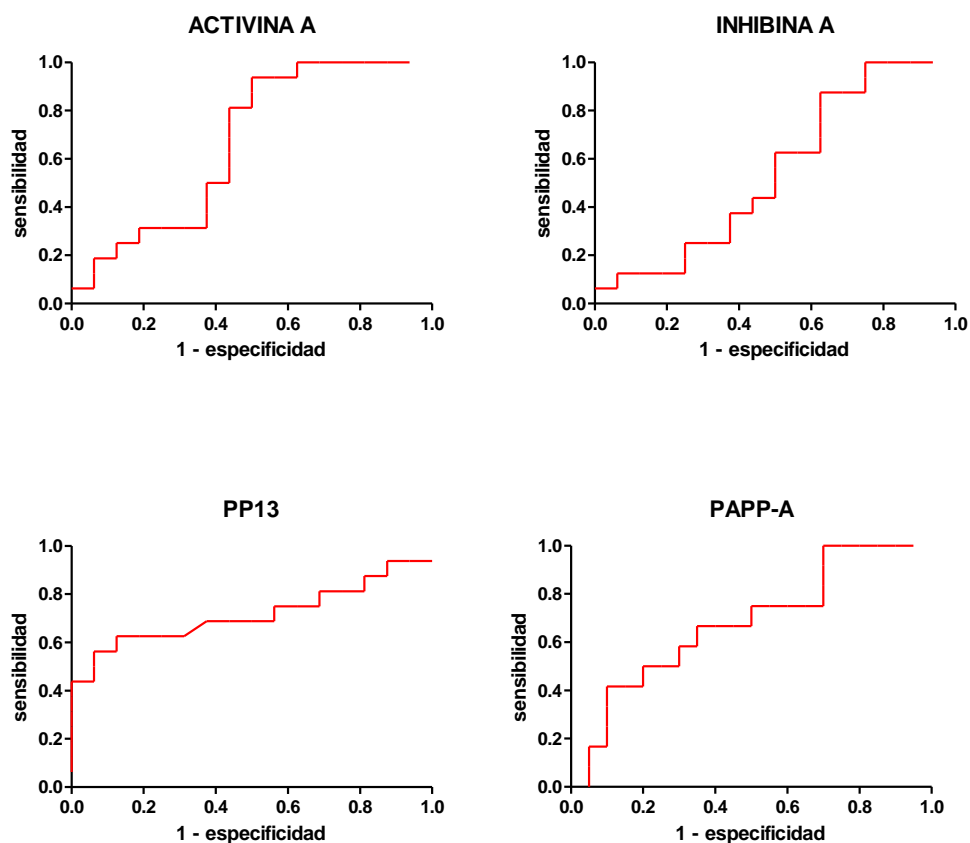


Figura 15. Curvas ROC para el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A

6.2.3. b. Segundo trimestre del embarazo

En la **Tabla XVI** se presenta los porcentajes de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y características de las áreas bajo la curva correspondientes a las medias de las proteínas séricas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A utilizadas para la detección de preeclampsia en el segundo trimestre del embarazo (17-20 semanas).

Tabla XVI. Análisis descriptivo de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo, Valor Predictivo Negativo y características de las áreas bajo la curva de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A para la detección de preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Marcador	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %	ABC (95% IC)	Valor (p)
Activina A	37	75	60	54	0,5938 0,3899-0-7976	0,3658
Inhibina A	31	60	45	54	0,7148 0,5300-0,8997	0,03823
PP13	56	75	69	63	0,6563 0,4576-0,8549	0,1317
PAPP-A	50	5	24	14	0,7333 0,5412-0,9254	0,02932

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo, ABC: área bajo la curva IC: intervalo de confianza; p: significancia estadística; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo A

Los mejores resultados para la detección de preeclampsia en el segundo trimestre (17-20 semanas) de embarazo se obtuvieron con la Inhibina A (31% de sensibilidad, 60% de especificidad, VPP 45% y VPN 54%) y la Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A (50% de sensibilidad, 5% de especificidad, VPP 24% y VPN 14%).

En la **Figura 16** están graficadas las curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) para el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo como consecuencia de un

modelo predictivo logístico para la probabilidad de preeclampsia a través de las proteínas Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A.

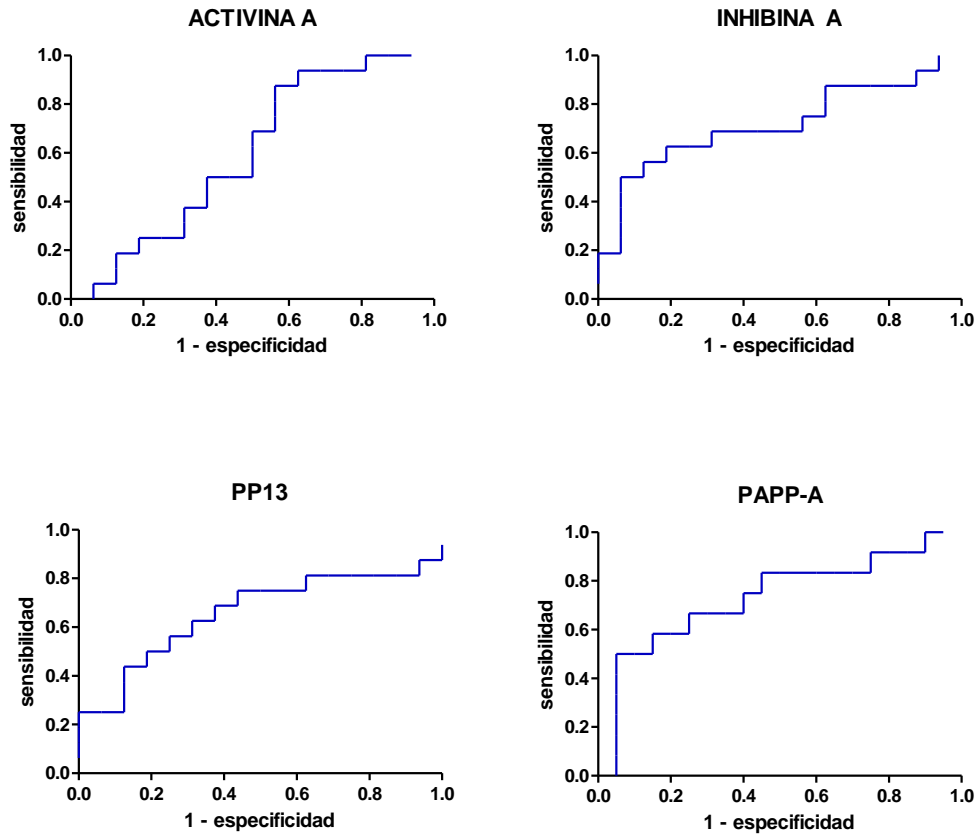


Figura 16. Curvas ROC para el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A

6.2.4. Análisis Asociativo

Se evaluó si la asociación de las variables que habían sido estadísticamente significativas entre las pacientes normotensas y las que desarrollaron preeclampsia en el primer o segundo trimestre mejoraba la predicción de la enfermedad. Ninguna de las asociaciones mejoró conjuntamente la sensibilidad y especificidad de la variable analizada.

El resumen de los resultados presentados en esta sección es:

ACTIVINA A

Se observó aumento en la concentración sérica de Activina A en el primero y segundo trimestre en el grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia pero en ningún caso fue significativo.

INHIBINA A

La concentración sérica de Inhibina A fue significativamente menor en el grupo de mujeres que desarrollaron preeclampsia en el segundo trimestre de embarazo (**p=0.04**).

PP13

La concentración sérica de PP13 fue significativamente menor, en el primer trimestre, en el grupo de mujeres que desarrolló preeclampsia (**p=0.02**).

PAPP-A

La concentración sérica de PAPP-A aumentó significativamente en el segundo trimestre en las mujeres que desarrollaron preeclampsia (**p=0.0308**).

6.3. PREECLAMPSIA LEVE Y SEVERA

6.3. a. Características demográficas de las participantes. Ingreso al protocolo del estudio

En la **Tabla XVII** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas de edad, IMC y TAM del grupo de pacientes embarazadas normales y del grupo que desarrolló preeclampsia, clasificada en leve y severa, al momento del ingreso al protocolo del estudio.

Tabla XVII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, al momento de ingreso al protocolo del estudio

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	27,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE leve	27,30 (±2,216)	22,29 - 32,31	27 (±11,70)	18	39	
	PE severa	28,57 (±1,811)	24,14 - 33	29 (±6,00)	22	37	
Peso (kg)	TA normal	62,84 (±1,501)	59,72 - 65,96	61,25 (±12,50)	53	77	NS
	PE leve	70,65 (±5,777)	57,58 - 83,72	69 (±33,87)	50	100	
	PE severa	70 (±7,913)	50,64 - 89,36	58 (±28)	53	110	
Talla (kg)	TA normal	1,595 (±0,01398)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	NS
	PE leve	1,613 (±0,02638)	1,553 - 1,673	1,585 (±0,153)	1,510	1,730	
	PE severa	1,653 (±0,02523)	1,591 - 1,715	1,640 (±0,140)	1,590	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,55 (±0,6036)	23,30 - 25,81	24,51 (±3,30)	20,07	31,64	NS
	PE leve	27,34 (±2,424)	21,86 - 32,82	26,43 (±11,51)	17,30	41,62	
	PE severa	25,32 (±2,241)	19,84 - 30,81	21,87 (±9,29)	20,96	36,33	
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101 - 108,1	110 (±10)	90	120	NS
	PE leve	109 (±2,333)	103,7 - 114,3	110 (±12,5)	100	120	
	PE severa	107,1 (±4,206)	96,85 - 117,4	110 (±20)	90	120	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (±12,50)	40	70	NS
	PE leve	64 (±2,211)	59-69	60 (±10)	60	80	
	PE severa	61,43 (±2,608)	55,05 - 67,81	60 (±10)	50	70	
TAM (mmHg)	TA normal	74,54 (±1,528)	71,36 - 77,72	73,33 (±10,83)	56,66	83,33	NS
	PE leve	77,66 (±1,222)	74,90 - 80,43	76,66 (±7,50)	73,33	83,33	
	PE severa	76,66 (±2,520)	70,50 - 82,83	80 (±13,33)	66,66	83,33	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

No hubo diferencia significativa en las características demográficas de las participantes al momento de ingresar al protocolo de estudio.

En la **Figura 17** se presenta la distribución de edad, IMC y TAM de las pacientes embarazadas normales y de las que desarrollaron preeclampsia, clasificadas en leve y severa, al momento de ingreso al protocolo del estudio.

La media de edad de las pacientes normales fue de 29,32 años (n=22), la media de edad de las pacientes con preeclampsia leve fue de 27,3 años (n=10) y la media de edad de las pacientes con preeclampsia severa fue de 28,57 años (n=7).

La media del IMC de las pacientes normales fue de 24,55 (n=22), la media del IMC de las pacientes con preeclampsia leve fue de 27,34 (n=10) y la media del IMC de las pacientes con preeclampsia severa fue de 25,32 (n=7).

La media de la TAM de las pacientes normales fue de 74,54 (n=22), la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia leve fue de 77,66 (n=10) y la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia severa fue de 76,66 (n=7).

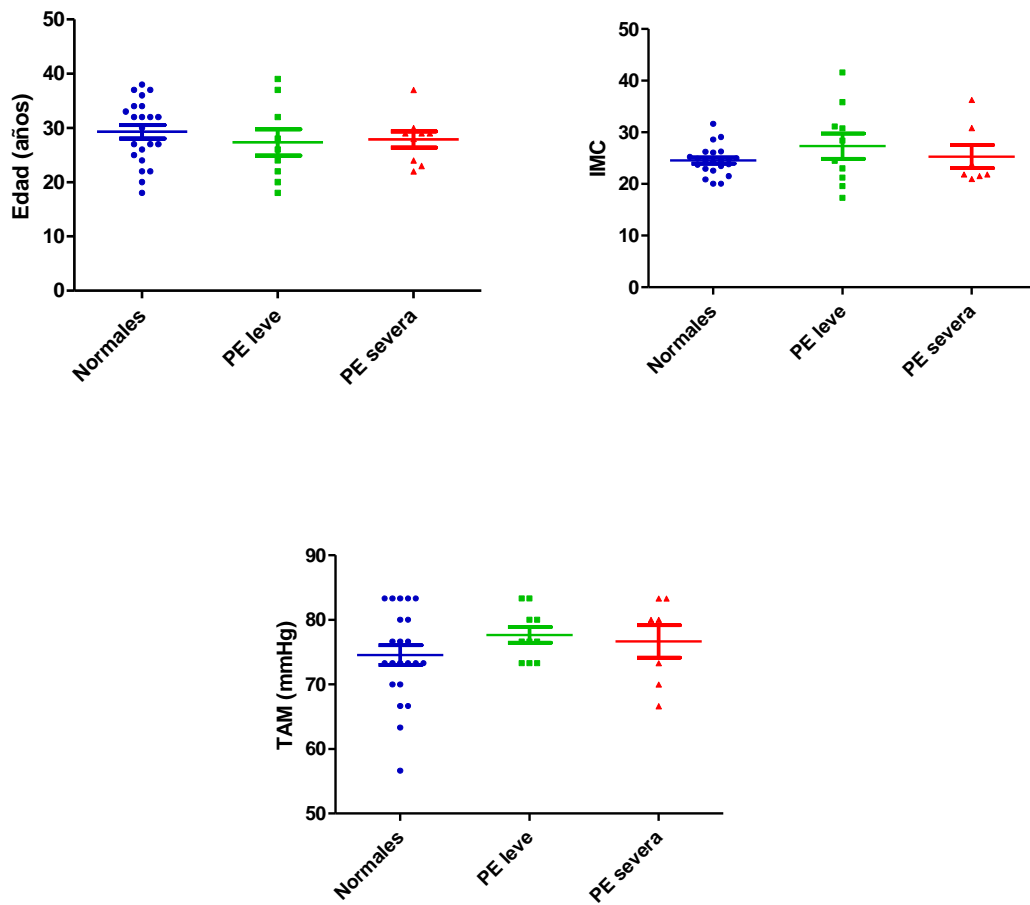


Figura 17. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, al momento de ingreso al protocolo del estudio (n=39)

6.3. b. Características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo

En la **tabla XVIII** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo que desarrolló preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo.

Tabla XVIII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	27,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE leve	27,30 (±2,216)	22,29 - 32,31	27 (±11,70)	18	39	
	PE severa	28,57 (±1,811)	24,14 - 33	29 (±6,00)	22	37	
Peso (kg)	TA normal	62,18 (±1,702)	58,64 - 65,72	60,85 (±10,88)	42	77	NS
	PE leve	70,65 (±5,777)	57,58 - 83,72	69 (±33,87)	50	100	
	PE severa	72,64 (±7,236)	54,94 - 90,35	64,50 (±25)	54	110	
Talla (m)	TA normal	1,595 (±0,01398)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	NS
	PE leve	1,613 (±0,02638)	1,553 - 1,673	1,590 (±0,153)	1,510	1,7300	
	PE severa	1,660 (±0,02320)	1,603 - 1,717	1,640 (±0,140)	1,600	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,45 (±0,6863)	23,02 - 25,87	24,84 (±3,64)	17,25	31,64	NS
	PE leve	27,57 (±2,129)	22,75 - 32,38	26,24 (±0,781)	18,90	40,37	
	PE severa	26,35 (±2,024)	21,40 - 31,30	23,83 (±10,57)	21,09	36,33	
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101 - 108,1	110 (±10)	90	120	NS
	PE leve	112 (±3,887)	103,2 - 120,8	110 (±20)	100	140	
	PE severa	111,4 (±6,335)	95,93 - 126,9	110 (±20)	90	140	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (±12,50)	40	70	NS
	PE leve	64 (±2,211)	59 - 69	60 (±10)	60	80	
	PE severa	65,71 (±4,286)	55,23 - 76,20	60 (±20)	50	80	
TAM (mmHg)	TA normal	74,54 (±1,528)	71,36 - 77,72	73,33 (±10,83)	56,66	83,33	NS
	PE leve	80 (±2,534)	74,26 - 85,73	78,33 (±10)	73,33	100	
	PE severa	80,95 (±4,642)	69,59 - 92,31	80 (±23,33)	66,66	100	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

No hubo diferencia significativa en las características demográficas de las participantes en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo.

En la **Figura 18** se presenta la distribución de edad, IMC y TAM de las pacientes embarazadas normales y de las que desarrollaron preeclampsia, clasificadas en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo.

La media del IMC de las pacientes normales fue de 24,45 (n=22), la media del IMC de las pacientes con preeclampsia leve fue de 27,57 (n=10) y la media del IMC de las pacientes con preeclampsia severa fue de 27,27 (n=7).

La media de la TAM de las pacientes normales fue de 74,54 (n=22), la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia leve fue de 80 (n=10) y la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia severa fue de 80,95 (n=7).

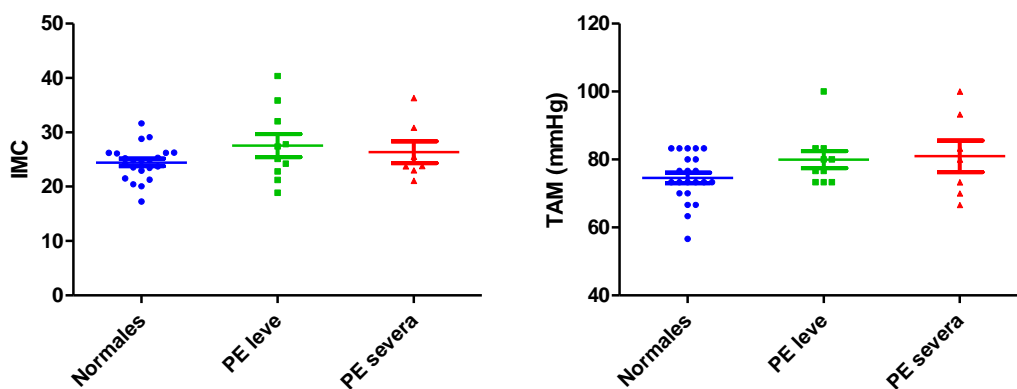


Figura 18. Representación de la media \pm el error estándar de índice de masa corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo (n=39)

6.3. c. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el primer trimestre de embarazo

En **Tabla XIX** se presenta el análisis descriptivo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia leve y preeclampsia severa en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo.

Tabla XIX. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	10.047 (±2.681)	4.332 - 15.762	5.051 (±12.943)	750	36.632	NS
	PE leve	15.419 (±4.673)	4.643 - 26.194	11.993 (±18.829)	3.129	44.245	
	PE severa	12.961 (±3.979)	3.224 - 22.698	9.587 (±10.648)	4.578	34.794	
Activina A (MoM)	TA normal	2,000 (±0,5285)	0,8732 - 3,126	0,9995 (±2,5037)	0,1480	7,252	NS
	PE leve	1,313 (±0,4034)	0,3830 - 2,243	1 (±1,6955)	0,2600	3,689	
	PE severa	1,351 (±0,4151)	0,3357 - 2,367	1 (±1,111)	0,4770	3,629	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	434,8 (±55,94)	315,6 - 554,0	375,8 (±366,4)	153,4	915,2	NS
	PE leve	334,4 (±32,14)	260,3 - 408,5	352,8 (±157,6)	180,4	466,3	
	PE severa	378,1 (±58,68)	234,5 - 521,7	417,2 (±206)	78,53	546,4	
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,158 (±0,1486)	0,8412 - 1,475	0,9995 (±0,96)	0,4080	2,435	NS
	PE leve	0,9477 (±0,09111)	0,7376 - 1,158	1 (±0,447)	0,5110	1,321	
	PE severa	0,9060 (±0,1406)	0,5619 - 1,250	1 (±0,494)	0,1880	1,309	
PP13 (pg/mL)	TA normal	247,2 (±5,830)	234,8 - 259,6	245,4 (±21,3)	192,2	289,1	<0,05
	PE leve	205,7 (±18,43)	163,2 - 248,2	205,7 (±83,8)	134,5	312,2	
	PE severa	221,7 (±18,56)	176,3 - 267,2	187,0 (±80,7)	143,9	277,6	NS
PP13 (MoM)	TA normal	1,007 (±0,02377)	0,9561 - 1,057	0,9995 (±0,0875)	0,7830	1,178	NS
	PE leve	0,9991 (±0,08957)	0,7926 - 1,206	1 (±0,4075)	0,6530	1,517	
	PE severa	0,9256 (±0,07759)	0,7357 - 1,115	1 (±0,337)	0,6000	1,159	

Continuación de la **Tabla XIX**. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	5,807 (±0,7510)	4,235 - 7,378	5,918 (±6,469)	0,1070	10,51	NS
	PE leve	4,368 (±1,217)	1,489 - 7,246	3,809 (±6,439)	0,3640	8,763	
	PE severa	2,723 (±0,7035)	0,4840 - 4,962	3,055 (±2,572)	0,7460	4,036	
PAPP-A (MoM)	TA normal	0,9808 (±0,1269)	0,7152 - 1,246	0,9995 (±1,0937)	0,0180	1,776	NS
	PE leve	1,146 (±0,3196)	0,3904 - 1,902	0,9995 (±1,6907)	0,0950	2,300	
	PE severa	0,8910 (±0,2303)	0,1581 - 1,624	0,9995 (±0,8422)	0,2440	1,321	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; MoM: múltiplo de mediana; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de la Proteína Placentaria 13. Este valor fue menor en el grupo de preeclampsia leve que en el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$).

En la **Figura 19** están graficadas las diferencias de concentración de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia leve y severa.

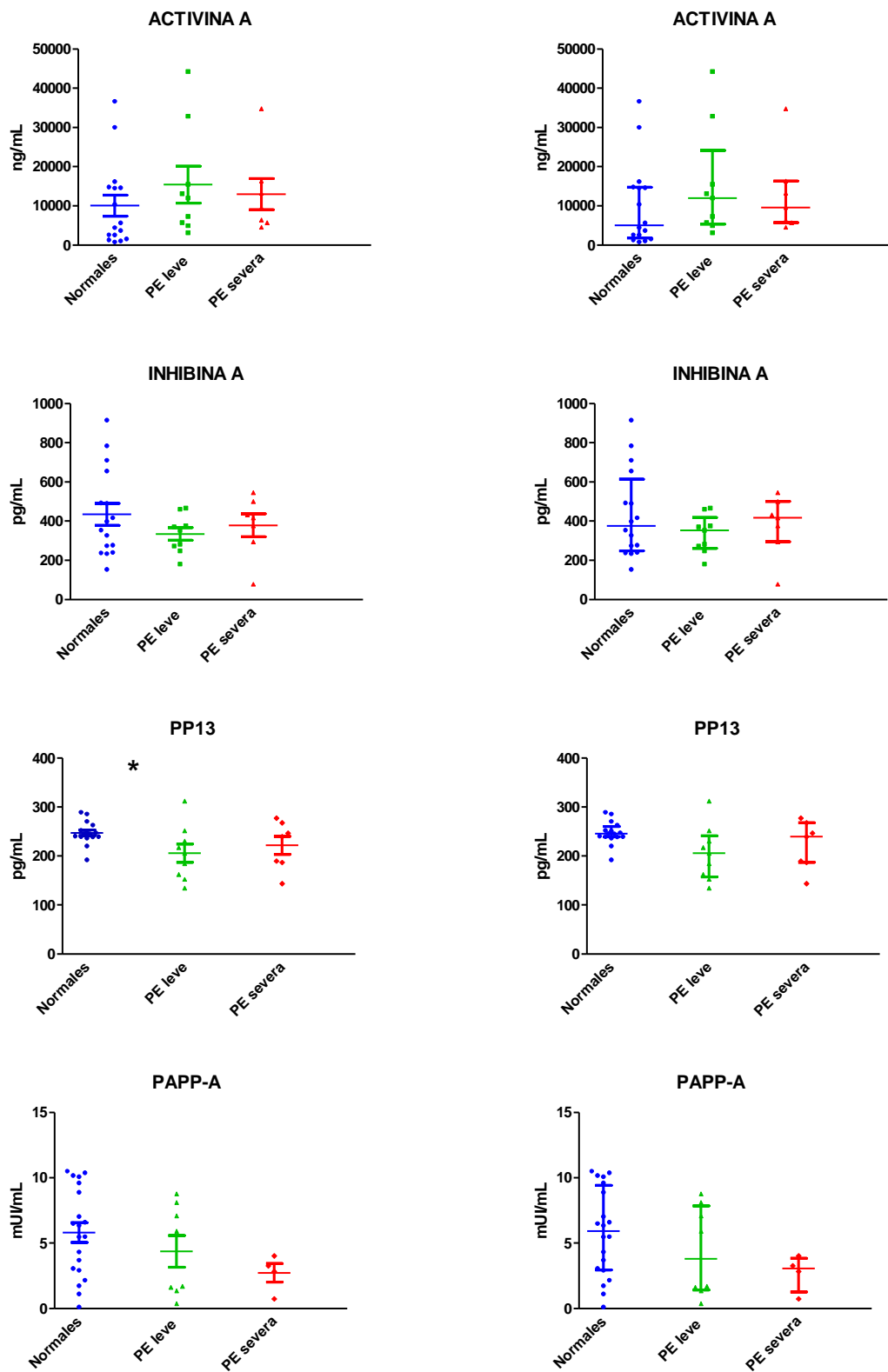


Figura 19. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango intercuartil de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia en la muestra del primer trimestre (10- 12 semanas) del embarazo (n=39)

6.3. d. Características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo

En la **Tabla XX** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificado en leve y severa en el embarazo, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

Tabla XX. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	27,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE leve	27,30 (±2,216)	22,29 - 32,31	27 (±11,70)	18	39	
	PE severa	28,57 (±1,811)	24,14 - 33	29 (±6,00)	22	37	
Peso (k/g)	TA normal	64,46 (±1,720)	60,89 - 68,04	62 (±10,75)	50	86	0,037
	PE leve	74,75 (±5,281)	62,80 - 86,70	73,75 (±34)	51	100	
	PE severa	76,60 (±6,991)	59,49 - 93,71	66,50 (±35)	58	105,2	
Talla (m)	TA normal	1,595 (±0,01398)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	NS
	PE leve	1,613 (±0,02638)	1,553 - 1,673	1,590 (±0,153)	1,510	1,7300	
	PE severa	1,660 (±0,02320)	1,603 - 1,717	1,640 (±0,140)	1,600	1,750	
IMC (kg/m ²)	TA normal	25 (±0,5326)	23,89 - 26,10	25,34 (±3,33)	20,54	29,93	NS
	PE leve	28,89 (±2,201)	23,91 - 33,87	26,75 (±9,76)	20,13	41,62	
	PE severa	27,78 (±1,926)	23,07 - 32,50	26,30 (±11,31)	22,65	34,89	
TAS (mmHg)	TA normal	109,1 (±1,599)	105,8 - 112,4	110 (±0)	90	120	NS
	PE leve	107 (±4,485)	96,86 - 117,1	105 (±17,50)	90	130	
	PE severa	107,1 (±4,206)	96,85 - 117,4	100 (±30)	100	130	
TAD (mmHg)	TA normal	65,91 (±1,698)	62,38 - 69,44	70 (±10)	40	80	NS
	PE leve	65 (±3,416)	57,27 - 72,73	65 (±15)	50	80	
	PE severa	62,86 (±3,595)	54,06 - 71,65	60 (±10)	50	80	
TAM (mmHg)	TA normal	80,45 (±1,586)	77,15 - 83,75	83,33 (±6,67)	56,66	93,33	NS
	PE leve	79 (±3,686)	70,66 - 87,34	78,33 (±17,49)	63,33	96,66	
	PE severa	77,61 (±3,688)	68,59 - 86,64	73,33 (±10)	66,66	96,66	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el peso en las pacientes con tensión arterial normal y las que desarrollaron preeclampsia. El peso fue mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia ($p=0,037$).

En la **Figura 20** se presenta la distribución de edad, IMC y TAM de las pacientes normales y de las que desarrollaron preeclampsia, clasificadas en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

La media del IMC de las pacientes normales fue de 25 ($n=22$), la media del IMC de las pacientes con preeclampsia leve fue de 28,89 ($n=10$) y la media del IMC de las pacientes con preeclampsia severa fue de 27,78 ($n=7$).

La media de la TAM de las pacientes normales fue de 80,45 ($n=22$), la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia leve fue de 79 ($n=10$) y la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia severa fue de 77,61 ($n=7$).

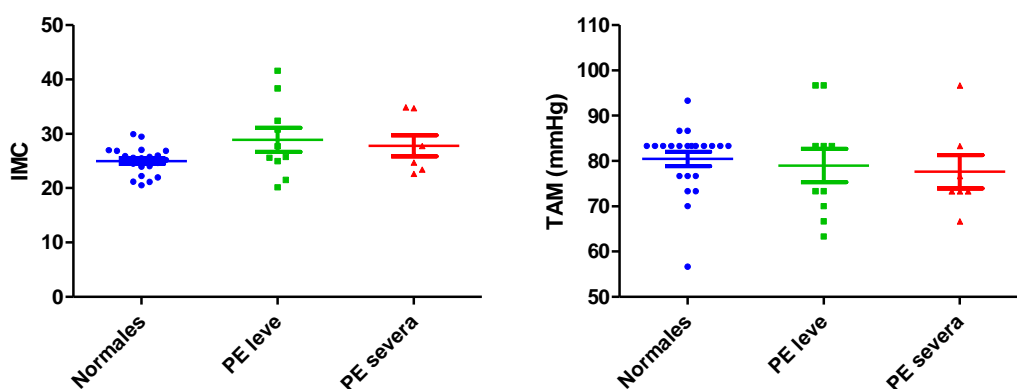


Figura 20. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) de embarazo ($n=39$)

6.3. e. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre del embarazo

En **Tabla XXI** se presenta el análisis descriptivo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia leve y preeclampsia severa en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

Tabla XXI. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor Máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	9369 (±2381)	4294 - 6993 14444	6993 (±11826)	691,7	31848	NS
	PE leve	10124 (±2717)	3858 - 8930 16390	8930 (±9806)	1755	28692	
	PE severa	10560 (±2839)	3613 - 7041 17508	7041 (±13028)	3925	23660	
Activina A (MoM)	TA normal	1,339 (±0,3405)	0,6136 - 0,9995 2,065	0,9995 (±1,6907)	0,0980	4,554	NS
	PE leve	1,124 (±0,3079)	0,4145 - 1 1,834	1 (±1,098)	0,1160	3,213	
	PE severa	1,499 (±0,4033)	0,5127 - 1 2,486	1 (±1,85)	0,5570	3,360	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	359,6 (±68,05)	214,6 - 260,4 504,7	260,4 (±117,5)	154,0	1215	<0,05
	PE leve	190,8 (±17,80)	149,8 - 179,6 231,9	179,6 (±73,5)	128,8	300,8	
	PE severa	392,2 (±128,1)	78,73 - 282,4 705,7	282,4 (±516)	89,57	1029	NS
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,381 (±0,2613)	0,8236 - 0,9995 1,938	0,9995 (±0,452)	0,5910	4,664	NS
	PE leve	1,062 (±0,0990)	0,8335 - 1 1,290	1 (±0,41)	0,7170	1,674	
	PE severa	1,389 (±0,4536)	0,2786 - 1 0,2786	1 (±1,827)	0,3170	3,645	
PP13 (pg/mL)	TA normal	226,1 (±9,337)	206,2 - 236,9 246,0	236,9 (±59,5)	151,1	285,0	NS
	PE leve	192,1 (±20,46)	144,9 - 180,9 239,3	180,9 (±92,6)	127,6	319,4	
	PE severa	225,1 (±24,37)	165,4 - 221,8 284,7	221,8 (±98,4)	129,2	328,9	
PP13 (MoM)	TA normal	0,9729 (±0,0353)	0,8976 - 1,002 1,048	1,002 (±0,1477)	0,6370	1,203	NS
	PE leve	1,062 (±0,1130)	0,8009 - 1 1,322	1 (±0,5115)	0,7050	1,765	
	PE severa	1,015 (±0,1100)	0,7454 - 1 1,284	1 (±0,444)	0,5820	1,483	

Continuación de la **Tabla XXI**: Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en leve y severa, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	3,645 (±1,818)	7,636 15,24	-	9,835 (±1,432)	1,222	41,65	<0,05
	PE leve	21,72 (±3,899)	12,50 30,94	-	22,77 (±22,75)	9,425	33,85	
	PE severa	15,85 (±6,725)	-5,552 - 37,25		14,73 (±25,919)	1,302	32,64	NS
PAPP-A (MoM)	TA normal	1,163 (±0,1848)	0,7759 1,549	-	0,9995 (±0,145)	0,1240	4,234	NS
	PE leve	0,9535 (±0,1712)	0,5487 1,358	-	0,9995 (±0,9982)	0,4130	1,486	
	PE severa	1,076 (±0,4565)	-0,3774 - 2,528		0,9995 (±1,7592)	0,0880	2,215	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; MoM: múltiplo de mediana; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de Inhibina A. Este valor fue menor en el grupo de preeclampsia leve comparado con el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$). No se encontró diferencia significativa en el grupo de preeclampsia severa.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A). Este valor fue mayor en el grupo de preeclampsia leve que en el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$). No se encontró diferencia significativa en el grupo de preeclampsia severa.

En la **Figura 21** están graficadas las diferencias de concentraciones de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el segundo trimestre (17-20 semanas) de embarazo entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia leve y severa.

A la izquierda están graficadas las medias con el error estándar y a la derecha están graficadas las medianas con el rango intercuartil de las proteínas estudiadas.

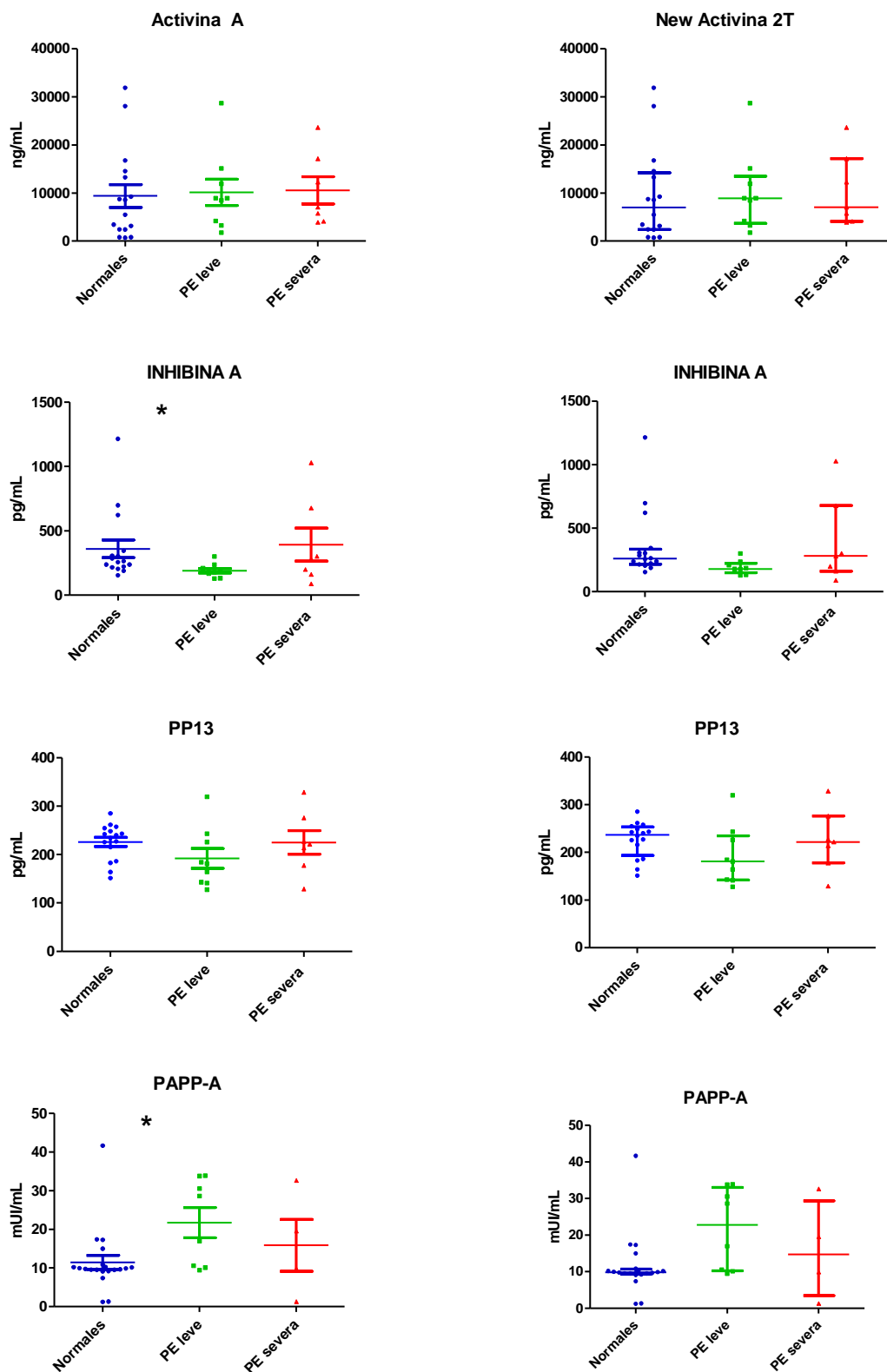


Figura 21. Análisis comparativo de medias \pm error estándar y medianas \pm rango intercuartil de los valores de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en leve y severa, en la muestra del segundo trimestre (17- 20 semanas) del embarazo (n=39)

Se observa la diferencia estadísticamente significativa en la expresión de Inhibina A que fue menor en el grupo de preeclampsia leve que en el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$).

Se observa la diferencia estadísticamente significativa en los valores de la proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) que fue mayor en el grupo de preeclampsia leve que en el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$)

El resumen de los resultados de esta sección es:

ACTTIVINA A

No se encontró diferencia significativa entre el grupo de preeclampsia leve y preeclampsia severa en ninguno de los dos trimestres.

INHIBINA A

Se observó una disminución significativa en el grupo de preeclampsia leve en comparación con el grupo control en el segundo trimestre ($p = 0,03$).

PP13

La comparación de la concentración media en suero de PP13 en el primer trimestre fue significativamente menor en las mujeres que desarrollaron preeclampsia leve en comparación con el grupo control ($p = 0,014$), pero esta diferencia no fue significativa en el segundo trimestre ($p > 0,05$).

PAPP-A

Se observó un aumento significativo en el grupo de mujeres con preeclampsia leve comparado con el grupo control en el segundo trimestre ($p < 0,05$).

110

6.4. PRECLAMPSIA TEMPRANA Y TARDÍA

6.4. a. Características demográficas de las participantes. Al momento de Ingreso en el protocolo del estudio

En la **Tabla XXII** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas de edad, peso, talla, IMC y tensión arterial del grupo de pacientes embarazadas normales y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía en el embarazo, en el momento del ingreso al protocolo del estudio.

Tabla XXII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, al momento de ingreso al protocolo del estudio

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	26,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE temprana	25,56 (±1,482)	22,14 - 28,97	28 (±7,50)	18	30	
	PE tardía	28,25 (±2,527)	22,28 - 34,22	27 (±13,75)	20	39	
Peso (kg)	TA normal	62,84 (±1,501)	59,72 - 65,96	61,25 (±12,5)	53	77	0,0258
	PE temprana	79,44 (±6,453)	64,56 - 94,33	84 (±34)	53	110	
	PE tardía	60,19 (±4,365)	49,87 - 70,51	56 (±17,87)	60	85	NS
Talla (m)	TA normal	1,595 (±0,0139)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	0,037
	PE temprana	1,664 (±0,0227)	1,612 - 1,717	1,650 (±0,12)	1,550	1,750	
	PE tardía	1,596 (±0,0258)	1,535 - 1,657	1,575 (±0,138)	1,510	1,700	NS
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,55 (±0,6036)	23,30 - 25,81	24,51 (±3,3)	20,07	31,64	NS
	PE temprana	28,83 (±2,309)	23,51 - 34,16	28,40 (±10,9)	20,96	41,62	
	PE tardía	23,90 (±2,194)	18,71 - 29,09	21,72 (±8,83)	17,30	35,84	
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101 - 108,1	110 (±10)	90	120	NS
	PE temprana	110 (±2,317)	104,6 - 115,4	110 (±10)	100	120	
	PE tardía	106,3 (±3,750)	97,38 - 115,1	105 (±17,5)	90	120	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (±12,5)	40	70	NS
	PE temprana	64,44 (±2,940)	57,67 - 71,22	60 (±10)	50	80	
	PE tardía	61,25 (±1,250)	58,29 - 64,21	60 (±0)	60	70	
TAM (mmHg)	TA normal	74,54 (±1,528)	71,36 - 77,72	73,33 (±10,83)	56,66	83,33	NS
	PE temprana	78,14 (±1,852)	73,87 - 82,42	80 (±8,33)	66,66	83,33	
	PE tardía	76,25 (±1,598)	72,47 - 80,03	75 (±6,67)	70	83,33	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el peso de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.0258$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la talla de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.037$).

En la **Figura 22** se representa la distribución de edad, IMC y TAM de las pacientes normales y de las que desarrollaron preeclampsia temprana y tardía en momento de ingreso en el protocolo del estudio.

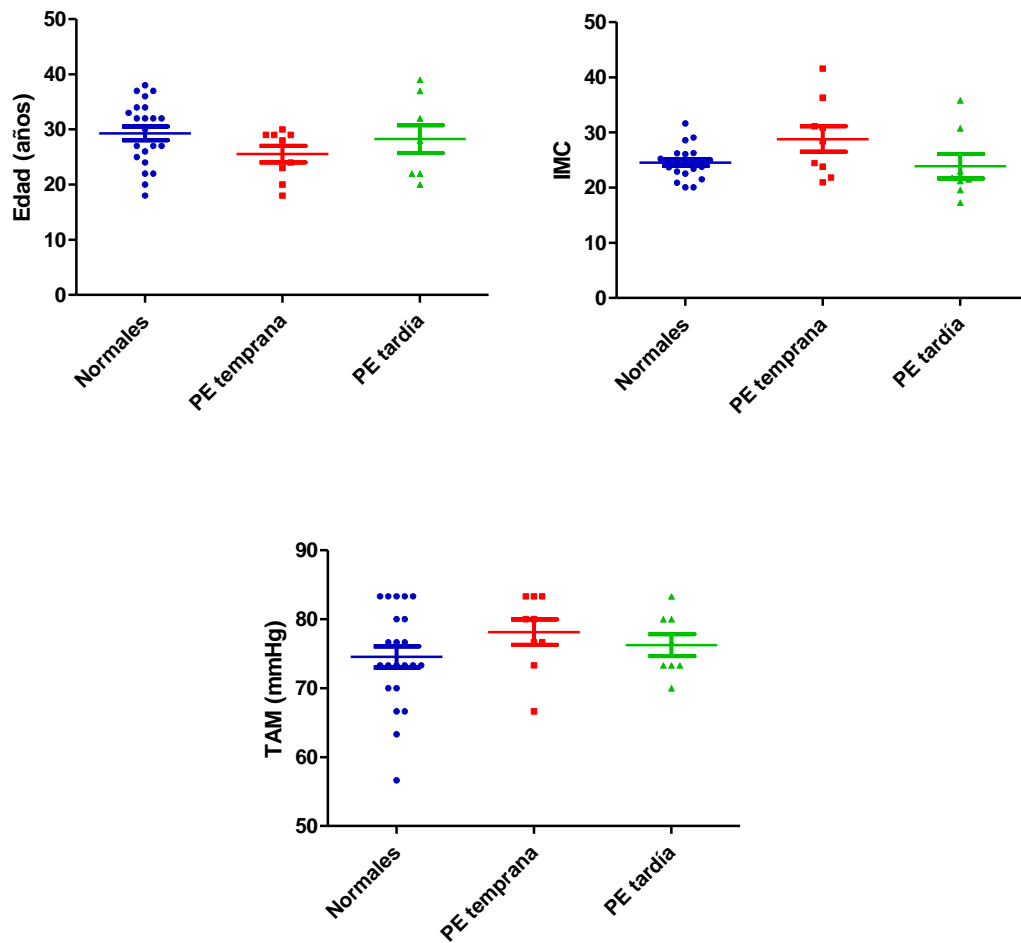


Figura 22. Representación de la media \pm el error estándar de edad, índice de masa corporal y tensión arterial media de las participantes en el momento de ingreso al protocolo del estudio (n=39)

6.4. b. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes. Primer trimestre del embarazo

En la **Tabla XXIII** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificado en temprana y tardía en el embarazo, en la muestra del primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo.

Tabla XXIII. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	26,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE temprana	25,56 (±1,482)	22,14 - 28,97	28 (±7,50)	18	30	
	PE tardía	28,25 (±2,527)	22,28 - 34,22	27 (±13,75)	20	39	
Peso (kg)	TA normal	62,84 (±1,501)	59,72 - 65,96	61,25 (±12,5)	53	77	0,004
	PE temprana	81,06 (±5,734)	67,83 - 94,28	84 (±29,75)	59	110	
	PE tardía	60,69 (±4,423)	50,23 - 71,15	55 (±19,37)	50	85	NS
Talla (m)	TA normal	1,595 (±0,0139)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	0,037
	PE temprana	1,664 (±0,0227)	1,612 - 1,717	1,650 (±0,12)	1,550	1,750	
	PE tardía	1,596 (±0,0258)	1,535 - 1,657	1,575 (±0,138)	1,510	1,700	NS
IMC (kg/m ²)	TA normal	24,45 (±0,6863)	23,02 - 25,87	24,84 (±3,64)	17,25	31,64	0,021
	PE temprana	29,38 (±1,995)	24,78 - 33,98	27,39 (±9,72)	23,04	40,37	
	PE tardía	24,46 (±1,875)	20,03 - 28,89	23,30 (±5,8)	18,90	35,84	NS
TAS (mmHg)	TA normal	104,5 (±1,707)	101 - 108,1	110 (±10)	90	120	NS
	PE temprana	116,7 (±5,00)	105,1 - 128,2	110 (±25)	100	140	
	PE tardía	106,3 (±3,750)	97,38 - 115,1	105 (±17,5)	90	120	
TAD (mmHg)	TA normal	60 (±1,741)	56,38 - 63,62	60 (±12,5)	40	70	NS
	PE temprana	67,78 (±3,643)	59,38 - 76,18	70 (±20)	50	80	
	PE tardía	61,25 (±1,250)	58,29 - 64,21	60 (±0)	60	70	
TAM (mmHg)	TA normal	74,54 (±1,528)	71,36 - 77,72	73,33 (±10,83)	56,66	83,33	0,017
	PE Temprana	84,07 (±3,881)	75,12 - 93,02	83,33 (±21,67)	66,66	100	
	PE tardía	76,25 (±1,598)	72,47 - 80,03	75 (±6,67)	70	83,33	NS

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el peso de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.004$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la talla de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.037$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en el índice de masa corporal de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.0208$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tensión arterial media de las pacientes que desarrollaron preeclampsia temprana comparado con las pacientes del grupo control ($p=0.017$).

En la **Figura 23** se presenta la distribución IMC y TAM de las pacientes normales y de las que desarrollaron preeclampsia, clasificadas en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo.

La media del IMC de las pacientes normales fue de 24,25 ($n=22$), la media del IMC de las pacientes con preeclampsia temprana fue de 29,38 ($n=9$) y la media del IMC de las pacientes con preeclampsia tardía fue de 24,46 ($n=8$).

La media de la TAM de las pacientes normales fue de 74,54 ($n=22$), la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia temprana fue de 84,07 ($n=9$) y la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia tardía fue de 76,25 ($n=8$).

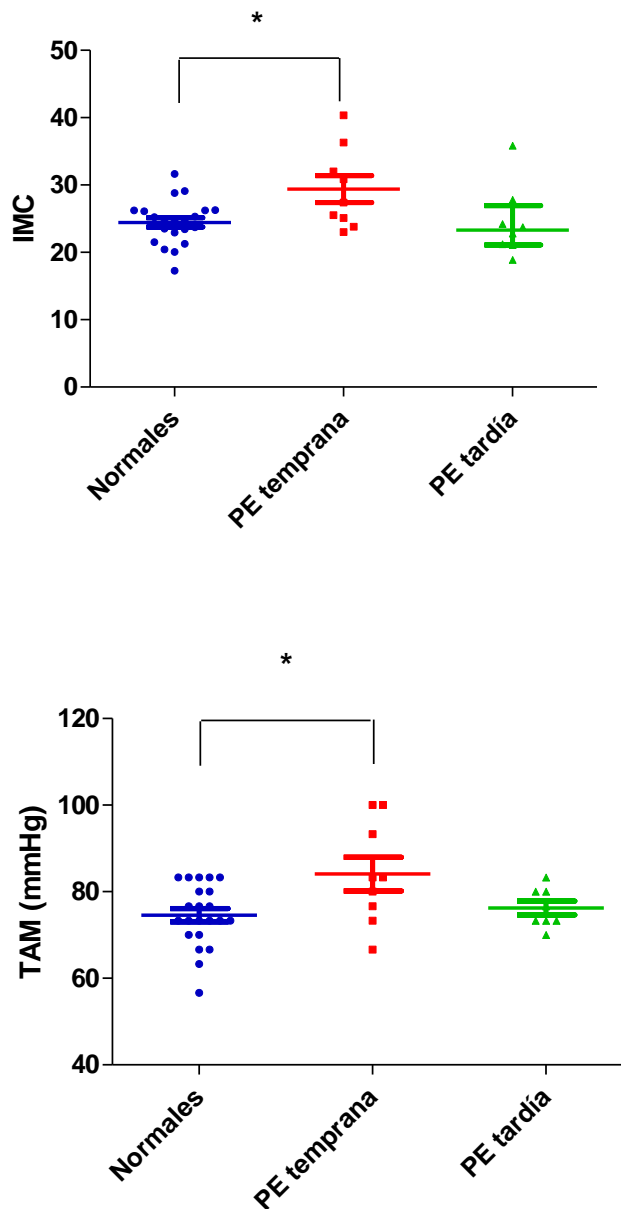


Figura 23. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las de pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo (n=39)

Se observa diferencia estadísticamente significativa en el índice de masa corporal entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia. Fue mayor en el grupo de pacientes con preeclampsia temprana que en las que permanecieron normotensas ($p=0,021$).

Se observa diferencia estadísticamente significativa en la tensión arterial media entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia temprana ($p=0,017$).

6.4. c. Análisis comparativo de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A, entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre del embarazo

En la **Tabla XXIV** se presenta el análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo.

Tabla XXIV. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	9745 (±2848)	3636 - 15853	4449 (±13250)	750	36632	NS
	PE temprana	15117 (±4875)	3875 - 26360	9587 (±20821)	3129	44245	
	PE tardía	14063 (±4236)	3698 - 24428	13111 (±9753)	5711	37837	
Activina A (MoM)	TA normal	2 (±0,528)	0,873 - 3,126	0,9995 (±2,5037)	0,1480	7,252	NS
	PE temprana	1,577 (±0,508)	0,404 - 2,750	1 (±2,1721)	0,3263	4,615	
	PE tardía	1,073 (±0,323)	0,282 - 1,863	1 (±0,7436)	0,4356	2,886	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	434,8 (±55,94)	315,6 - 554,0	375,8 (±366,4)	153,4	915,2	NS
	PE temprana	374,0 (±52,76)	252,3 - 495,6	433,1 (±252,1)	78,53	546,4	
	PE tardía	327,3 (±20,43)	277,3 - 377,3	352,8 (±102,3)	247,9	376,0	
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,158 (±0,148)	0,8412 - 1,475	0,9995 (±0,96)	0,4080	2,435	NS
	PE temprana	0,8634 (±0,121)	0,582 - 1,144	1 (±0,5818)	0,1813	1,262	
	PE tardía	0,9277 (±0,057)	0,786 - 1,069	1 (±0,2896)	0,7026	1,066	
PP13 (pg/mL)	TA normal	247,2 (±5,830)	234,8 - 259,6	245,4 (±21,3)	192,2	289,1	NS
	PE temprana	213,0 (±18,82)	169,6 - 256,4	189,7 (±90)	143,9	312,2	
	PE tardía	212,3 (±18,54)	166,9 - 257,6	217,0 (±89,3)	134,5	267,7	
PP13 (MoM)	TA normal	1,054 (±0,058)	0,9298 - 1,178	0,9995 (±0,0875)	0,7830	1,859	NS
	PE temprana	1,123 (±0,099)	0,894 - 1,352	1 (±0,4751)	0,7583	1,646	
	PE tardía	0,9782 (±0,085)	0,769 - 1,187	1 (±0,4118)	0,6196	1,234	

Continuación de la **Tabla XXIV**. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo

PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	5,807 (±0,751)	4,235 - 5,918 7,378 (±6,469)	0,1070	10,51	<0,05
	PE temprana	1,981 (±0,468)	0,6794 - 1,694 3,282 (±2,005)	0,7460	3,263	
	PE tardía	5,133 (±1,222)	2,141 - 5,924 8,124 (±6,487)	0,3640	8,763	NS
PAPP-A (MoM)	TA normal	0,8810 (±0,135)	0,5985 - 0,8270 1,163 (±0,6129)	0,0180	2,410	NS
	PE temprana	1,315 (±0,397)	0,2140 - 1 2,416 (±1,7243)	0,5125	2,410	
	PE tardía	0,8656 (±0,206)	0,3616 - 1 1,370 (±1,0947)	0,0614	1,474	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; MoM: múltiplo de mediana; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo A

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de PAPP-A. Este valor fue menor en las pacientes con preeclampsia temprana en comparación con las pacientes que se mantuvieron normotensas ($p < 0,05$).

En la **Figura 24** están graficadas las diferencias de concentraciones de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia temprana y tardía.

A la izquierda están graficadas las medias con el error estándar y a la derecha están graficadas las medianas con el rango intercuartil de las proteínas estudiadas.

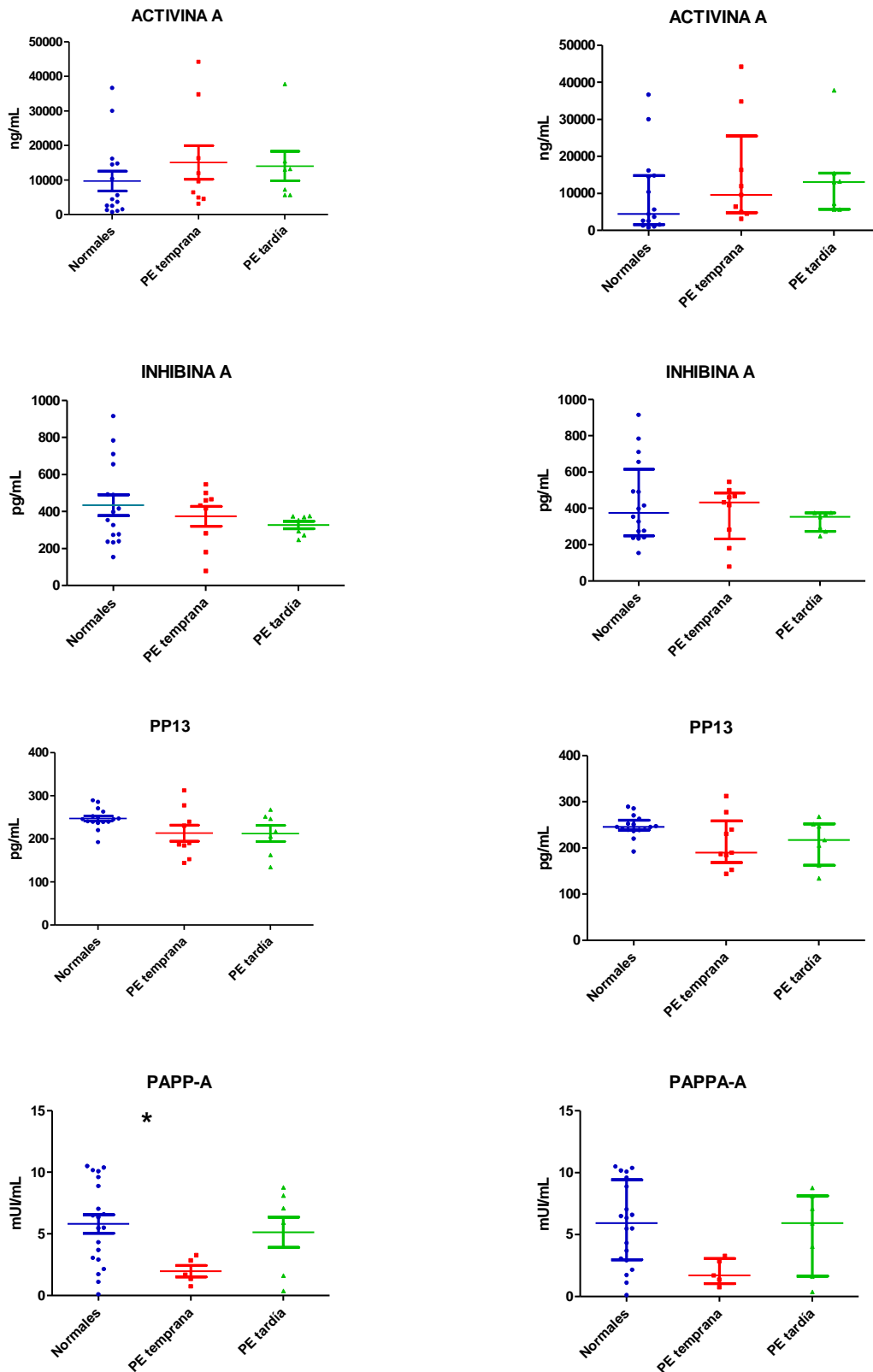


Figura 24. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango intercuartil, de los valores de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en la muestra del primer trimestre (10- 12 semanas) de embarazo (n=39)

Se observa la diferencia estadísticamente significativa en los valores de la proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) que fue menor en el grupo de preeclampsia temprana comparada con el grupo con tensión arterial normal ($p < 0,05$)

6.4. d. Análisis descriptivo de las características demográficas de las participantes. Segundo trimestre del embarazo

En la **Tabla XXV** se presenta el análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

Tabla XXV. Análisis descriptivo de las características demográficas del grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y del grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor Máximo	Valor (p)
Edad (años)	TA normal	29,32 (±1,249)	26,72 - 31,92	31 (±9,25)	18	38	NS
	PE temprana	25,56 (±1,482)	22,14 - 28,97	28 (±7,50)	18	30	
	PE tardía	28,25 (±2,527)	22,28 - 34,22	27 (±13,75)	20	39	
Peso (kg)	TA normal	64,46 (±1,720)	60,89- 68,04	62 (±10,75)	50	86	0,004
	PE temprana	83,91 (±5,321)	17,64- 96,18	85 (±30,25)	60	105,4	
	PE tardía	66,06 (±4,607)	55,17- 76,96	62,25 (±17)	51	91	
Talla (m)	TA normal	1,595 (±0,0139)	1,566 - 1,624	1,585 (±0,115)	1,470	1,700	0,037
	PE temprana	1,664 (±0,0227)	1,612 - 1,717	1,650 (±0,12)	1,550	1,750	
	PE tardía	1,596 (±0,0258)	1,535 - 1,657	1,575 (±0,138)	1,510	1,700	
IMC (kg/m ²)	TA normal	25 (±0,5326)	23,89 - 26,10	25,34 (±3,33)	20,54	29,93	0,0088
	PE temprana	30,49 (±1,942)	26,02 - 34,97	27,75 (±8,87)	23,43	41,62	
	PE tardía	26,12 (±2,088)	21,18 - 31,05	24,86 (±7,73)	20,13	38,37	
TAS (mmHg)	TA normal	109,1 (±1,599)	105,8 - 112,4	110 (±0)	90	120	0,0164
	PE temprana	113,3 (±4,410)	103,2 - 123,5	110 (±30)	100	130	
	PE tardía	100 (±2,673)	93,68 - 106,3	100 (±15)	90	110	
TAD (mmHg)	TA normal	65,91 (±1,698)	62,38 - 69,44	70 (±10)	40	80	NS
	PE temprana	67,78 (±3,643)	59,38 - 76,18	70 (±20)	50	80	
	PE tardía	60 (±2,673)	53,68 - 66,32	60 (±15)	50	70	
TAM (mmHg)	TA normal	80,45 (±1,586)	73,33 - 83,75	83,33 (±6,67)	56,66	93,33	NS
	PE temprana	82,96 (±3,826)	74,13 - 91,78	83,33 (±23,33)	66,66	96,66	
	PE tardía	73,33 (±2,520)	67,37 - 79,29	73,33 (±13,33)	63,33	83,33	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; p: significancia estadística; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; TAM: tensión arterial media

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de peso. Este valor fue mayor en las pacientes con preeclampsia temprana en comparación con las pacientes que se mantuvieron normotensas ($p < 0,004$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de talla. Este valor fue mayor en las pacientes con preeclampsia temprana en comparación con las pacientes que se mantuvieron normotensas ($p < 0,037$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de índice de masa corporal (IMC). Este valor fue mayor en las pacientes con preeclampsia temprana en comparación con las pacientes que se mantuvieron normotensas ($p < 0,0088$).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores de la tensión arterial sistólica. Este valor fue mayor en las pacientes con preeclampsia temprana en comparación con las pacientes que se mantuvieron normotensas ($p < 0,0164$).

En la **Figura 25** se presenta la distribución del IMC y TAM de las pacientes normales y de las que desarrollaron preeclampsia, clasificadas en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

La media del IMC de las pacientes normales fue de 25 ($n=22$), la media del IMC de las pacientes con preeclampsia temprana fue de 30,49 ($n=9$) y la media del IMC de las pacientes con preeclampsia tardía fue de 26,12 ($n=8$).

La media de la TAM de las pacientes normales fue de 80,45 ($n=22$), la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia temprana fue de 82,96 ($n=9$) y la media de la TAM de las pacientes con preeclampsia tardía fue de 73,33 ($n=8$).

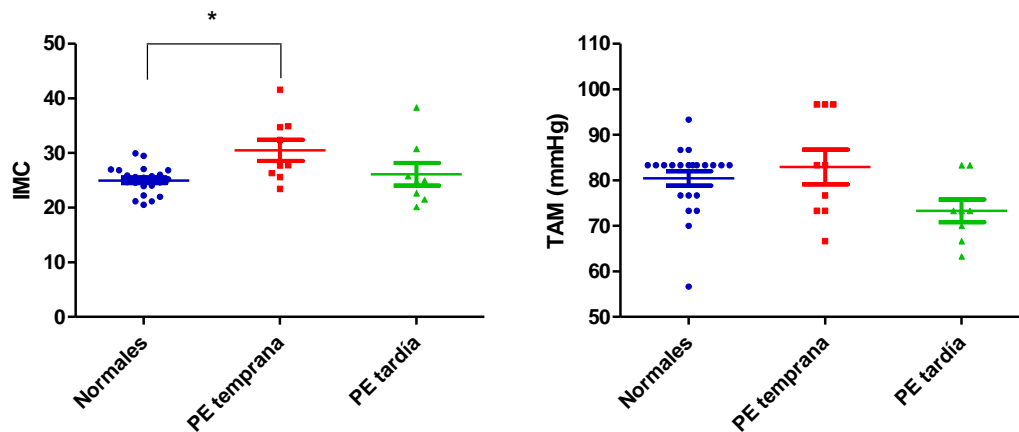


Figura 25. Representación de la media \pm el error estándar del índice de masa corporal y tensión arterial media de las pacientes con tensión arterial normal y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

6.4. e. Análisis comparativo de los valores séricos de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre los grupos de pacientes normales y preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre del embarazo

En **Tabla XXVI** se presenta el análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes embarazadas con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo.

Tabla XXVI. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

Variable	Grupo	Media (± EE)	IC 95%	Mediana (± RIC)	Valor mínimo	Valor máximo	Valor (p)
Activina A (ng/mL)	TA normal	9369 (±2381)	4294 - 14444	6993 (±11826)	691,7	31848	NS
	PE temprana	8900 (±2373)	3428 - 14371	7041 (±9369)	1755	23660	
	PE tardía	12135 (±3179)	4356 - 19914	11876 (±10956)	3925	28692	
Activina A (MoM)	TA normal	1,339 (±0,3405)	0,613 - 2,065	0,9995 (±1,690)	0,0980	4,554	NS
	PE temprana	1,264 (±0,3370)	0,486 - 2,041	1 (±1,330)	0,2492	3,360	
	PE tardía	1,022 (±0,2677)	0,366 - 1,677	1 (±0,922)	0,3304	2,416	
Inhibina A (pg/mL)	TA normal	359,6 (±68,05)	214,6 - 504,7	260,4 (±117,5)	154,0	1215	NS
	PE temprana	340,4 (±103,7)	101,3 - 579,5	200,0 (±339,9)	89,57	1029	
	PE tardía	199,6 (±21,57)	146,8 - 252,4	179,6 (±74,4)	128,8	303,2	
Inhibina A (MoM)	TA normal	1,381 (±0,2613)	0,823 - 1,938	0,9995 (±0,452)	0,5910	4,664	NS
	PE temprana	1,702 (±0,5185)	0,5064 - 2,898	1 (±1,699)	0,4478	5,147	
	PE tardía	1,111 (±0,1201)	0,817 - 1,405	1 (±0,414)	0,7173	1,688	
PP13 (pg/mL)	TA normal	247,2 (±5,830)	234,8 - 259,6	245,4 (±21,3)	192,2	289,1	NS
	PE temprana	213,0 (±18,82)	169,6 - 256,4	189,7 (±90)	143,9	312,2	
	PE tardía	212,3 (±18,54)	166,9 - 257,6	217,0 (±89,3)	134,5	267,7	
PP13 (MoM)	TA normal	0,9729 (±0,0353)	0,897 - 1,048	1,002 (±0,147)	0,6370	1,203	NS
	PE temprana	0,8878 (±0,0719)	0,7219 - 1,054	1 (±0,423)	0,5960	1,136	
	PE tardía	1,238 (±0,1605)	0,8450 - 1,631	1 (±0,844)	0,7668	1,787	

Continuación de la **Tabla XXVI**. Análisis descriptivo de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A en el grupo de pacientes con tensión arterial normal y en el grupo con preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en el segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo

PAPP-A (mUI/mL)	TA normal	11,44 (±1,818)	7,636 - 9,835 15,24 (±1,432)	1,222	41,65	NS
	PE temprana	20,84 (±5,939)	4,354 - 19,57 37,33 (±24,09)	1,302	33,78	
	PE tardía	19,00 (±4,284)	8,514 - 10,55 29,48 (±20,62)	9,425	33,85	
PAPP-A (MoM)	TA normal	1,163 (±0,1848)	0,7759 - 0,9995 1,549 (±0,145)	0,1240	4,234	NS
	PE temprana	1,047 (±0,2099)	0,5331 - 1 1,560 (±0,8029)	0,0665	1,727	
	PE tardía	0,7944 (±0,1793)	0,2965 - 1 1,292 (±0,7639)	0,3533	1,183	

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartil; TA: tensión arterial; NS: no significativo; PE: preeclampsia; MoM: múltiplo de mediana; PP13: Proteína Placentaria 13; PAPP-A proteína plasmática asociada al embarazo

Ninguna diferencia estadísticamente significativa se encontró en los valores de las proteínas estudiadas entre las pacientes que desarrollaron preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, y las que se mantuvieron normotensas en el segundo trimestre de embarazo.

En la **Figura 26** están graficadas las diferencias de concentraciones de las proteínas Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática 20 semanas) de embarazo entre las pacientes normales y las que desarrollaron preeclampsia temprana y tardía.

A la izquierda están graficadas las medias con el error estándar y a la derecha están graficadas las medianas con el rango intercuartil de las proteínas estudiadas.

Asociada al Embarazo A en el segundo trimestre (17-

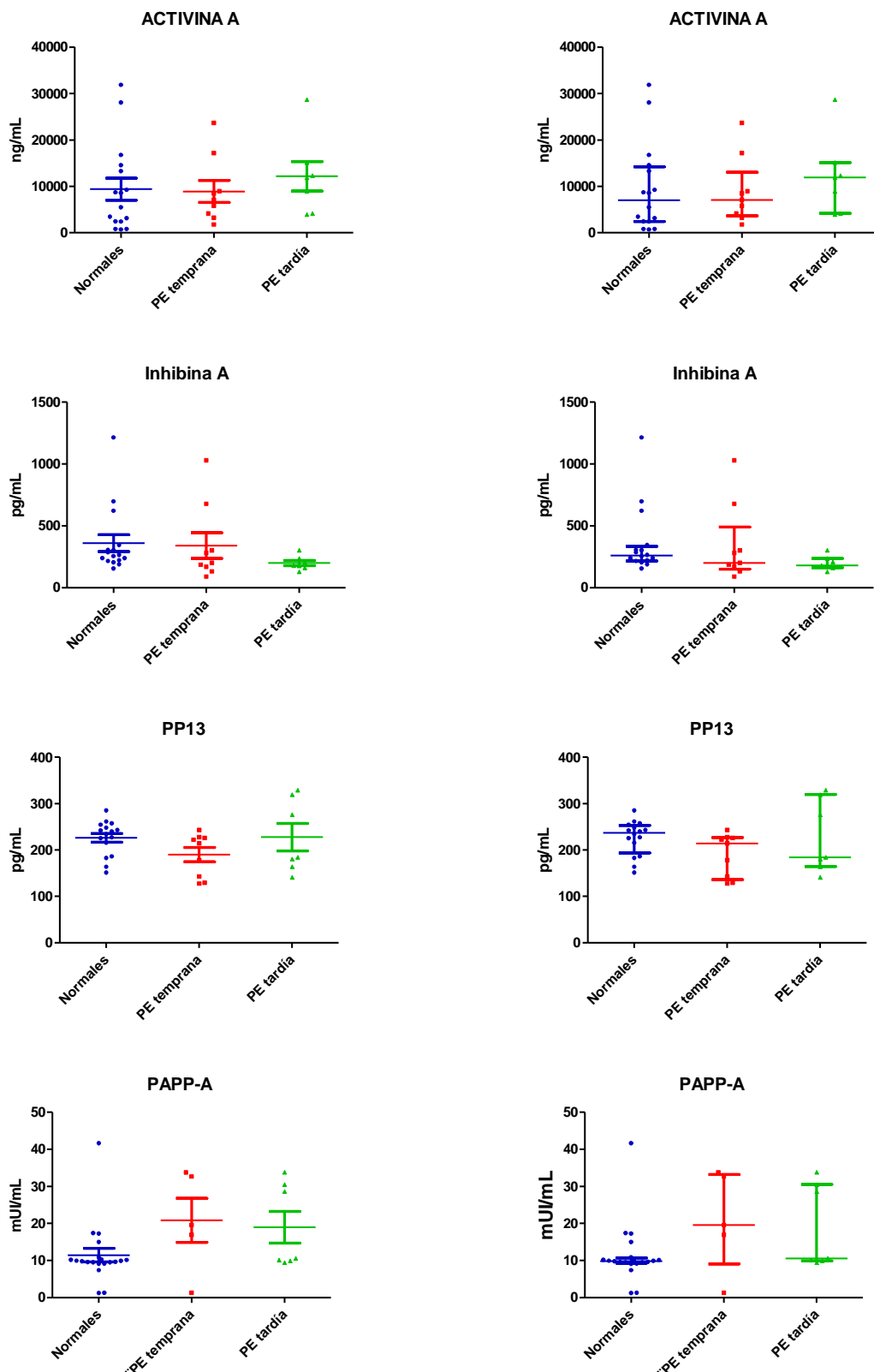


Figura 26. Análisis comparativo de medias \pm el error estándar y medianas \pm el rango intercuartil, de los valores de Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13 y Proteína Plasmática Asociada al Embarazo A entre las pacientes embarazadas normales y las que desarrollaron preeclampsia, clasificada en temprana y tardía, en la muestra del segundo trimestre (17-20 semanas) del embarazo (n=39)

El resumen de los resultados de esta sección es:

ACTIVINA A

No se encontró diferencia significativa entre el grupo de paciente normotensas y las que desarrollaron PE temprana y tardía en ninguno de los dos trimestres.

INHIBINA A

No se encontró diferencia significativa entre el grupo de pacientes normotensas y las que desarrollaron PE temprana y tardía en ninguno de los dos trimestres.

PP13

No hubo diferencia significativa entre el grupo de mujeres normotensas y las que desarrollaron preeclampsia temprana y tardía en ninguno de los dos trimestres.

PAPP A

En las pacientes que desarrollaron PE temprana se observó una disminución estadísticamente significativa en el primer trimestre de embarazo ($p < 0.05$).

**Capítulo 7.
DISCUSIÓN**



Capítulo 7. DISCUSIÓN

Como puede observarse en las **Tablas II, III, IV, V y VI** existe disparidad en la bibliografía universal con respecto al valor predictivo de las proteínas Activina A, Inhibina A, PP13 y PAPP-A en el desarrollo de preeclampsia.

Activina A

No observamos en nuestras pacientes diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes normotensas y las que desarrollaron preeclampsia, a pesar de que estas últimas presentaron niveles más elevados en el primer trimestre. La tendencia que observamos coincide con los resultados publicados por otros autores (Ong, 2004; Banzola, 2007; Spencer, 2008; Akolekar, 2009-2011).

En el segundo trimestre observamos un aumento estadísticamente no significativo en el grupo de preeclampsia versus controles que coincide con lo reportado por Grobman y Wang, 2000, Davidson et al, 2003 y Blackburn et al, 2003). Otros autores encontraron que el aumento de Activina A fue estadísticamente significativo (Muttukrishna y col., 2000; Yu, 2011).

Se ha reportado que las concentraciones en el segundo trimestre aportan información pronóstica significativa cuando se miden en mujeres con alteración Doppler de la arteria uterina (Florio, 2003). Hay autores que observaron un incremento de las concentraciones de Activina A en el segundo trimestre en las pacientes que desarrollan preeclampsia no sólo en suero sino también en otros fluidos como líquido amniótico (Kim, 2006) y orina (Muttukrishna, 2006).

Liberada en gran medida por la unidad feto-placentaria las concentraciones de Activina A aumentan en el tercer trimestre en el embarazo normal (Petraglia, 1997; Florio, 2001; Muttukrishna, 1997a). Sin embargo, todos los autores que evaluaron la expresión sérica de Activina A observaron mayores niveles en las pacientes que desarrollaron preeclampsia, encontrándose en algún caso aproximadamente 10 veces su valor como lo reportado por Petraglia (1995), Muttukrishna (1997b), Silver (1999), Diesch, (2006) y Reddy (2009). Los mismos resultados se observaron considerando los valores séricos en MoMs (D'Antona, 2000; Manuelpillai, 2001).

Inhibina A

Durante el primer trimestre del embarazo, la unidad feto-placentaria es la fuente principal de Inhibina-A. Mediante hibridación in situ se identificaron los ARNm de la subunidad A de inhibina en el trofoblasto placentario (Petraglia, 1987), membranas fetales y decidua (Petraglia, 1990; Rabinovici, 1992). Desde estos sitios, inhibina-A y activina A son secretadas en la circulación materna (Petraglia 1993a; Petraglia 1993b) y líquido amniótico. En líquido amniótico se detecta a partir del segundo trimestre (Muttukrishna, 1997c). Khalil y col. (1995) reportaron, entre las 23 y 42 semanas, concentraciones séricas de inhibina sin especificar la isoforma, superiores a la media de control y su nivel fue sorprendentemente alto cuando el producto de la concepción era femenino.

En el primer trimestre no observamos diferencias entre las pacientes normotensas y las que desarrollaron preeclampsia. Nuestros resultados son discordantes con los reportados por otros autores que informan concentraciones séricas de inhibina-A significativamente superiores en las mujeres que desarrollaron la enfermedad (Cuckle, 1998; Sebire, 2000; Salomón, 2003 y El-Gharib and Morad, 2011). Akolekar y col. (2009), reportaron MoM significativamente altos en las mujeres que desarrollaron preeclampsia de presentación temprana y tardía (1.55 MoM and 1.24 MoM, respectivamente; $p < 0,0083$), comparado con los controles (0.98 MoM). Audibert y col. (2010), a las 11-13 semanas, observaron que los niveles incrementados están asociados con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, especialmente preeclampsia severa en concordancia con el estudio de Sebire et al (2000). Por otra parte, otros autores han reportado que, a pesar de encontrar altos niveles de Inhibina A en el primer trimestre en mujeres afectadas, su valor predictivo es bajo (Roes, 2004).

En nuestro estudio, el valor medio en suero materno de inhibina-A disminuyó en el segundo trimestre en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo control ($p=0,04$). Este marcador también fue útil para predecir el grupo que desarrolló preeclampsia leve ($p=0,03$).

Nuestros resultados coinciden con los reportados por Grobman y Wang (2000), quienes hallaron niveles de Inhibina A inferiores en edades gestacionales tempranas (14-21 y 22-28 semanas, respectivamente) entre el grupo afectado de PE y el control ($p < 0,05$).

Nuestros hallazgos son discordantes con los publicados por otros autores. Aquilina y col. (1999), evaluaron su expresión entre las 15-19 semanas y encontraron una fuerte asociación con el subsiguiente riesgo de la enfermedad ($p < 0.00001$). D'Anna y col. (2000) y Davidson y col. (2003) encontraron, en el segundo trimestre en las mujeres que desarrollaban preeclampsia concentraciones aumentadas estadísticamente no significativas. Kim y col. (2006), encontraron niveles séricos de Inhibina A significativamente superiores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia severa ($p = 0.001$). Además en este estudio, se observó correlación positiva entre los niveles de Inhibina A en suero materno y líquido amniótico ($r = 0.394$, $p = 0.011$). Ree y col. (2011) y Park y col. (2014) a las 15- 20⁶ semanas también encontraron un significativo incremento en el grupo que desarrolló preeclampsia.

Algunos autores han evaluado la expresión de Inhibina A junto con la de Activina A en el primer y segundo trimestre gestacional. En el primer trimestre encontraron ambas hormonas aumentadas en el grupo que desarrolló preeclampsia (Muttukrishna, 1997a; Zwahlen, 2007, Spencer, 2008). El mismo aumento también fue observado en el segundo trimestre (Muttukrishna, 2000; Yu, 2011).

La proteína Inhibina A mostró 31% de sensibilidad, 60% de especificidad, VPP 45% y VPN 54% coincidiendo con Sibai y col. (2008) que describieron una sensibilidad del 33% para la detección de preeclampsia precoz.

Proteína Placentaria 13 (PP13)

La PP13 se secreta desde el sincitiotrofoblasto a la circulación materna y ya se puede detectar en el suero materno en la semana 5 del embarazo (Huppertz y col., 2008). Durante el embarazo normal, las concentraciones de PP13 aumentan gradualmente pero se han demostrado concentraciones anormalmente disminuidas entre las mujeres que desarrollarán preeclampsia y restricción del crecimiento fetal comparadas con las de los controles (Burger y col. 2004). Un estudio posterior, analizó las concentraciones de PP13 a las 9-11 semanas de embarazo y también encontró bajas concentraciones en las pacientes que desarrollan preeclampsia comparado con los controles (Chafetz, 2007).

Concentraciones de PP13 significativamente muy bajas ($P < 0,0001$) fueron reportadas por Wortelboer y col. (2010) a las 11-13 semanas. Otros, a las 9-12⁶, no encuentran

diferencia significativa en las pacientes que llegaron a desarrollar preeclampsia en comparación con el grupo de mujeres que no manifestaron la enfermedad (Myatt, 2012).

En nuestra investigación, el valor medio en suero materno de Proteína Placentaria 13 disminuyó en el primer trimestre en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo control ($p=0,02$). Este marcador también fue útil para predecir el grupo que desarrolló preeclampsia leve ($p=0,014$).

Nuestros datos coinciden con los hallados en los estudios que encuentran diferencia estadísticamente significativa en el primer trimestre gestacional como en las investigaciones de Burger y col. (2004), Nicolaidis y col. (2006), Chafetz y col. (2007), Spencer y col. (2007), Romero y col. (2008), Akolekar y col. 2009, Odibo y col. (2011), Moslemi-Zadeh y col. (2012), Schneuer y col. (2012). También coincide con los reportes a las 6-10 semanas de Than y col. (2011) y Gonen y col. (2008) que además la determinan en el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Nuestros hallazgos del primer trimestre para la predicción de preeclampsia severa no coinciden con los encontrados en el estudio de Svirski y col. (2013) quienes en las semanas 8-14 de gestación demuestran disminuciones estadísticamente muy significativa en los casos de preeclampsia severa en embarazos simples ($p<0.0001$) versus embarazos múltiples con preeclampsia a la misma edad gestacional.

Nuestros hallazgos coinciden con aquellos que no encuentran diferencia significativa entre los grupos que desarrollan preeclampsia temprana y tardía (> 34 semanas) con el grupo control (Audibert, 2010).

En nuestra investigación, la Proteína Placentaria 13, mostró 50% de sensibilidad, 94% de especificidad, VPP 89% y VPN 65% en el primer trimestre (10-12 semanas) del embarazo, datos que coinciden con diferentes estudios publicados en pacientes de bajo riesgo donde la tasa de detección de PP13 (punto de corte 0.25-0.45 MoM y falsos positivos del 10%) mejora en preeclampsia precoz y disminuye en tardía (Sensibilidad que varía de 70-90% al 40-70% respectivamente). Existen pocos estudios publicados en pacientes de alto riesgo presentando buenos resultados con una sensibilidad del 100% para la precoz y 73% para la tardía (0.50 MoM y falsos positivos del 20%) (Khalil y col., 2009)

Si bien los niveles séricos en nuestro estudio no fueron comparados con la evaluación Doppler de la arteria uterina (Índice de Pulsatilidad) en el primer trimestre, algunos autores, demuestran que la combinación de las concentraciones de PP13 con el Doppler de la arteria uterina, en el primer trimestre, mejora la capacidad de predecir la preeclampsia de este biomarcador (Nicolaidis y col. 2006). En otros trabajos, la combinación del nivel sérico de PP-13 e índice de pulsatilidad de la arteria uterina pierde su poder predictivo cuando los niveles séricos de PP13 son analizados en el segundo trimestre (22-24 semanas de gestación) (Spencer, 2007).

Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A (PAPP-A)

Hace 30 años se demostró que la Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A estaba elevada inicialmente en el tercer trimestre en las mujeres preeclámpticas (Hughes, 1980b). Estudios posteriores demostraron que, muy bajas concentraciones durante el primer trimestre, están asociadas con la preeclampsia y otras complicaciones del embarazo (Ong, 2004; Yaron, 2002; Smith, 2002) y se ha sugerido además, que la Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A es más útil como un marcador de restricción del crecimiento intrauterino del feto que de la preeclampsia (Canini, 2008).

Spencer y col. (2008c) describieron un pequeño aumento en la razón de probabilidad para desarrollar preeclampsia con la disminución de las concentraciones. Sin embargo, en la revisión de Huynh (2014) se mencionan dos estudios retrospectivos de cohortes caso control que incluyeron a 663 y 28.566 mujeres respectivamente donde investigaron la asociación entre un nivel de PAPP-A inferior de un límite específico de corte (10mo percentil y 5to percentil, respectivamente) y el desarrollo de preeclampsia (Saruhan, 2012; Van Ravenswaaij, 2011). Estos estudios, no encontraron asociación entre la preeclampsia y el valor predictivo de un bajo nivel de la Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A PAPP-A. También, en concordancia con estos resultados, el grupo de Pilalis (2007), había demostrado que la determinación de la Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A sola, no es un método eficaz de detección de PE porque sólo 8-23% de los casos afectados tienen niveles por debajo del percentil 5, que es de 0,4 MoM.

En nuestro estudio los niveles séricos de PAPP-A, se asocian a un nivel mayor en el segundo trimestre entre las mujeres que desarrollaron preeclampsia ($p=0,038$) comparado con el grupo control. Mientras que, los niveles aumentados de este marcador en el segundo trimestre se asocian significativamente al grupo de preeclampsia leve comparado con el grupo control ($p<0,05$).

Nuestros resultados de PAPP-A, son contrarios a los de Bersinger y col. (2003). Estos autores demostraron que los niveles séricos de la PAPP-A fueron significativamente más bajos entre las mujeres que desarrollaron preeclampsia en el primer trimestre del embarazo pero, los niveles fueron altos 157,7 vs 76,85 mUI/mL ($p=0,005$) en el grupo de mujeres con PE establecida con indistinguibles niveles en el segundo trimestre para las mujeres que más tarde manifestaron la enfermedad.

También nuestros hallazgos son opuestos con los reportados por otros autores que encontraron que PAPP-A fue significativamente menor, en el primer trimestre, en las mujeres que desarrollaron PE en comparación con aquellas que no lo hicieron Park y col. (2014), Myatt y col. (2012), Poon (2010) y Spencer (2008b).

Saxena y col. (2013), que investigaron PAPP-A entre las 8-10, 17-19 y 23-25 semanas respectivamente, encontraron disminución en las mujeres que desarrollaron PE temprana. De la misma manera Moslemi Zadeh y col. (2012) encontraron niveles medios de suero de PAPP-A en el primer trimestre significativamente menores en las mujeres con preeclampsia temprana (antes de la semana 34) en comparación con preeclampsia tardía (después de la semana 34) ($p<0,005$ y $P<0,04$, respectivamente.). Pero esa diferencia no fue significativa en el segundo trimestre. Ya Odibo y col. (2011a) habían demostrado que los MoMs de PAPP-A, con determinaciones en el primer trimestre, eran menores en los grupos con preeclampsia temprana en comparación con el grupo control pero, sólo estadísticamente significativa cuando se combinaron todos los casos de preeclampsia. Hallazgos similares habían encontrado Akolekar y col. (2008).

Poon y col. (2009a), también encontraron en el grupo de PE temprana y tardía niveles séricos significativamente menores en comparación con el grupo control y el análisis de regresión demostró que los MoM de PAPP-A aumentaron con la edad gestacional al parto.

En nuestro estudio, PAPP-A mostró en el segundo trimestre (17-20 semanas) 50% de sensibilidad, 5% de especificidad, VPP 24% y VPN 14%. En un reciente estudio

prospectivo analizando diferentes factores predictivos de preeclampsia en población de bajo riesgo el valor de PAPP-A, en el primer trimestre, tuvo una tasa de detección del 54% de preeclampsia. (Akolekar y col. 2013)

Varios autores han determinado la expresión de PAPP-A en el tercer trimestre. Algunos encuentran niveles de PAPP-A significativamente superiores en el tercer trimestre en preeclampsia y grupos HELLP en comparación con el grupo control sin diferencia significativa entre los grupos HELLP y preeclampsia leve o severa (Atis y col. 2012). Los resultados de Artunc-Ulkumen y col. (2015) coinciden con los de Atis y col. (2012) en el tercer trimestre: niveles aumentados en el grupo de PE vs el grupo control con niveles elevados de PAPP-A en el grupo de PE severa. Sin embargo, esa elevación no fue estadísticamente significativa ($p=0,707$). En el mismo trimestre gestacional, otros investigadores demuestran valores disminuidos de PAPP-A (Ong, 2000; Smith, 2002; Dugoff, 2004; Spencer, 2005b).

Capítulo 8.
CONCLUSIÓN



Capítulo 8. CONCLUSIÓN

Nuestro estudio confirma el papel potencial de los siguientes marcadores como predictores de preeclampsia:

1. El valor medio en suero materno de la Proteína Placentaria 13 disminuyó en el primer trimestre (10-12 semanas de gestación) en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo control (**p=0.02**), con 50% de sensibilidad, 94% de especificidad, VPP 89% y VPN 65%.

Este marcador, alcanzó diferencia estadísticamente significativa en el grupo que desarrolló preeclampsia leve en el mismo trimestre (**p=0.014**).

2. El valor medio en suero materno de inhibina-A disminuyó en el segundo trimestre (17-20 semanas de gestación) en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo control (**p=0.04**), con 31% de sensibilidad, 60% de especificidad, VPP 45% y VPN 54%.

Este marcador, alcanzó diferencia estadísticamente significativa en el grupo que desarrolló preeclampsia leve (**p=0.03**) en el mismo trimestre.

3. El valor medio en suero materno de Proteína Placentaria Asociada al Embarazo A aumentó en el segundo trimestre (17-20 semanas de gestación) en las mujeres que desarrollaron preeclampsia en comparación con el grupo control (**p=0.0308**) con 50% de sensibilidad, 5% de especificidad, VPP 24% y VPN 14%.

Este marcador alcanzó diferencia estadísticamente significativa en el grupo que desarrolló preeclampsia leve (**p<0,05**) en el mismo trimestre.

4. La determinación de Activina A no alcanzó diferencia estadísticamente significativa para la detección de preeclampsia.

5. Los valores de tensión arterial media superiores o iguales a la media de 80,39 mmHg durante el primer trimestre (10-12 semanas) de embarazo mostró que predice

el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo, por lo que debe considerarse como un marcador útil para esta patología.

6. Los valores de índice de masa corporal superiores o iguales a la media de 28,31 durante el segundo trimestre (17-20 semanas) de embarazo mostró que predice el desarrollo de preeclampsia durante el embarazo, por lo que debe considerarse como un marcador útil para esta patología.

Los resultados presentados en la presente investigación son los primeros que existen en nuestra región. Dado que la preeclampsia sigue siendo un problema con gran impacto en salud perinatal y causa directa de muerte materna, consideramos que al ampliar el número de pacientes estudiadas se podría arribar a conclusiones representativas sobre la utilidad del dosaje de estos marcadores moleculares, sobre todo en el primer trimestre de la gestación, adelantándonos al diagnóstico clínico de la enfermedad.

Los datos aportados por este estudio **marcan un hito en el estudio de preeclampsia en nuestro medio.**

Capítulo 9.
BIBLIOGRAFIA



Capítulo 9. BIBLIOGRAFÍA

- Afifi Y, Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des.* 2003;9:1745-53.
- Ahmad S, Ahmed A. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res.* 2004;95: 884-91.
- Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:732-39.
- Akolekar R, Casagrandi D, Livanos P, Tetteh A, Nicolaides KH. Maternal plasma pentraxin 3 (PTX3) at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009a:934-38.
- Akolekar R. Maternal plasma inhibin A at 11–13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy, *Prenat Diagn.* 2009b;29:753-60.
- Akolekar R, Etcheagaray A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin A at 11 to 13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009c;25: 320-27.
- 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* 2009d;29:1103-08.
- Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:66-74.
- Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
- Altman D, Carroli G, L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, Smith D. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;359: 1877–90.
- Aquilina J, Harrington K. Pregnancy hypertension and uterine Doppler ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynaecol.* 1996;8:435-40.
- Aquilina J, Barnett A, Thompson O, Harrington K. Second-trimester maternal serum inhibin A concentration as an early marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:131-36.

- Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of preeclampsia by combining second trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:477-84.
- Arngrimsson, R, Bjornsson S, Geirsson R, Bjornsson H, Walker J, Snaedal G. Genetic and familial predisposition to eclampsia and pre-eclampsia in a defined population. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990;97:762-69.
- Asvold et al, Angiogenic Factors in Maternal Circulation and the Risk of Severe Fetal Growth Restriction, *Am J Epidemiol.* 2011;173:630-39.
- Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;3:CD001059.
- Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidante defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:60-6.
- Atis A, Aydin Y, Basol E, Kaleli S, Turgay F, Goker N. PAPP-A levels of late pregnancy in preeclampsia and HELLP Syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:45-9.
- Audibert F, Boucoiran I, An N. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:383-88.
- Bahado-Singh R, Jodicke C. Uterine Artery Doppler in First Trimester Screening. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2010; 53:879-87.
- Bakker R, Steegers E, Mackenbach J, Hofman A, Jaddoe V. Maternal smoking and blood pressure in different trimesters of pregnancy: The Generation R Study. *J Hipertens.* 2010;28:2210-18.
- Banzola I, Farina A, Concu M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Strada I, Arcilli D, Simonazzi G, Caramelli E, Rizzo N. Performance of a panel of maternal serum markers in predicting preeclampsia a 11-15 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 2007;27:1005-10.
- Barbara NP, Wrana JL, Letarte M. Endoglin is an accessory protein that interacts with the signaling receptor complex of multiple members of the transforming growth factor-beta superfamily. *J Biol Chem* 1999;274:584-94.
- Barra S, Cachulo M, Providencia R, Leitao-Marques A. Hypertension in Pregnancy: The current state of the art. *Rev Port Cardiol* 2012;31:425-32.
- Bell M. A historical overview of preeclampsia-eclampsia. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2010;39:510-18.

- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Preeclampsia and Risk of Cardiovascular Disease and Cancer in later life: Systematic Review and Meta-analysis. *BMJ*. 2007;335:974-86.
- Benyo D, Miles T, Conrad K. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. *J Clin Endoc Metab* 1997;82:1582-8.
- Bersinger N, Smáráson A, Muttukrishna S, Groome N, Redman C. Women with preeclampsia have increased serum levels of pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A), inhibin A, activin A and soluble E-selectin. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22:45-55.
- Bishop PW, Malam JE, Morris JA: Accelerated expression of Ca Antigen by placental villous trophoblast in preeclampsia. *Placenta* 1990; 11:487.
- Blackburn CA, Keelan JA, Taylor RS, North RA. Maternal serum activin A is not elevated before preeclampsia in women who are at high risk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 188:807-811.
- Bodnar L. The risk of preeclampsia rises with increasing prepregnancy body mass index. *Ann Epidemiol*. 2005;15:475-82.
- Bohn N.G., Krause W., Winckler W: Purification and characterization of two new soluble placental tissue proteins (PP 13 and PP 17) *Oncodev Biol Med* 1983;4:343-50.
- Borzychowski A, Sargent I, Redman C. Inflammation and pre-eclampsia. *Sem Fetal Neonatal Med* 2006;11:309-16.
- Bouchlariotou S, Liakopoulos V, Dovas S, Giannopoulou M, Kiropoulos T, Zarogiannis S, Gatselos G, Zachopoulos T, Kyriakou D, Kallitsaris A, Messinis I, Stefanidis I. Nocturnal hypertension is associated with an exacerbation of the endothelial damage in preeclampsia. *Am J Nephrol*. 2008;28:424-30.
- Boyd PA, Scott A: Quantitative structural studies on human placentas associated with preeclampsia, essential hypertension and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1985; 92:714-21.
- Bowers RW, Cooper KM. Longitudinal analysis of serum sFlt-1 concentrations in normal pregnancy and preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest*. 2004;11:187A.
- Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28:138-55.
- Brosens IA, Renaer M. *Br J Obstet Gynaecol*. On the pathogenesis of placental infarcts in pre-eclampsia. 1972;79:794-9.

- Brown CEL, Cunningham FG, Pritchard JA. Convulsions in hypertensive, proteinuria, primiparas more than 24 hours after delivery: Eclampsia or some other cause? *J Reprod Med* 1987;32: 499-405.
- Brown MA, Gallery EDM, Ross HR, Esber RP. Sodium excretion in normal and hypertensive pregnancy: A prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;297-301.
- Brown, NJ. Therapeutic potential of plasminogen activator inhibitor-1 inhibitors. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2010;4:315-24.
- Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Guigere Y. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction with Aspirin started in early pregnancy: a Meta-Analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:402-14.
- Burcu Artunc-Ulkumen B, Guvenc Y, Goker A, Gozukara C. Maternal Serum S100-B, PAPP-A and IL-6 levels in severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:97-102.
- Burger O, Pick E, Zwickel J. Placental protein 13 (PP-13): Effects on cultured trophoblasts, and its detection in human body fluids in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2004; 25:608-22.
- Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11:342-52.
- Butte N. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 2000;7:1256-61.
- Cadden KA, Walsh SW. Neutrophils, but not lymphocytes or monocytes, infiltrate maternal systemic vasculature in women with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2008;27:396.
- Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. *J Clin Invest.* 1999;103:1641.
- Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta.* 2000;21:25-30.
- Canini S, Prefumo F, Pastorino D, Crocetti L, Afflitto C, Venturini P, De Biasio P. Association between birth weight and first-trimester free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein Fertil Steril. 2008;89:174-78.
- Carr D. A Sister's Risk: Family history as a predictor of Preeclampsia. *Am J Obst Gynecol.* 2005;193(3 Suppl):965-72.

- Carty D, Delles C, Dominiczak A. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med.* 2008;18:186-94.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190:1547-50.
- Chafetz I, Kuhnreich I, Sammar M. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197: 35-7.
- Chamy V, Madrid E, Aránguiz N, Guerra V, Cárcamo K, Rejas A. Perfil clínico de embarazadas con preeclampsia y embarazos no complicados. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2004;69(5):361-7.
- Chappell S, Morgan L, Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia, *Clinical Science.* 2006;110:443–58.
- Chesley LE. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Hellman LM, Pritchard JA, eds. *Williams Obstetrics.* Traduc 14a Salvat Edit; 2006.
- Chesley's. *Hypertensive Disorders in Pregnancy.* 3rd ed. USA: Elsevier Inc., 2009.
- Cnossen JS, Morris RK, Ter RG, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable metaanalysis. *CMAJ.* 2008;178:701-11.
- Cockell AP, Learmont JG, Smarason AK, Redman CW, Sargent IL, Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:235-40.
- Conde-Agudelo A, Althabe F, Belizan JM et al. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1026-35.
- Conde-Agudelo A, Belizan JM, Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean Women. *BJOG.*2000;107:75-83.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1367-91.
- Cotton DB, Lee W, Mitha JC, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy induced hypertension. *Am. J Obstet Gynecol.* 1998;158:523-25.
- Cowans N, Spencer K. First-trimester ADAM12 and PAPP-A as markers for intrauterine fetal growth restriction through their roles in the insulin-like growth factor system. *Prenat Diagn.* 2007;27:264-71.

- Cuckle H, Sehmi I, Jones R. Maternal serum inhibin A can predict pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:1101-1103.
- Cuckle H, Benn P. Multianalyte maternal serum screening for chromosomal defects. In: Milunsky A, Milunsky J. *Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment*. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 2010;771.
- Cuckle H. Screening for Preeclampsia: Lessons from Aneuploidy Screening. *Placenta* 2011; 32: S42-S48.
- Cunningham, Macdonald, Grant, Leveno; en: *Obstetricia de Williams; Editorial Médica Panamericana; 20a edición, Buenos Aires- Argentina; 1998 pp 115.*
- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Aut. JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetricia. 21a Edición. Editorial Médica Panamericana; 2003.*
- D'Anna R, Baviera G, Corrado F. Is mid-trimester maternal serum inhibin-A a marker of preeclampsia or intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:540-43.
- D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, Kretser DM, Wallace EM, Petraglia F. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *Journal of Endocrinology* 2000;165:157-162.
- Davidge ST, Signorella AP, Hubel CA, Lykins DL, Roberts JM. Distinct factors in plasma of preeclamptic women increase endothelial nitric oxide or prostacyclin. *Hypertension* 1996;28:758-64.
- Davidge S. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:6573.
- Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 2003;110:46-52.
- Dechend R, Viedt C, Muller DN, Ugele B. AT1 receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients stimulates NADPH oxidase. *Circulation* 2003;107:1632-39.
- De Vivo A, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, D'anna R. Endoglin, PlGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87:837-42.
- Díaz de León PMA, Briones GJC, Moreno SAA, Briones VCG. La importancia de la medicina crítica en obstetricia. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int.* 2006:142-46.

- Diesch CH, Holzgreve W, Hahn S, Zhong XY: Comparison of activin A and cell-free fetal DNA levels in maternal plasma from patients at high risk for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2006;26:1267-70.
- Donoso E. Mortalidad maternal en Chile, 2000-2004. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:246-51.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565.
- Duley L, Henderson-Smart D, Meher S. Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. *Cochrane Database Sys Rev* 2007;2:CD004659.
- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol*. 2009;33:130-37.
- Dugoff L, Hobbins J, Malone F, Porter T, Luthy D, Comstock C. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446-51.
- Duley 2006. Duley L, Meher S, Ábalos E. Management of preeclampsia. Clinical review. *BMJ* 2006;332:463-68.
- El-Gharib MN, Morad M. Maternal serum inhibin-A for predicting preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24:595-9.
- England LJ, Levine RJ, Qian C, Morris CD, Sibai BM, Catalano PM, Curet LB, Klebanoff MD. Smoking before pregnancy and risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.2002;186:1035-40.
- Esplin S. Paternal and Maternal components of the predisposition to Preeclampsia. *NEJM*. 2001a;344(12);870.
- Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N Engl J Med*. 2001b;344:867-72.
- Farag K, Hassan I, Ledger W. Prediction of preeclampsia: can it be achieved? *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:464-82.
- Federación Latinoamericana de Sociedades de Obstetricia y Ginecología. Manual de referencia módulo de capacitación en preeclampsia-eclampsia. Primera edición; Diciembre 2012.
- Fisher KA, Luger A, Spargo BH, et al. Hypertension in pregnancy: clinical-pathological correlation and remote prognosis. *Medicine (Baltimore)*. 1981;60:267-76.

- Florio P, Ciarmela S, Luisi MA, Lambert-Messerlian G, Severi FM, Petraglia F. Pre-eclampsia with fetal growth restriction: placental and serum Activin A and Inhibin A levels. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:365-72.
- Florio P, Reis F, Pezzani I, Luisi S, Severi F, Petraglia F. 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;21:165-69.
- Foidart J. Redistribution of the myometrial circulation in the uterus of women with preeclampsia or intrauterine growth retardation. Workshop1- Ninth Meeting of the International Federation of Placenta Associations, Mainz-Gissen, Germany; 2003.
- Formigli L, Papucci L, Tani A, Schiavone N, Tempestini A, Orlandini GE, Capaccioli S, Orlandini SZ. Aponecrosis: morphological and biochemical exploration of a syncretic process of cell death sharing apoptosis and necrosis. *J Cell Physiol* 2000;182:41-9.
- Fundación Contemporánea. Las verdaderas causas de la mortalidad materna en argentina. Serie Políticas Públicas Informe N° 2; 2012.
- Galán R. Intrauterine Growth Restriction. *Seminars in Perinatology.* 2008;32:139-230.
- Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, et al. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free beta-hCG. *Prenat Diagn.* 2010;30:1138-42.
- Goodwin A, Mercer B. Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(3 Suppl):973-78.
- Gonen R, Shahar R, Grimpel YI, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, Gibor Y. Placental protein 13 as an early marker for pre-eclampsia: a prospective longitudinal study. *BJOG* 2008;115:1465-72.
- Gómez E. Trastornos hipertensivos en el embarazo. *Rev Cub Ginec Obst.* 2000;26:99-114.
- González A, Ulloa Galván G, Alpuche G, Romero Arauz J. Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis. *Ginecol Obstet Mex.* 2000;68:357-62.
- González RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:4883-88.
- González G, Suárez J, Marengo M, Pajuelo A, Murillo H. Patología y Morbimortalidad en Unidad de Preanimación Obstetricia. *Revista Española de Anestesiología y Preanimación.* 2005;52:71-4.

- Gougos A, Letarte M (1990) Primary structure of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of human endothelial cells. *J Biol Chem* 265:8361-64.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9:147-160.
- Greer I, Lyall F, Perera T, Boswell F. Increased concentrations of cytokines interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in plasma of women with preeclampsia, a mechanism for endothelial dysfunction? *Obstet Gynecol* 1994;84:937-40.
- Grobman WA, Wang EY. Serum levels of activin A and inhibin A and the subsequent development of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;96:390-94.
- Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión en el Embarazo. UNICEF. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. Segunda Edición; 2010.
- Guía de trastornos hipertensivos del embarazo. Bogotá, Colombia. Ministerio de Salud; 2013.
- Gupta S, Agarwal A, Sharma R. The role of placental oxidative stress and lipid peroxidation in preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2005a;60:807-816.
- Gupta AK, Rusterholz C, Huppertz B, Malek A, Schneider H, Holzgreve W, Hahn S. A comparative study of the effect of three different syncytiotrophoblast micro-particles preparations on endothelial cells. *Placenta* 2005b;26:59-66.
- Gustaaf A. Factores de riesgo de Preeclampsia. University of Adelaide, South Australia. 1999.
- Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*. 2012 May;58:837-45.
- Harrington K, Goldfrad C, Carpenter RG, Campbell S. Transvaginal uterine and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997;9:94-100.
- He Y, Smith SK, Day KA. Alternative splicing of vascular endothelial growth factor (CEGF)-R1 (FLT-1) pre m-RNA is important for the regulation of VEGF activity. *Mol Endocrinol*. 1999;13:537-45.
- Hiby S, Walker J, O'Shaughnessy K, Redman C, Carrington M, Trowsdale J, Moffett A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med*. 2004;200:957-65.

- Hoegh AM, Tannetta D, Sargent I, Borup R, Nielsen FC, Redman C, Sorensen S. Effect of syncytiotrophoblast microvillous membrane treatment on gene expression in human umbilical vein endothelial cells. *BJOG*. 2006;113:1270-79.
- Holthe MR, Staff AC, Berge LN, Lyberg T. Leukocyte adhesion molecules and reactive oxygen species in preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;103:913-22.
- Hou HL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatidiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med*. 2008;53:629-33.
- Hubel (1999) Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*; 222:222-35.
- Hughes G, Bischof P, Wilson G, Smith R, Klopper A. Tests of fetal wellbeing in the third trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980a;87:650-656.
- Hughes G, Bischof P, Wilson G, Klopper A. Assay of a placental protein to determine fetal risk. *Br Med J*. 1980b;280:671-673.
- Huppertz B, Kingdom JC. Apoptosis in the trophoblast role of apoptosis in placental morphogenesis. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:353-62.
- Huppertz B, Herrler A. Regulation of proliferation and apoptosis during development of the preimplantation embryo and the placenta. *Birth Def Res (part C)* 2005;75:249-61.
- Huppertz B, Kadyrov M, Kingdom JC. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:29-39.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008;51:970-75.
- Hutcheon J, Lisonkova S, Joseph K. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol* 2011;25:391-403.
- Irani, R.A.; Zhang, Y.J.; Zhou, C.C.; Blackwell, S.C.; Hicks, M.J.; Ramin, S.M.; Kellems, R.E.; Xia, Y. Autoantibody-Mediated Angiotensin Receptor Activation Contributes to Preeclampsia through Tumor Necrosis Factor-alpha Signaling. *Hypertension*. 2010;55:1246-53.
- Irving JA, Lala PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration regulation by TGF-beta, IGF-II and IGFBP-1. *Exp Cell Res*. 1995;217:419-27.
- Irwin JC, Suen LF, Martina NA, Mark SP, Giudice LC. Role of the IGF system in trophoblast invasion and preeclampsia. *Hum Reprod* 1999;14:S90-S96.
- James J, Whitley G, Cartwright J. Preeclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010;221:363-78.

- Jauniaux E, Hempstock J, Greenwold N, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress in relation to temporal and regional differences in maternal placental blood flow in normal and abnormal early pregnancy. *Am J Pathol*. 2003;162:115-25.
- Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy---its relevance for pre-eclampsia. *Placenta*. 1999;20:531-39.
- Katz VL, Thorp JM Jr, Rozas L, Bowes WA Jr. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1142-45.
- Khalil A, Kaufmann R, Wortsman J, Huffman D. Inhibin in normal and abnormal pregnancy: maternal serum concentration and partial characterization. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1019-25.
- Khalil A, Cowans NJ, Spencer K, Goichman S, Meiri H, Harrington K. First trimester maternal serum placental protein 13 for the prediction of pre-eclampsia in women with a priori high risk. *Prenat Diagn* 2009;29:781-9.
- Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10705-09.
- Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239-57.
- Khan F, Belch JJ, McLeod M, Mires G. Changes in endothelial function precede the clinical disease in women in whom preeclampsia develops. *Hypertension* 2005;46:1123-28.
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;93:1049-59.
- 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;35:531-38.
- Kim S, Ryu H, Yang J. Maternal serum and amniotic fluid inhibin A levels in women who subsequently develop severe preeclampsia. *J Korean Med Sci*. 2006; 21: 452-56.
- Kitzmilller JL, Lang JE, Yelonosky PF, Lucas WE. Hematologic assays in preeclampsia. *Am J Ostet Gynecol* 1994;118:362-66.
- Knight M, Redman CW, Linton EA, Sargent IL. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(6):632-40.
- Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl Med*. 1996;569-76.

- Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1452-58.
- 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;35:531-538.
- Kruithof EK, Baker MS, Bunn C. (1995) Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*; 86:4007-24.
- Kuc S, Wortelboer E, Rijn B, Franx A, Visser G, Schielen P. Evaluation of 7 Serum Biomarkers and Uterine Artery Doppler Ultrasound for First-Trimester Prediction of Preeclampsia: A Systematic Review. *Obstetrical & Gynecological Survey.* 2011; 66 (4):225-39.
- Kusanovic JP, Romero R, Chaiworapongsa T. A prospective cohort study of the value of maternal plasma concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in early pregnancy and midtrimester in the identification of patients destined to develop preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22:1021-38.
- Lam C, Lim K, Karumanchi S. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 2005;46:1077-85.
- Lastres P, Martin-Perez J, Langa C, Bernabeu C (1994) Phosphorylation of the human transforming-growth-factor-beta-binding protein endoglin. *Biochem J* 301: 765-68.
- Laursen L, Overgaard M, S e R, Boldt H, Sottrup-Jensen L, Giudice L, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: Implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett.* 2001;504:36-40.
- Leduc L, Wheeler JM, Krshan B, Mitchell P, Cotton DB. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1992;79:14-17.
- Lee VM, Quinn PA, Jennings SC, Ng LL. Neutrophil activation and reactive oxygen species production in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2003;21:395-402.
- Leeman L, Fontaine P. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am Fam Physician* 2008;78:93-100.
- Levine R, Maynard S, Qian C, Lim KH, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Eng J Med.* 2004a;350:672-83.

- Levine R, Qian C, Leshane E, Yu K, England L, Schisterman E, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2004b;190:707-713.
- Levine R, Karumanchi A. Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:372-86.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors in Preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
- Levy R, Smith SD, Chandler K, Sadovsky Y, Nelson DM. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000;278:C982-C988.
- Lewis, G. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2003–2005. In *The Seventh Report of the confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom* (ed.) London. 2007.
- Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, Kapoun AM, Shao Q, Ker I, Lam A, O'Young G, Sannajust F, Stathis P, Schreiner G, Karumanchi SA, Protter AA, Pollitt NS. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension* 2007;50:686-92.
- Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Human pregnancy-associated plasma proteins during postpartum period. *Am J Obstet Gynecol.* 1976;124(4):382-87.
- Liston WA, Kilpatrick DC. Is genetic susceptibility to preeclampsia conferred by homozygosity for the same single recessive gene in mother and fetus? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991;98:1079-86.
- Lo Y, Leung T, Tein M, Sargent I, Zhang J, Lau T. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *Clin Chem.* 1999;45:184-8.
- Lo J, Mission J, Caughey A. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013;25:124-32.
- Loechel F, Fox J, Murphy G, Albrechtsen R, Wewer U. ADAM 12-S cleaves IGFBP-3 and IGFBP-5 and is inhibited by TIMP-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;278:511-15.
- López-Jaramillo P, Casas J, Serrano N. Preeclampsia: From Epidemiological Observations to Molecular Mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2001;34:1227-35.

- Luisi S, Florio P, Reis F, Petraglia F. Inhibins in female and male reproductive physiology: Role in gametogenesis, conception, implantation and early pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2005;11:123-35.
- Lunetta P, Penttila A. Immunohistochemical identification of syncytiotrophoblastic cells and megakaryocytes in pulmonary vessels in a fatal case of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* 1996;108:210-4.
- Lyll F, Greer IA, Boswell F, Young A, Macara LM, Jeffers MD. Expression of cell adhesion molecules in placentae from pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. *Placenta* 1995;16:579-87.
- MacGillivray J. Some observations on the incidence of preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Emp.* 1958;536-39.
- Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol* 1995;146:3-15.
- Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol* 1989;130:950-57.
- Marín-Iranzo R. Hipertensión Arterial y embarazo. *Hipertensión*. 2006;23:222-31.
- Martell Claros N. Hipertensión y embarazo. *Hipertens riesgo vasc.* 2011;28:167-168.
- Masse J, Forest JC, Moutquin JM, prospective estudy of several potential biologic markers for early prediction of the development of preeclampsia. *AmJ. Obstet, Gynecol*, 1993;169:501-08.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111: 649-58
- Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annu Rev Med* 2008;59:61-78.
- Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, Ter RG, Duley L. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2008;12:1-270.
- Meher S, Duley L, Prevention of Pre-eclampsia Cochrane Review Authors. Interventions for preventing pre-eclampsia and its consequences: generic protocol (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005;2:CD005301.
- Meiri H., Chefetz I. et al "First trimester PP 13 as a marker for prediction of pre eclampsia" *Clinical Laboratory International*. 2006;25.

- Merviela P, Carbillon L, Challierb JC, Rabreaud M, Beaufilse M, Uzan S. Pathophysiology of preeclampsia: links with implantation disorders. Review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;115:134–47.
- Mezquita. Fisiología del embarazo. En *Fisiología Médica Del razonamiento fisiológico al razonamiento clínico.* Editorial Panamericana. 2011:420-23.
- Miller KW, Keith JC. Erythrocyte morphologic features and serum chemistry studies in ovine pregnancy-induced hypertension treated with tromboxane synthetase inhibitors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:1241-44.
- Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1184-90.
- Morris JM, Gopaul NK, Endresen MJ, Knight M, et al. Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:1195-99.
- Moslemi-Zadeh N, Naghshvar F, Peyvandi S, Gheshlaghi P, Ehetshami S. PP13 and PAPP-A in the first and second trimesters: Predictive factors for preeclampsia? *ISRN Obstet Gynecol* 2012;2012:263871.
- Muttukrishna S, Knight PG, Groome NP, Redman CW, Ledger WL: Activin A and inhibin A as possible endocrine markers for pre-eclampsia. *Lancet* 1997; 349:1285-88.
- Muttukrishna S, North R, Morris J, Schellenberg J, Taylor R, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000;15:1640-45.
- Muttukrishna S, Hyett J, Paine M, et al. Uterine vein and maternal urinary levels of activin A and inhibin A in pre-eclampsia patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:469–73.
- Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW, Thorp JM Jr, Mercer BM, Peaceman AM, Ramin SM et al., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012;119:1234-1442.
- Myers JE, Baker PN. Hypertensive diseases and eclampsia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:119-25.
- Nadar SK, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GY. Thrombomodulin, von Willebrand factor and E-selectin as plasma markers of endothelial damage/dysfunction and activation in pregnancy induced hipertensión. *Thromb Res.* 2004;113:123-28.

- Naicker T, Khedum SM, Moodly J, Pijnenborg R. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(8):722-29.
- Nakashima A, Shiozaki A, Myojo S. Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion, *American Journal of Pathology* 2008;173(3),653–64.
- Nicolaides K, Bindra R, Turan O, Chefetz I, Sammar M, Meiri Tal HJ and Cuckle HS. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27:13-17.
- Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, Nelson DM. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta* 2011a; 32:598-602.
- Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, et al. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta* 2011b; 32:333-8.
- Odibo A, Zhong Y, Longtine N, Tuuli M, Odibo L, Cahill A, Macones G, Nelson D, First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction, *Placenta.* 2011c;32:333-38.
- Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling – in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7(5):359-71.
- Ong C, Liao A, Spencer K, Munim S, Nicolaides K. First trimester maternal serum free beta human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG* 2000;107:1265-70.
- Ong CY, Liao AW, Munim S, Spencer K, Nicolaides KH. First trimester maternal serum activin A in pre-eclampsia and fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15(3):176-80.
- Opitasari C, Andayasari L. Parity, education level and risk for (pre-) eclampsia in selected hospitals in Jakarta. *Health Science Journal of Indonesia.* 2014;5:35-39.
- Ostendorf T, Kunter U, Eitner F. VEGF mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest.* 1999;104:913-23.
- Ostendorf T, De Vriese A, Floege J. Renal side effects of anti-VEGF therapy in man: a new test system. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2778–80.

- Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. *Journal of Pregnancy* 2011;2011, Article ID 481095, 6 páginas. doi:10.1155/2011/481095.
- Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L. Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfide-bridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem*. 1993;268:12243-246.
- Pacheco J. Preeclampsia-eclampsia. *Revista de la sociedad peruana de ginecología y obstetricia*. 2001;47:26-30.
- Pacheco J. Preeclampsia/eclampsia: Reto para el ginecoobstetra. *Acta Med Per*. 2006;23:100-11.
- Pacora P. El origen de la preeclampsia y la eclampsia: la placentación. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2006;52:202-12.
- Palwattananupant K, Phupong V. Serum Inhibin A level in preeclampsia and normotensive pregnancy. *Hypertension Pregnancy*. 2008;27:337-43.
- Papageorghiou AT, Campbell S. First trimester screening for Preeclampsia. *Curr Open Obstet Gynecol* 2006;18:594-600.
- Parada HO, Hipertensión y embarazo: criterios actuales para la práctica perinatólogica. Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia. Ciclo 4 Módulo 2. Editorial Panamericana 2000;6:153-214.
- Park HJ, Kim SH, Jung YW, Shim SS, Kim JY, YK Cho, Farina A, Zanello M, Lee KJ, Cha DH. Screening models using multiple markers for early detection of late-onset preeclampsia in low-risk pregnancy. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2014;14:1-11.
- Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernández V, Muñoz H, Soto-Chacón E. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1486-91.
- Pratama D, Efendi JS, Anwar AD. Correlation of Inhibin A Serum Level with Preeclampsia. *Maj Obstet Ginekol Indones* 2011; 35-1: 36-9.
- Pérez E, Calles L, Perez T, Sancho J, Martínez C, Iglesia E. Análisis de la relación entre marcadores de cromosomopatía del primer trimestre (PAPP-A y B-HCG) y bajo peso al nacer. 31 Congreso Nacional de la SEGO Mayo 2011.
- Petraglia F, Vaughan J, Vale W: Inhibin and activin modulate the release of gonadotropin-releasing hormone, human chorionic gonadotropin, and progesterone from cultured human placental cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:5114-17.

- Petraglia F, Aguzzoli L, Gallinelli A, Florio P, Zonca M, Benedetto C, Woodruff K: Hypertension in pregnancy: Changes in activin A maternal serum concentration. *Placenta* 1995;16:447-454.
- Phupong V, Paiwattananupant K, Honsawek S. Inhibin A levels and severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:183-6.
- Pickering T, Hall J, Appel I, Falkner B, Graves J, Hill M, Jones D, Kurtz T, Sheps S, Roccella E. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Hypertension.* 2005; 45:142-61.
- Pijnenborg R, D'Hooghe T, Vercauteren L, Bamba C. Evaluation of trophoblast invasion in placental bed biopsies of the baboon, with immunohistochemical localisation of cytokeratin, fibronectin, and laminin. *J Med Primatol.* 1996;25:275.
- Pilalis A, Souka A, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:135-40.
- Pizzorno J, Rivero M, Perna E. Predictores de riesgo clínicos de preclampsia-eclampsia. Libro de resúmenes 18° Congreso Argentino de Hipertensión Arterial 2011;47.
- Poon L, Chelemen T, Granvillano O, Pandeva I, Nicolaides K. First-trimester maternal serum a disintegrin and metalloprotease 12 (ADAM12) and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008;112:1082–90.
- Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009a;33:23–33.
- Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009b;34:142-48.
- Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009c;34:497-502.
- Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010a;35:662-70.
- Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13weeks. *Prenat Diagn.* 2010b;30:216-23.

- Poon LCY, Kametas NA, Chelemen T, et al. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010c:104-110.
- Poston L. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Pharmacol Rep* 2006;58 S69-74.
- Pritchard, JA, Cunningham FG, Pritchard SA. The Parkland Memorial Hospital protocol for treatment of eclampsia: Evaluation of 245 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;951-63.
- Raijmakers M, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. Rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004;44:374-80.
- Rana S, Karumanchi SA, Levine R. Sequential changes in antiangiogenic factors in early pregnancy and risk of developing preeclampsia. *Hypertension*. 2007; 50:137-42.
- Ranta JK, et al. Decreased PAPP-A is associated with preeclampsia, premature delivery and small for gestational age infants but not with placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol*. 2011;157:48-52.
- Ree PH, Hahn WB, Chang SW, Jung SH, Kang JH, Cha DH, Kang MS, Huh JY. Early detection of preeclampsia using Inhibin A and other second-trimester serum markers. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29:280-86.
- Reddy A, Suri S, Sargent IL, Redman CW, Muttukrishna S. Maternal circulating levels of inhibin A, Activin A, sFlt-1 and Endoglin at parturition in normal pregnancy and preeclampsia. *PLoS One*. 2009; 4:4453.
- Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991;12: 301-08.
- Redman C, Sacks G, Sargent I. Preeclampsia: An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:499-506.
- Redman C, Sargent I. Placental debris, oxidative stress and preeclampsia. *Placenta*. 2000;21:597-602.
- Redman CW, Sargent IL: Preeclampsia, the placenta and the maternal systems inflammatory response. A review. *Placenta*. 2003; 24 suppl. A:S21-27.
- Redman C, Sargent I. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592-94.
- Redman C, Sargent I. Placental stress and Preeclampsia: A revised view. *Placenta* 2009;23:S8-S42.
- Reith A, Booth NA, Moore NR, Cruickshank DJ, Bennett B. Plasminogen activator inhibitors (PAI-1 and PAI-2) in normal pregnancies, pre-eclampsia and hydatidiform mole. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100:370-74.

- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy (NHBPEPWG). *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:S1-S23.
- Rey E, Couturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(2):410-16.
- Roberts J, Hube C. Is oxidative stress the link in the two-stage model of preeclampsia? *Lancet* 1999;354:788-9.
- Roberts JM, Catov J. Preeclampsia more than 1 disease: or is it? *Hypertension* 2008;51:989-90.
- Roberts JM, Myatt L, Hauth JC, Clifton G. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:327-36.
- Robinson H, Fleming J. A critical evaluation of sonar crown rump length measurements. *BJOG* 1975;82:702-10.
- Roes E, Gaytant M, Thomas C, Raijmakers M, Zusterzeel P, Peters W, et al. First trimester inhibin-A concentrations and later development of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:117.
- Romero R, Kusanovic JP, Than NG, Erez O, Gotsch F, Espinoza J, Edwin S, Chefetz I, Gomez R, Nien JK, Sammar M, Pineles B, Hassan SS, Meiri H, Tal Y, Kuhnreich I, PappZ, Cuckle HS. First-trimester maternal serum PP13 in the risk assessment for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008a; 199:122.e1-122.e11.
- Romero R, Nien JK, Espinoza J, Todem D, Fu W, Chung H, Kusanovic JP, Gotsch F, Erez O, Mazxaki-Tovi S, Gomez R, Edwin S, Chaiworapongsa T, Levine RJ and Karumanchi AA longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and antiangiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate. *J Maternal-Fetal & Neonatal Med.*2008b: 9-23.
- Rodrigo R, Parra M, Bosco C, Fernández V, Barja P, Guajardo J, Messina R. Pathophysiological basis for the prophylaxis of preeclampsia through early supplementation with antioxidant vitamins. *Pharmacol Therap.* 2005;107:177-97.
- Rodríguez MG, Egaña GU, Márquez RA, Bachmann MM, Soto AA. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77(1):72-78.
- Rovere-Querini P, Antonacci S, Dell'Antonio G, Angeli A, Almirante G, Dal Cin E. Plasma and tissue expression of the long pentraxin 3 during normal pregnancy and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2006;108:148-55.

- Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, et al. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 197:28.e128.e6.
- Salazar J. A, Triana J. C, Prieta F. “Caracterización de los trastornos hipertensivos del embarazo”. Asociación Colombiana de Médicos generales. Guía de atención de las complicaciones hipertensivas asociadas al embarazo. *Rev. Colombiana de Ginecología y Obstetricia*. 2004;55:279-86.
- Saleh AA, Bottoms SF, Welch RA, Ali AM. Preeclampsia, delivery and the hemostatic system. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:331-34.
- Saleh AA, Bottoms SF, Farag AM, Dombrowski MP, Welch RA, Norman G, Mammen EF, Markers for endothelial injury, clotting and platelet activation in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 1992;105-10.
- Salomon L, Benattar C, Audibert F, Fernandez H, Duyme M, Tajeb J, Frydman R. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1517-22.
- Sánchez Sarabia E, Gómez J, Morales V. Preeclampsia severa, eclampsia, síndrome HELLP, comportamiento clínico. Servicio de ginecología y obstetricia. *Rev Fac Med UNAM*. 2005;48:145-50.
- Saruhan Z, Ozekinci M, Simsek M, Mendilcioglu I. Association of first trimester low PAPP-A with adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012; 39:225-8.
- Saxena AR, Seely EW, Rich-Edwards JW, Wilkins-Haug LE, Karumanchi SA, McElrath TF. First trimester PAPP-A levels correlate with sFlt-1 levels longitudinally in pregnant women with and without preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013;13:1-9
- Schneuer FJ, Nassar N, Khambalia AZ, Tasevski V, Ashton AW, Morris JM, Roberts CL. First trimester screening of maternal placental protein 13 for predicting preeclampsia and small for gestational age: in-house study and systematic review. *Placenta* 2012; 33:735–740.
- Sebire NJ, Roberts L, Noble P, Wallace E, Nicolaides KH. Raised maternal serum inhibin A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with Preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:795-97.
- Sela S, Itin A, Natanson-Yaron S, Greenfield C, Goldman- Wohl D. A novel human-specific soluble vascular endothelial growth factor receptor 1: cell-type-specific splicing and implications to vascular endothelial growth factor homeostasis and preeclampsia. *Circ Res*. 2008;102:1566-74.

- Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacós E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:203-10.
- Schwartz R, Feske S, Polak J, DeGirolami U, Iaia A, Beckner K, Bravo S, Klufas R, Chai R, Repke J. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology* 2000;217:371-76.
- Sheehan HL. Pathological lesions in the hypertensive toxemias of pregnancy. En Hammod J, Brown FJ, Wolstenholme GEW (eds): *Toxaemias of pregnancy, Human and Veterinary*, 1950.
- Shorf B, Shorf M, Gonen R. Eclampsia. Disease of systemic neurological manifestations. *Handbook of Clinical Neurology*. Advisory Board. Biomedical Press. Amsterdam 1980;39.
- Sibai BM. Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:451-61.
- Sibai BM, Ramadin MK, Chari RS. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets): subsequent pregnancy outcome and long term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;171:125-29.
- Sibai B, Ewell M, Levine R. Risk factors associated with pre-eclampsia in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1003-10.
- Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, VanDorsten P, Klebanoff M. Risk factor for preeclampsia abruption placentae an adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Engl J Med.*1998;339:667-71.
- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:938-42.
- Sibai BM. Hypertensive Disorders in Women. Chapter 2 Mild Gestational Hypertension and Preeclampsia. 2001;9-23.
- Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003;102:181-92.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005;365:785-99.
- Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S et al. Serum inhibin A and angiogenic factor levels in pregnancies with previous preeclampsia and/or chronic hypertension: are they useful markers for prediction of subsequent preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol.*2008;199:268-269.

- Silasi M, Cohen B, Karumanchi A, Rana S. Abnormal placentation, angiogenic factors, and the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2010;37:239-53.
- Silver HM, Lambert-Messerlian GM, Star JA, Hogan J, Canick JA: Comparison of maternal serum total activin A and inhibin A in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestationally hypertensive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1131-1137.
- Sjoberg J, Wahlstrom T, Grudzinskas JG, Sinosich MJ. Demonstration of pregnancy-associated plasma protein like material in the fallopian tube. *Fertil Steril*. 1986; 45:517-21.
- Skaerven R. The interval between pregnancies and the risk of Preeclampsia. *NEJM*. 2002; 346:36-38.
- Smith GC, Stenhouse E, Crossley J, Aitken D, Cameron A, Connor J. 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;87:1762-67.
- Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Ietta F, Zhang X, Zamudio S. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4299-308.
- Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial 2011-2013. Fascículo 4. Fascículo de Actualización; 2011.
- Spencer K, Yu C, Rembouskos G. First trimester sex hormone-binding globulin and subsequent development of preeclampsia or other adverse pregnancy outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2005a;24:303-11.
- Spencer K, Yu C, Cowans J, Otigbah C, Nicolaides K. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2005b;25:949-53.
- Spencer K, Cowans N, Chafetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007a;29:128-34.
- Spencer K, Cowans NJ, Chafetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007b;29:128-34.
- Spencer K, Cowans N, Stamatopoulou A. ADAM12s in maternal serum as a potential marker of pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2008a;28:212-16.
- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH: Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008b; 32: 622-26.

- Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2008c; 28:7-10.
- Staff A, Halvorsen B, Ranheim T, Henriksen T. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin F2a in the decidua basalis of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1211-5.2005;107:177-97.
- Stepan H, Faber R, Dornhofer N, Huppertz B. New insights into the biology of preeclampsia. *Biol Reprod* 2006;74:772-76.
- Straszewski S, Abrahams V, Mor G. The role of apoptosis in the regulation of trophoblast survival and differentiation during pregnancy. *Endocrine Rev* 2005;26:877-97.
- Svirski R, Meiri H, Herzog A, Kivity V, Cuckle HS, Maymon R. First trimester maternal serum placental protein 13 levels in singleton versus twin pregnancies with and without severe pre-eclampsia. *Prenat Medicine* 2013;41:561-6.
- Tayade C, Hilchie D, He H. Genetic deletion of placenta growth factor in mice alters uterine NK cells, *Journal of Immunology*, 2007;178:4267-75.
- Taylor RN, Casal DC, Jones LA, varma M. Selective effects of preeclamptic sera on human endotelial cell procoagulant protein expresion. *Am J Obstet Gynecol.*1991;165:1705-09.
- Taylor R, Grimwood J, Taylor R, McMaster M, Fisher S, North R. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 177-82.
- Teppa Garrán A, Terán J. Factores de riesgo asociados con la preeclampsia. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2001;61:49-56.
- Than NG, Romero R, Meiri H, Erez O, Xu Y, Tarquini F, Barna L, Szilagyi A, Ackerman R, Sammar M et al. PP13, maternal ABO blood groups and the risk assessment of pregnancy complications. *PLoS One* 2011;6:21564.
- Thiam M, Goumbala M, Gning S, Fall P, Cellier C, Perret JL. Maternal and fetal prognosis of hypertension and pregnancy in Africa (Senegal). *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003;32:35-8.
- Tjoa ML, Cindrova-Davies T, Spasic-Boskovic O, Bianchi DW, Burton GJ. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free feto-placental DNA. *Am J Pathol.* 2006;169:400-4.
- Toporsian M, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, Husain M, Letarte M. A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ Res* 2005;96:684-92.

- Vargas-Hernández VM, Acosta AG, Moreno E. La preeclampsia un problema de salud pública mundial. *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2012;77: 471-476.
- Vatten L, Skjaerven R. Is preeclampsia more than one disease? *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:298-302.
- Vázquez RJG. Fisiopatología y tratamiento del daño endotelial por toxemia del embarazo. *Rev Asoc Med Crit Ter int*, 1995;87-91.
- Vázquez RJG. Fundamentos en ginecología y obstetricia, 1a ed. México: Méndez Editores. 2004. Cap. 40. Preeclampsia-eclampsia. Asociación de Médicos Especialistas del Hospital de Ginecología y Obstetricia No 3 IMSS. AC, pp. 1.391-1.398.
- Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., Hanai, J., Mammoto, T., and Kim, Y. M. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Med.*2006;12:642-49.
- Villar J, Say L, Guñmezoglu M, Merialdi M, Lindheimer M, Betran A, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a world health problem for 2000 years. In: Critchley H, Maclean A, Poston L, Walker J, editors. *Pre-eclampsia*. London (UK): RCOG Bookshop. 2003;210–25.
- Vincenti V, Cassano C, Rocchi M, Pérsico G. Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21.3. *Circulation* 1996; 93(8):1493-95.
- Von Dadelzsen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355:87-92.
- Von Dadelzsen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*.2003;22:143–148.
- Wald N, Morris J, Ivison J, Wu T, George L. Screening in early pregnancy for preeclampsia using Down syndrome quadruple test markers. *Prenat Diagn* 2006;26:559-64.
- Walker, J.J. Severe pre-eclampsia and eclampsia. *Ballière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2000;57-71.
- Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2000;356:1260-65.
- Wang A, Rana S and Karumanchi SA. Preeclampsia: The Role of Angiogenic Factors in Its Pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147-58.
- Watson AL, Skepper JN, Jauniaux E, Burton GJ. Changes in concentration, localization and activity of catalase within the human placenta during early gestation. *Placenta* 1998;19:27-34.

- Wolf M, Sandler L, Munoz K. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2002; 87:1563-68.
- World Health Organization. Global Program to Conquer Preeclampsia/Eclampsia. 2002.
- World Health Organization. World Health Report: Make Every Mother, and Child Count. -World Health Organization. (Ed) Geneva- Switzerland. 2005.
- World Health Organization. Global Health Observatory (GHO) data in maternal and reproductive health. 2015.
- Wortelboer EJ, Koster MP, Cuckle HS, Stoutenbeek PH, Schielen PC, Visser GH. First-trimester placental protein 13 and placental growth factor: markers for identification of women destined to develop early-onset pre-eclampsia. *BJOG*. Oct; 2010 117:1384–89.
- Xia Y, Ramin S, Kellems R. Potential Roles of Angiotensin Receptor-Activating Autoantibody in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50:269-75.
- Yair D, Eshed-Englender T, Kupferminc MJ, Geva E, Frenkel J, Sherman D. Serum levels of Inhibin b, Unlike Inhibin A and Activin A, Are Not Altered in Women with Preeclampsia. *AJRI* 2001;45:180-87.
- Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome, *Prenatal Diagnosis* 2002;22(9):778-82.
- Young B, Levine R, Karumanchi A. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2010;5:173-92.
- Yu C, Smith G, Papageorghiou A, Cacho A, Nicolaides K. An Integrated Model for the Prediction of Pre-eclampsia using Maternal Factors and Uterine Artery Doppler Velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obst Gynecol*. 2005;193:965-72.
- Yu J, Shixia CZ, Wu Y, Duan T. Inhibin A, activin A, placental growth factor and uterine artery Doppler pulsatility index in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37:528-533.
- Zeeman G, Alexander J, McIntire D, Byrd W, Leveno K. Inhibin-A levels and severity of hypertensive disorders due to pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002;100:140-4.
- Zeeman G, Alexander J, McIntire D, Byrd W, Leveno K. Inhibin-A and superimposed preeclampsia in women with chronic hypertension. *Obstet Gynecol*. 2003;101:232-36.

- Zhong X, Holzgreve W, Hahn S. The levels of circulatory cell free fetal DNA in maternal plasma are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21:77-83.
- Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, Genbacev O, Dejana E, Wheelock M et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest*. 1997;99:2139-51.
- Zhou CC, Ahmad S, Mi T, Abbasi S, Xia L, Day MC, Ramin SM, Ahmed A, Kellems RE, Xia Y. Autoantibody from women with preeclampsia induces soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production via angiotensin type 1 receptor and calcineurin/nuclear factor of activated T-cells signaling. *Hypertension* 2008;51:1010-19.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risk of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:186-93.
- Zwahlen M, Gerber S, Bersinger NA. First trimester markers for preeclampsia: placental vs. non-placental protein serum levels. *Gynecol Obstet Invest*, 2007;63:15-21.

Capítulo 10.
ANEXOS



Capítulo 10. ANEXOS

Anexo 1. Aval del Comité de de Ética en Investigación del hospital “Luis Carlos Lagomaggiore” correspondiente al inicio el estudio en el año 2009 y a la finalización en el año 2015.



Acta de Reunión Ordinaria

En Mendoza a los 07 del mes de mayo de 2009 siendo las 10:00 horas, los abajo firmantes, miembros del Comité de Ética en Investigación del Hospital L. C. Lagomaggiore se reúnen en reunión ordinaria en Calle Timoteo Gordillo s/nº, Mendoza, con el objetivo de:

1. Toma de Conocimiento, Evaluación y Aprobación del **Proyecto de Investigación** "Marcadores séricos en preeclamsia". El mismo se llevará a cabo en las pacientes embarazadas del Servicio de Maternidad de este Hospital.

Investigadora Principal: Dra. Raquel Martín

Se adjunta para su evaluación:


- ✓ Consentimiento para participar en el Proyecto de Investigación "Marcadores séricos en preeclamsia" (para menores de 18 años o emancipados y mayores de 18 años.)


Decisión del Comité de Ética en Investigación: Trabajo APROBADO.

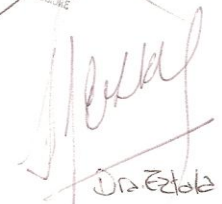

Dra. MARIANA MARÍA LLANOS
SECRETARIA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL LUIS C. LAGOMAGGIORE


Dr. MARIO CHRAPKOWSKI
Médico Cirujano
MAT. 40978


Prof. Dr. JOSÉ ALBERTO GARCÍA
VICEPRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL LUIS C. LAGOMAGGIORE


Prof. Dra. Susana Salomón
MAT. 5816
Médico


ELENA QUIROGA
LIC. EN ENFERMERIA
MAT. 862


Dra. Estela



Hospital Luis C. Lagomaggiore
Comité de Ética en Investigación



4 DE SETIEMBRE DE 2014

ESTIMADA INVESTIGADORA PRINCIPAL

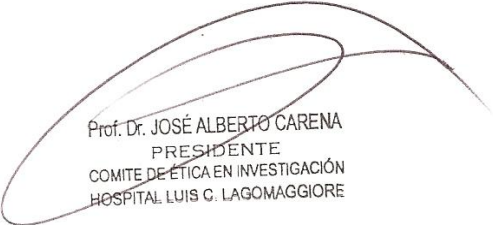
Dra. Raquel Martín

S _____ / _____ D

Por la presente tenemos el agrado de dirigirnos a Usted para informarle que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Luis C. Lagomaggiore, en reunión ordinaria realizada en Mendoza a los 4 días del mes de setiembre de 2014 siendo las 11:00 horas, procedió a:

Tomar conocimiento y analizar la solicitud de Renovación de aval para la continuación del estudio científico “Marcadores séricos en preeclamsia”, que se lleva a cabo en las pacientes embarazadas del Servicio de Maternidad de este Hospital” con nueva denominación aprobado el 27-SET-2013 por “tActivina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13, Proteína A Plasmática Asociada al embarazo, HSP27/HSPB1 y HSP90/HSPC como marcadores moleculares precoces de Preeclampsia: Un estudio longitudinal prospectivo”.

Decisión del CEI: Se otorga el aval, para la continuación del estudio científico y se le solicita que actualice el estado del protocolo en el REPRIS.



Prof. Dr. JOSÉ ALBERTO CARENA
PRESIDENTE
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
HOSPITAL LUIS C. LAGOMAGGIORE

Anexo II. Consentimiento informado para participar en el protocolo del estudio de investigación para mayores de 18 años y para menores de 18 años.

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13, Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo, HSP27/HSPB1 y HSP90/HSPC como marcadores moleculares precoces de Preeclampsia: un estudio longitudinal prospectivo”

Consentimiento informado para embarazadas mayores de 18 años

Nombre.....
Fecha de nacimiento.....
Documento tipo y N°.....
Domicilio.....
Teléfono.....
e-mail.....
N° de Historia Clínica.....
Código de identificación.....

- Este formulario ha sido diseñado para asegurar que su consentimiento esté basado en la información.
- Por favor lea y considere cada sección cuidadosamente.

Objetivo del estudio

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica (todos los órganos se comprometen). Es exclusiva del embarazo humano y tiene predisposición familiar.

Afecta al 3-8% de los embarazos y es una de las principales causas de mortalidad (muerte) y morbilidad (enfermedad) materno- fetal y neonatal. Es una enfermedad grave, cuyo origen y mecanismos responsables de su generación aún no se conocen con exactitud.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen en la etapa final del embarazo. Su origen probablemente se inicia en el momento en el que se produce el desarrollo de la placenta.

Se manifiesta a partir de las 20 semanas de gestación (5to mes del embarazo) con aumento de la presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg, pérdida de proteínas por orina, y/o retardo de crecimiento del bebé.

La enfermedad puede debutar con convulsiones antes del parto, durante el parto o en las primeras 48 horas posteriores al nacimiento del bebé.

También puede manifestarse con complicaciones maternas graves que son causa de muerte. Los órganos más afectados son el hígado, riñón, sistema cardio-vascular, respiratorio y nervioso y coagulación sanguínea con importantes hemorragias. Pueden darse complicaciones graves en el bebé que van del sufrimiento fetal a la muerte en el útero o en los primeros días de vida posteriores al nacimiento.

Está comprobado que muchas mujeres que presentaron esta enfermedad, años después pueden presentar aumento del azúcar en sangre “diabetes del adulto” y “aumento de la presión arterial”. Además se puede repetir en embarazos siguientes con mayor riesgo de enfermedad y muerte por enfermedad cardiovascular más adelante.

En la actualidad el único tratamiento eficaz es la terminación del embarazo que en el área de la prematuridad ocasiona graves riesgos al bebé nacido antes de tiempo porque sus órganos no están maduros para sobrevivir.

Estos recién nacidos necesitan cuidados de profesionales médicos y de enfermería especializada en centros hospitalarios con servicios de alta complejidad, tienen periodos largos de internación porque presentan graves complicaciones respiratorias y neurológicas que ponen en riesgo su vida o quedan como secuelas afectando el normal desarrollo motor, mental o el comportamiento del niño.

La comunidad científica médica mundial está muy preocupada por la falta de identificación de esta enfermedad en los primeros meses del embarazo cuando la madre presenta un embarazo clínicamente normal.

Sin embargo, en la actualidad la enfermedad se puede predecir en los primeros meses del embarazo a través del reconocimiento de proteínas en sangre denominadas “marcadores séricos” que indican que el proceso de la implantación del embrión en el útero no es correcto y que como consecuencia se desarrollará la enfermedad al final del embarazo.

Por ello el principal objetivo de esta investigación es la detección precoz de las pacientes embarazadas que tengan alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

Esta identificación permitirá optimizar su seguimiento a través del control perinatal y tratamiento para prevenir las complicaciones maternas y fetales.

Procedimiento

Si acepta participar en el estudio, se le extraerán tres muestras de sangre (una en cada trimestre del embarazo), se le solicitará una muestra de orina acto siguiente a la extracción de sangre, y en el momento del alumbramiento (expulsión de la placenta luego del nacimiento del bebé) se tomará una muestra del tejido placentario para detectar proteínas que están, o pueden estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad al final de la gestación.

Cada extracción de sangre y orina coincidirá con el pedido de análisis de control que se solicita a toda embarazada en cada trimestre.

No existe mayor riesgo con el procedimiento de la extracción sanguínea. De ocurrir un hematoma en el sitio de la extracción, el mismo, desaparece espontáneamente en un par de días.

Las muestras no serán analizadas inmediatamente. Se esperará a tener un número aceptable de muestras para un mejor aprovechamiento de los reactivos que pondrán en evidencia las proteínas que se buscan. El almacenamiento de las muestras hasta ser analizadas se denomina “banco de muestras”.

Consentimiento general

Confirmando que recibiré una copia firmada del presente formulario.

Entiendo que los investigadores conducirán este estudio en conformidad con los principios éticos y científicos de la declaración de Helsinki.

Los objetivos generales de este estudio me han sido explicados.

Entiendo que no habrá costos adicionales si decido participar, ni ningún beneficio económico.

He tenido la posibilidad de elegir participar o no en el estudio sin que se afecte la calidad de los cuidados para mí o mi bebé.

Entiendo que seré interrogada para completar cuestionarios y se me puede solicitar en un futuro que conteste preguntas similares. Estoy enterada de que puedo negarme a responder cualquier pregunta en particular.

Entiendo que la información obtenida durante el curso de esta investigación puede ser publicada en una forma que no permitirá identificar a los participantes.

Considero que la información obtenida acerca de mí durante el curso de este estudio forme parte de una base de datos (registro). Entiendo que la información personal que yo provea será confidencial y será sólo identificable por un código.

Consentimiento para investigación

El Dr..... me ha explicado y he comprendido las implicancias de la participación en este estudio de investigación.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Estoy satisfecha con la explicación y respuestas a mis preguntas. Los riesgos y beneficios me han sido explicados.

Sé que puedo ahora o en el futuro efectuar preguntas acerca del estudio o procedimientos seguidos en la investigación.

Se me ha asegurado que los registros relativos a mí o mi hijo serán cuidados y mantenidos confidencialmente.

Teléfono de contacto: 4134683 - 4254034 - 155158070

Firma y aclaración de la paciente

DNI

Firma y aclaración del testigo

DNI

Firma y sello del investigador

Fecha...../...../.....

CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

“Activina A, Inhibina A, Proteína Placentaria 13, Proteína A Plasmática Asociada al Embarazo, HSP27/HSPB1 y HSP90/HSPC como marcadores moleculares precoces de Preeclampsia: un estudio longitudinal prospectivo”

Consentimiento informado para menores de 18 años

Nombre.....
Fecha de nacimiento.....
Documento tipo y N°.....
Domicilio.....
Teléfono.....e-mail.....
N° de Historia Clínica.....
Código de identificación.....

Este documento les brinda una descripción del estudio en el cual se le propone que participe su hija. Describe sus derechos y nuestra responsabilidad hacia ella. También resume la información esencial de este estudio.

Objetivo del estudio

La preeclampsia es una enfermedad multisistémica (todos los órganos se comprometen). Es exclusiva del embarazo humano y tiene predisposición familiar.

Afecta al 3-8% de los embarazos y es una de las principales causas de mortalidad (muerte) y morbilidad (enfermedad) materno- fetal y neonatal. Es una enfermedad grave, cuyo origen y mecanismos responsables de su generación aún no se conocen con exactitud.

Las manifestaciones clínicas de la preeclampsia aparecen en la etapa final del embarazo. Su origen probablemente se inicia en el momento en el que se produce el desarrollo de la placenta.

Se manifiesta a partir de las 20 semanas de gestación (5to mes del embarazo) con aumento de la presión arterial igual o mayor a 140/90 mmHg, pérdida de proteínas por orina, y/o retardo de crecimiento del bebé.

La enfermedad puede debutar con convulsiones antes del parto, durante el parto o en las primeras 48 horas posteriores al nacimiento del bebé.

También puede manifestarse con complicaciones maternas graves que son causa de muerte. Los órganos más afectados son el hígado, riñón, sistema cardio-vascular, respiratorio y nervioso y coagulación sanguínea con importantes hemorragias. Pueden darse complicaciones graves en el bebé que van del sufrimiento fetal a la muerte en el útero o en los primeros días de vida posteriores al nacimiento.

Está comprobado que muchas mujeres que presentaron esta enfermedad, años después pueden presentar aumento del azúcar en sangre “diabetes del adulto” y “aumento de la presión arterial”. Además se puede repetir en embarazos siguientes con mayor riesgo de enfermedad y muerte por enfermedad cardiovascular más adelante.

En la actualidad el único tratamiento eficaz es la terminación del embarazo que en el área de la prematuridad ocasiona graves riesgos al bebé nacido antes de tiempo porque sus órganos no están maduros para sobrevivir.

Estos recién nacidos necesitan cuidados de profesionales médicos y de enfermería especializada en centros hospitalarios con servicios de alta complejidad, tienen periodos largos de internación porque presentan graves complicaciones respiratorias y neurológicas que ponen en riesgo su vida o quedan como secuelas afectando el normal desarrollo motor, mental o el comportamiento del niño.

La comunidad científica médica mundial está muy preocupada por la falta de identificación de esta enfermedad en los primeros meses del embarazo cuando la madre presenta un embarazo clínicamente normal.

Sin embargo, en la actualidad la enfermedad se puede predecir en los primeros meses del embarazo a través del reconocimiento de proteínas en sangre denominadas “marcadores séricos” que indican que el proceso de la implantación del embrión en el útero no es correcto y que como consecuencia se desarrollará la enfermedad al final del embarazo.

Por ello el principal objetivo de esta investigación es la detección precoz de las pacientes embarazadas que tengan alto riesgo de desarrollar preeclampsia.

Esta identificación permitirá optimizar su seguimiento a través del control perinatal y tratamiento para prevenir las complicaciones maternas y fetales.

Participación de paciente en el estudio

La participación de su hija en este estudio implica: 1) que se le extraerán tres muestras de sangre (una en cada trimestre del embarazo), se le solicitará una muestra de orina acto siguiente a la extracción de sangre y en el momento del alumbramiento (expulsión de la placenta luego del nacimiento del bebé) se tomará una muestra del tejido placentario para detectar proteínas que están, o pueden estar involucradas en el desarrollo de la enfermedad al final de la gestación y 2) que los datos sobre su enfermedad sean examinados y utilizados por un grupo de investigación.

Cada extracción de sangre y orina coincidirá con el pedido de análisis de control que se solicita a toda embarazada en cada trimestre.

No existe mayor riesgo con el procedimiento de la extracción sanguínea. De ocurrir un hematoma en el sitio de la extracción el mismo desaparece espontáneamente en un par de días.

Las muestras no serán analizadas inmediatamente. Se esperará a tener un número aceptable de muestras para un mejor aprovechamiento de los reactivos que pondrán en evidencia las proteínas que se buscan. El almacenamiento de las muestras hasta ser analizadas se denomina “banco de muestras”.

Confidencialidad

Todos los datos obtenidos durante el estudio serán tratados de manera confidencial. Ninguna información relacionada con el nombre de su hija se le suministrará a ninguna persona quienquiera que sea, con excepción de los investigadores que participan en el estudio. Su hija no será identificada individualmente en ningún informe que se haya basado en este estudio. Los datos sobre su caso serán procesados y utilizados anónimamente en el informe final que se realice con los resultados obtenidos.

Los derechos de su hija

Ustedes son libres para decidir que su hija participe o no en este estudio. Pueden rehusarse y, aún si aceptan, pueden retirar a su hija del estudio en cualquier momento sin tener que dar una razón que explique esa decisión y sin que se afecten los cuidados o relación con el equipo médico.

Si tienen alguna pregunta que hacer relacionada con este estudio, no duden en hablar con el médico de su hija acerca de ello.

Consentimiento

La participación de su hija en este estudio debe ser totalmente voluntaria. Si usted está de acuerdo en que su hija participe, les pedimos que firmen el formulario adjunto.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**Consentimiento general**

Confirmando que recibiré una copia firmada del presente formulario.

Entiendo que los investigadores conducirán este estudio en conformidad con los principios éticos y científicos de la declaración de Helsinki.

Los objetivos generales de este estudio me han sido explicados.

Entiendo que no habrá costos adicionales si decido participar, ni ningún beneficio económico.

He tenido la posibilidad de elegir participar o no en el estudio sin que se afecte la calidad de los cuidados para mi hija.

Entiendo que será interrogada para completar cuestionarios y se le puede solicitar en un futuro que conteste preguntas similares. Estoy enterada de que puede negarse a responder cualquier pregunta en particular.

Entiendo que la información obtenida durante el curso de esta investigación puede ser publicada en una forma que no permitirá identificar a los participantes.

Considero que la información obtenida acerca de mi hija durante el curso de este estudio forme parte de una base de datos (registro). Entiendo que la información personal que se provea será confidencial y será sólo identificable por un código.

Consentimiento para investigación

Los abajo firmantes (apellido, nombre),.....

Dirección:.....

Consentimos en participar en el estudio “Marcadores Séricos en Preeclampsia”, bajo las condiciones definidas anteriormente.

La Dra. nos ha suministrado a voluntad toda la información que le solicitamos concerniente a este estudio. Fuimos capaces de formular por nosotros mismos todas las preguntas necesarias para nuestra propia información.

Los datos que conciernen a nuestra hija, así como el presente consentimiento, permanecerán estrictamente confidenciales; permitimos que les sean revelados solamente a las personas involucradas en este estudio, quienes tienen la obligación de mantener el secreto profesional.

Los datos que conciernen a nuestra hija, registrados durante el estudio, pueden ser procesados. Ninguna información con su nombre será suministrada a nadie más, con excepción de los investigadores comprometidos en este estudio. Comprendemos que su anonimato será respetado.

Entendemos que somos libres para elegir que nuestra hija participe o no en este estudio y para retirarla del mismo en cualquier momento, sin ningún perjuicio.

En cualquier momento, podemos solicitar a la Dra. Martín Raquel información adicional al siguiente número telefónico: 4134683 - 4254030 - 155158070.

Firma y aclaración de la madre, padre o tutor responsable de la menor

DNI

Firma y aclaración de la paciente

DNI

Firma y aclaración del testigo

DNI

Firma y sello del investigador

Fecha...../...../.....