






Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma  
de Barcelona**

**TESIS DOCTORAL**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE MEDICINA**

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**PREDICTORES HEMODINÁMICOS Y  
BIOQUÍMICOS DE PREECLAMPSIA EN  
GESTANTES NORMOTENSAS E HIPERTENSAS.**

*Susana Vázquez González*

**Directores**

**Anna Oliveras i Serrano  
Julio Pascual Santos**

**Tutor**

**Juan Pedro-Botet Montoya**

**2021**



A mis hijos, Álvaro y Clara



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis se “gestó”, hace unos años y debo dar las gracias en primer lugar a mis directores, Julio Pascual y Anna Oliveras, a los que agradezco de corazón su total apoyo para que esta tesis fuera posible, sin sus consejos y estímulos este trabajo no se habría hecho realidad. Una mención especial para Anna, con la que llevo muchos años trabajando y aprendiendo y sé que este trabajo le hace especial ilusión.

Quiero agradecer también, el trabajo realizado por enfermería de l` Unitat d` HTA, primero con Tai Mooi y después con Carme Camps por su profesionalidad y el trabajo bien hecho, siempre con la colaboración inestimable de Laia Fondevila que gestionaba a la perfección todas las exploraciones para mayor comodidad de las participantes. Dentro de l`Unitat d`Hipertensió agradecer también el apoyo de Laia Sans.

A Xavi Durán por su importante ayuda en el análisis estadístico y su paciencia para atender y aclarar todas mis dudas, ha sido muy fácil trabajar contigo.

A Marta Riera y a Pepa Soler y a todo el equipo del Laboratorio de investigación del Servicio de Nefrología, por la realización del análisis de las muestras enzimáticas.

A José Yélamos, a Laura Llinars y a Marta Crespo por su ayuda en la parte inmunológica del trabajo, también quiero agradecer el trabajo de Dulce y su siempre amable colaboración.

Quiero agradecer de forma especial la todas las voluntarias que de forma entusiasta se ofrecieron a participar en nuestro proyecto durante toda su gestación. También, mi agradecimiento al servicio de Ginecología en general y en particular a José Luis Hernández por su participación activa en el reclutamiento de gestantes.

Y agradecer a todos los miembros que forman parte del Servicio de Nefrología (adjuntos, residentes, lo actuales y los que pasaron, enfermeras, auxiliares y administrativas) porque **todos**, de una forma u otra, han colaborado en este trabajo.



## ABREVIATURAS

AMPA	Automedida de Presión Arterial
Ang II	Angiotensina II
Ang 1-7	Angiotensina 1-7
ARV	Average Real Variability.
AT1	Receptor de la angiotensina tipo 1
AT2	Receptor de la angiotensina tipo 2
AA-AT1	Anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la Angiotensina 2
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
ECA	Enzima convertidora de la angiotensina
EHE	Estados hipertensivos del embarazo
ES	Especificidad
FC	Frecuencia cardíaca
FG	Filtrado glomerular
GC	Gasto cardíaco
HLA	Sistema de antígenos leucocitarios humanos
IAx	Indice de aumento
IAx -75 lpm	Indice de aumento ajustado a 75 lpm
IMC:	Indice de masa corporal
KIR:	Killer cell immunoglobulin-like receptor
Lpm	Latidos por minuto
MAPA	Monitorización ambulatoria de la presión arterial
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease Study
MME	Metalloendopeptidasa de membrana
NCR	Natural cytotoxicity receptors.
NK	Natural killer
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PAS	Presión arterial sistólica
PP	Presión de pulso



SE	Sensibilidad
sFlt1	Fms-like tirosin-quinasa soluble
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
ON	Óxido nítrico
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno
PIGF	Placental growth factor
RCIU	Retraso del crecimiento intrauterino
VEGF	Vascular endotelial growth factor
VOP	Velocidad de onda de pulso
WSD	Weighted standard deviation

## ÍNDICE

RESUMEN.....	15
ABSTRACT.....	16
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>1.1. Fisiología del embarazo: cambios hemodinámicos durante la gestación.....</b>	<b>21</b>
<b>1.2. Hipertensión arterial durante el embarazo .....</b>	<b>22</b>
<b>1.3. Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo .....</b>	<b>23</b>
<b>1.4. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo preeclampsia.....</b>	<b>23</b>
<b>1.5. Preeclampsia.....</b>	<b>26</b>
<i>1.5.1. Fisiopatología de la Preeclampsia.....</i>	<i>29</i>
<i>1.5.2. Factores de riesgo de la Preeclampsia.....</i>	<i>32</i>
<i>1.5.3. Valor pronóstico de la PA clínica para el desarrollo de preeclampsia.....</i>	<i>34</i>
<i>1.5.4. Valor pronóstico de la PA ambulatoria para el desarrollo de preeclampsia. Variabilidad. Patrón circadiano.....</i>	<i>35</i>
<i>1.5.5. Valor pronóstico de la PA central y la rigidez arterial.....</i>	<i>37</i>
<b>1.6. Gestación en mujeres con HTA crónica.....</b>	<b>39</b>
<b>1.7. Sistema renina angiotensina en la preeclampsia. Anticuerpos AT1.....</b>	<b>40</b>
<b>1.8. Sistema inmunológico en la preeclampsia.....</b>	<b>45</b>
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>53</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1. Diseño.....</b>	<b>59</b>
<b>4.2. Población de estudio.....</b>	<b>59</b>
<b>4.3. Cálculo muestral.....</b>	<b>60</b>
<b>4.4. Reclutamiento, seguimiento y recogida de información.....</b>	<b>60</b>
<i>4.4.1. Parámetros demográficos y antropométricos.....</i>	<i>60</i>
<i>4.4.2. Parámetros de evaluación clínica.....</i>	<i>60</i>
<i>4.4.3. Exploraciones complementarias.....</i>	<i>61</i>
<b>4.5. Valoración de eventos.....</b>	<b>67</b>

4.6. Análisis estadísticos.....	68
4.7. Aspectos éticos.....	69
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>
5.1. Población del estudio GESMAR.....	73
5.2. Parámetros clínicos y demográficos basales en gestantes normotensas.....	74
5.3. Parámetros obtenidos en el 1 <sup>er</sup> trimestre.....	75
5.3.1. Parámetros hemodinámicos.....	76
5.3.1.1. Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.....	76
5.3.1.2. Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP).....	77
5.3.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas).....	77
5.3.1.4. Variabilidad de la PA.....	78
5.3.1.5. Patrones circadianos.....	79
5.3.2. Parámetros analíticos.....	81
5.3.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	81
5.3.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).....	81
5.4. Parámetros obtenidos en el 2 <sup>o</sup> trimestre.....	82
5.4.1. Parámetros hemodinámicos.....	82
5.4.1.1. Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.....	82
5.4.1.2. Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP).....	83
5.4.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas).....	83
5.4.1.4. Variabilidad de la PA.....	84
5.4.1.5. Patrones circadianos.....	85
5.4.2. Parámetros analíticos.....	86
5.4.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	87
5.4.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).....	87
5.5. Parámetros obtenidos en el 3 <sup>er</sup> trimestre.....	88
5.5.1. Parámetros hemodinámicos.....	88
5.5.1.1. Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.....	88

5.5.1.2. <i>Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP)</i> .....	89
5.5.1.3. <i>Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas)</i> .....	89
5.5.1.4. <i>Variabilidad de la PA</i> .....	90
5.5.1.5. <i>Patrones circadianos</i> .....	91
5.5.2. <i>Parámetros analíticos</i> .....	92
5.5.3. <i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</i> .....	93
5.5.3.1. <i>Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1)</i> .....	93
<b>5.6. Características gestacionales y obstétricas de las gestantes normotensas</b> .....	94
<b>5.7. Parámetros clínicos y demográficos basales en gestantes con HTA crónica</b> .....	95
<b>5.8. Parámetros obtenidos en el 1<sup>er</sup> trimestre</b> .....	96
5.8.1. <i>Parámetros hemodinámicos</i> .....	96
5.8.1.1. <i>Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central</i> .....	96
5.8.1.2. <i>Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP)</i> .....	97
5.8.1.3. <i>Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas)</i> .....	98
5.8.1.4. <i>Variabilidad de la PA</i> .....	98
5.8.1.5. <i>Patrones circadianos</i> .....	99
5.8.2. <i>Parámetros analíticos</i> .....	100
5.8.3. <i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)</i> .....	101
5.8.3.1. <i>Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1)</i> .....	101
<b>5.9. Parámetros obtenidos en el 2<sup>o</sup> trimestre</b> .....	102
5.9.1. <i>Parámetros hemodinámicos</i> .....	102
5.9.1.1. <i>Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central</i> .....	102
5.9.1.2. <i>Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP)</i> .....	103
5.9.1.3. <i>Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas)</i> .....	103
5.9.1.4. <i>Variabilidad de la PA</i> .....	104
5.9.1.5. <i>Patrones circadianos</i> .....	105

5.9.2. Parámetros analíticos.....	106
5.9.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	107
5.9.3.1. <i>Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1)</i> .....	107
<b>5.10. Parámetros obtenidos en el 3<sup>er</sup> trimestre.....</b>	<b>108</b>
5.10.1. Parámetros hemodinámicos.....	108
5.10.1.1. <i>Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central</i> .....	108
5.10.1.2. <i>Parámetros de rigidez arterial (P.Aumento, P.Pulso, LAx y VOP)</i> .....	109
5.10.1.3. <i>Parámetros hemodinámicos ambulatorios (MAPA 24 horas)</i> .....	109
5.10.1.4. <i>Variabilidad de la PA</i> .....	110
5.10.1.5. <i>Patrones circadianos</i> .....	111
5.10.2. Parámetros analíticos.....	112
5.10.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).....	113
5.10.3.1. <i>Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1)</i> .....	113
<b>5.11. Características gestacionales y obstétricas de las gestantes con HTA crónica.....</b>	<b>114</b>
<b>5.12. Predictores hemodinámicos en gestantes normotensas para el desarrollo de preeclampsia en los diferentes trimestres de gestación.....</b>	<b>115</b>
<b>5.13. Predictores bioquímicos en gestantes normotensas para el desarrollo de preeclampsia en los diferentes trimestres gestación.....</b>	<b>121</b>
<b>5.14. Predictores hemodinámicos en gestantes con HTA crónica para el desarrollo de preeclampsia añadida en los diferentes trimestres de gestación.....</b>	<b>122</b>
<b>5.15. Predictores bioquímicos en gestantes con HTA crónica para el desarrollo de preeclampsia añadida en los diferentes trimestres de gestación.....</b>	<b>124</b>
<b>5.16. Análisis comparativo de las características clínicas, demográficas y obstétricas de la población diagnosticada de preeclampsia o preeclampsia añadida.....</b>	<b>129</b>
<b>5.17. Inmunofenotipado: caracterización de las poblaciones de células linfocitarias (<i>Natural Killer</i>) en sangre periférica entre la población con gestación normal y las que han desarrollado preeclampsia o preeclampsia añadida.....</b>	<b>131</b>

5.18. Valores de PA obtenidos mediante MAPA de 24 horas en gestantes normotensas en los diferentes trimestres de la gestación.....	134
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>135</b>
6.1. Justificación de la población de estudio.....	137
6.2. Predicción de preeclampsia en gestantes normotensas.....	138
6.2.1. Predicción a partir de parámetros hemodinámicos.....	138
6.2.2. Predicción a partir de parámetros de laboratorio.....	144
6.3. Predicción de preeclampsia añadida en gestantes con HTA crónica....	145
6.3.1. Predicción a partir de parámetros hemodinámicos.....	145
6.3.2. Predicción a partir de parámetros de laboratorio.....	147
6.4. Valores de referencia de PA clínica y ambulatoria en gestantes normotensas.....	148
6.5. Predicción de preeclampsia a partir de parámetros inmunológicos.....	149
6.6. Limitaciones y fortalezas.....	150
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>151</b>
<b>8. LÍNEAS DE FUTURO.....</b>	<b>155</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>159</b>



## RESUMEN

La preeclampsia es un trastorno multisistémico caracterizado por la aparición de hipertensión arterial (HTA) de novo, proteinuria o disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria asociada. Se diagnostica a partir de la 20ª semana de gestación y es la principal causa de morbimortalidad materno-perinatal. Afecta al 4,6% de todas las gestaciones a nivel mundial. Las gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia pueden beneficiarse de tratamiento profiláctico con ácido acetil salicílico desde final de primer trimestre ya que puede disminuir la frecuencia de preeclampsia y la gravedad asociada.

Con el objetivo de valorar qué tipo de parámetros (hemodinámicos o de laboratorio) determinados en el primer trimestre de gestación permitirían predecir el desarrollo de preeclampsia, se incluyeron de forma consecutiva a 144 gestantes en su primer trimestre de gestación. Los parámetros hemodinámicos incluían la determinación de la presión arterial (PA) clínica (periférica y central), la PA ambulatoria 24 horas y los parámetros de rigidez arterial. Entre los análisis de laboratorio se han determinado parámetros bioquímicos en sangre y orina, incluidos los renales, así como la actividad enzimática circulante de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2 principalmente.

De las 144 gestantes, 20 (13,8%) presentaban HTA crónica. Las principales características clínicas y demográficas en las gestantes normotensas versus las gestantes con HTA crónica fueron: edad materna (años):  $34,2 \pm 5,2$  vs  $34,2 \pm 3,8$ ;  $p=0,981$ , IMC ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ):  $24,7 \pm 4,2$  vs  $28,2 \pm 5,5$ ;  $p=0,001$ , porcentaje de primíparas: 45,9% vs 10%;  $p=0,002$ ; antecedente de preeclampsia en gestación previa: 13,9% vs 26,3%;  $p=0,148$ , raza caucásica: 69,4% versus 45%;  $p=0,001$ . La incidencia de preeclampsia en las gestantes normotensas fue del 6,4% y en las gestantes con HTA crónica fue del 55%.

Se observaron diferencias en cuanto a la capacidad predictiva de preeclampsia según el tipo de parámetro utilizado (hemodinámico o de laboratorio) y según la población estudiada (gestantes normotensas o con HTA crónica). Así, en las gestantes normotensas la determinación de la PA media periférica en el primer trimestre resultó ser el mejor predictor de preeclampsia con un área bajo la curva ROC de 0,91 (IC 95% 0,82-0,99) estando el mejor punto de corte en 80,3 mmHg mientras que en los parámetros de laboratorio, la mejor capacidad de predicción fue la determinación de la actividad enzimática de la ECA 2 con un área bajo la curva ROC de 0,85 (IC 95% 0,64-100) con un punto de corte de 16,45  $\mu\text{L}/\text{h}$ .



En cambio, en las gestantes con HTA crónica los parámetros de laboratorio, en especial la urea y creatinina plasmáticas, fueron los mejores predictores para el desarrollo de preeclampsia con un área bajo la curva ROC de 0,94 (IC95% 0,84-1,00) y un punto de corte de 18 mg/dL para la urea y un área bajo la curva ROC de 0,93 (IC 95% 0,83-1,00) con un punto de corte de 0,54 mg/dL para la creatinina.

Todos estos parámetros presentaron una buena capacidad de predicción para el desarrollo de preeclampsia, permitiendo la detección ya en el primer trimestre y en función de las características clínicas maternas de aquellas gestantes con más riesgo de desarrollar preeclampsia, y así aplicar de forma precoz las medidas de prevención adecuadas.

## ABSTRACT

Preeclampsia is a multi-system progressive disorder characterized by the new onset of hypertension and proteinuria, or significant end-organ dysfunction with or without proteinuria after the 20 th week of gestation and is a major cause of maternal and perinatal mortality and morbidity. It affects 4,6% of all pregnancies worldwide.

Women at high risk for developing preeclampsia may benefit from the initiation of prophylactic therapy with acetyl salicylic acid, starting at the end of the first trimester, as this may reduce the frequency and severity of preeclampsia.

In order to assess what type of parameters (hemodynamic or laboratory biomarkers) determined in the first trimester of pregnancy would allow predicting the development of preeclampsia, 144 pregnant women were consecutively recruited in first trimester of gestation. Hemodynamic parameters included clinical blood pressure (BP) (both peripheral and central), 24-hour ambulatory BP, and arterial stiffness markers. Among the laboratory analysis, biochemical parameters have been determined in blood and urine, as well as the circulating enzymatic activity of the angiotensin converting enzyme (ACE) and ACE2.

Of the 144 pregnant women, 20 (13,8%) had chronic hypertension. The main clinical and demographic characteristics in normotensive pregnant women versus pregnant women with chronic hypertension were: maternal age (years):  $34,2 \pm 5,2$  vs  $34,2 \pm 3,8$ ;  $p = 0,981$ , BMI ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ):  $24,7 \pm 4,2$  vs  $28,2 \pm 5,5$ ;  $p = 0,001$ , primiparous women: 45,9% vs 10%;  $p = 0,002$ , preeclampsia in previous pregnancy: 13,9% vs 26,3%;  $p = 0,148$ , caucasian race: 69,4% versus 45%;  $p = 0,001$ . The incidence of preeclampsia in normotensive pregnant women and in pregnant women with chronic hypertension was 6,4% and 55%, respectively.

Differences were observed in terms of the predictive capacity of preeclampsia according to the type of parameter used (hemodynamic or laboratory biomarkers) and according to the population studied (normotensive or pregnant women with chronic hypertension). Thus, in normotensive pregnant women, the mean arterial blood pressure measured in the first trimester was the best predictor of preeclampsia with an area under the ROC curve of 0,91 (95% CI 0,82-0,99) and the best cut-off was 80,3 mmHg. Among the laboratory parameters, the enzymatic activity of ACE 2 was the best predictor of preeclampsia with an area under the ROC curve of 0.85 (95% CI: 0,64-1,00, with a best cut-off of 16,45  $\mu$ L/h.

In contrast, in pregnant women with chronic hypertension, urea and creatinine parameters were the best predictors of preeclampsia with an area under the ROC curve of 0,94 (95% CI 0,84-1,00) and the best cut-off was 18 mg/dL for urea, and an area under the ROC curve of 0,93 (95% CI 0,83-1,00) and the best cut-off was 0,54 mg/dL for creatinine.

All these parameters presented a good predictive capacity for the development of preeclampsia, allowing the detection already in the first trimester of pregnancy and depending on the maternal clinical characteristics of those pregnant women with a higher risk of developing preeclampsia, and thus early application of the measures of adequate prevention.



## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Fisiología del embarazo: cambios hemodinámicos durante la gestación.

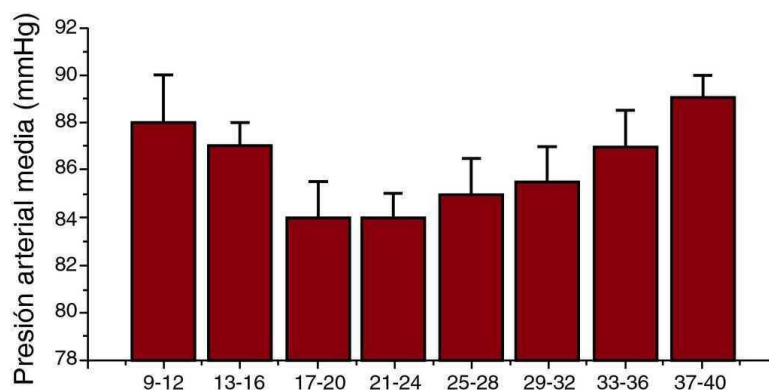
El embarazo es un proceso dinámico asociado a cambios estructurales y cambios hemodinámicos significativos en el sistema cardiovascular materno<sup>1</sup>. Estos cambios son en realidad mecanismos de adaptación para suplir satisfactoriamente las demandas metabólicas de la gestante y permitir el normal desarrollo placentario y por consiguiente el crecimiento fetal adecuado. La falta de adaptación materna a estos cambios fisiológicos, podrían tener consecuencias deletéreas tanto para la madre como para el feto.

Los cambios hemodinámicos se inician de forma temprana, a partir de la 5ª semana de gestación<sup>2</sup>, y se mantienen incluso hasta un año después del parto<sup>3</sup>. En condiciones normales, se produce un incremento del volumen sanguíneo entorno al 50% (1200-1600 ml)<sup>4,5</sup> dando lugar a un incremento de gasto cardíaco (GC) del 50%, así como un aumento de la frecuencia cardíaca en unos 10 - 20 latidos por minuto, alcanzando su máximo en el tercer trimestre.

A nivel renal y como consecuencia del incremento del GC y del flujo plasmático renal, se produce un incremento del filtrado glomerular (FG) en un 40-60%, provocando un estado de hiperfiltración<sup>6</sup> cuya consecuencia clínica es la disminución de la tasa de urea, creatinina en plasma<sup>7</sup> y ácido úrico, provocando una discreta hipouricemia al inicio de la gestación<sup>8</sup>.

Por otro lado el incremento de las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) que tiene lugar en el embarazo, se relaciona con la vasodilatación sistémica. Además, otras hormonas como la relaxina, producida por el cuerpo lúteo, tienen una función vasodilatadora dependiente del endotelio, que puede influir sobre la resistencia de las pequeñas arterias. Como consecuencia de estos procesos, se produce una disminución de las resistencias vasculares periféricas<sup>2,9</sup> entorno al 35-40%, ya observado desde el primer trimestre y alcanzando su nivel más bajo hacia la segunda mitad del 2º trimestre. La vasodilatación sistémica y la disminución de las resistencias vasculares provocan el descenso de la presión arterial (PA). Esta disminución de la PA se inicia de forma temprana, principalmente, entre la 6ª y la 8ª semana de gestación<sup>1</sup> y afecta a la presión arterial sistólica (PAS), a la presión arterial diastólica (PAD) y a la presión arterial media (PAM), siendo más evidente el descenso de las dos últimas respecto al de la PAS<sup>1</sup>. La PA llega a su nivel más bajo durante el segundo trimestre donde desciende unos 5-10 mm Hg por debajo de los valores previos a la gestación, disminuyendo gradualmente hasta llegar a su nivel más bajo entre las semanas 16ª y 20ª<sup>10</sup>. Durante el tercer trimestre las cifras de PA comienzan a elevarse, retornando, después del

parto, a los valores previos a la gestación (figura 1). Estos cambios observados en la PA son simultáneos a las variaciones en las resistencias vasculares totales<sup>11</sup>.



**Figura 1:** Presión arterial media (PAM) en mujeres gestantes. Adaptado de Michael E y col.<sup>12</sup>

Por otro lado, se ha observado que las mujeres con índice de masa corporal  $>25 \text{ kg/m}^2$  antes del embarazo tienen PAS, PAD y PAM significativamente más elevadas en cualquier momento del embarazo y el postparto que las mujeres con masa corporal inferior<sup>1</sup>.

## **1.2. Hipertensión arterial en el embarazo.**

La importancia del estudio de la hipertensión arterial (HTA) durante el embarazo se centra en dos aspectos: por un lado, una atención médica prenatal adecuada puede prevenir o atenuar las alteraciones hipertensivas de la gestación; por otro, se considera un marcador precoz de HTA esencial y de enfermedad cardiovascular y renal futuras, ya que las mujeres con alteraciones hipertensivas durante el embarazo tienen una mayor incidencia a largo plazo de presentar HTA, dislipidemia, resistencia a la insulina y enfermedades cardiovasculares<sup>13,14</sup>. Además, el embarazo constituye, en muchas ocasiones, el primer contacto de la gestante con el área de salud ofreciendo una oportunidad para la identificación de las mujeres con posible riesgo cardiovascular futuro<sup>15</sup>.

La incidencia de la HTA en el embarazo está aumentando en los últimos años, probablemente en relación con un incremento en la prevalencia de factores predisponentes como la HTA crónica, la diabetes, la obesidad, el aumento de la edad en las primigestas o la mayor prevalencia de gestaciones múltiples, por el uso de técnicas de reproducción asistida, entre otros<sup>16,17</sup>.

### **1.3. Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo (EHE).**

La clasificación más aceptada es la propuesta por el Programa Nacional para educación en Hipertensión del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, en colaboración con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>18</sup> que se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1.** Clasificación de los estados hipertensivos del embarazo.

#### **1.-Hipertensión Crónica:**

Hipertensión presente antes del embarazo o antes de la semana 20 del mismo y/o que persiste a las 12 semanas del parto.

#### **2.-Hipertensión Gestacional:**

Hipertensión sin proteinuria que es diagnosticada después de la semana 20 del embarazo y se normaliza dentro de las 12 semanas del postparto. También denominada hipertensión transitoria.

#### **3.- Preeclampsia-Eclampsia:**

Aparición de hipertensión arterial junto con presencia de proteinuria después de la semana 20 de embarazo (excepto enfermedad trofoblástica, embarazo múltiple o hidrops fetal), y que se normaliza dentro de las 12 semanas del postparto.

La eclampsia se define como la presencia de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en el embarazo o posparto inmediato, en la paciente con signos y/o síntomas de preeclampsia, que no pueden ser atribuidas a otras causas.

#### **4.-Preeclampsia añadida a HTA crónica:**

Aparición o aumento súbito de proteinuria y/o de la presión arterial, o presencia de las demás características propias de la preeclampsia, en una mujer con HTA ya conocida.

La aparición de HTA en gestantes previamente normotensas es un reflejo de la respuesta materna a factores humorales y hemodinámicos que producen vasoespasmo y aumento de las resistencias vasculares en el árbol vascular materno.

### **1.4. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo.**

*- EHE en general:*

Los EHE continúan siendo un problema obstétrico sin resolver, que afecta al 8-10% de todas las gestaciones. Es la principal causa de morbilidad materna y perinatal, especialmente aquellos casos severos y de aparición precoz durante la gestación<sup>13,19</sup>. Está considerada la complicación médica más frecuente durante el embarazo.

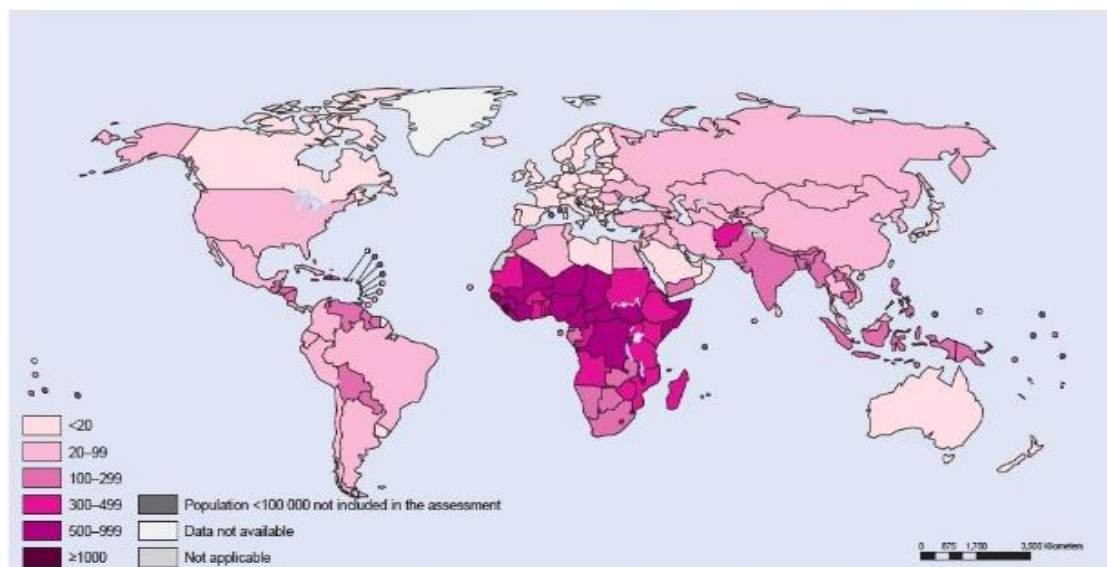


En la incidencia de esta patología influyen numerosos aspectos como la localización geográfica, el clima, la raza, así como factores nutricionales o factores inmunológicos.

Los trastornos hipertensivos del embarazo constituyen la tercera causa mundial de mortalidad materna, por detrás de las complicaciones hemorrágicas e infecciosas<sup>20</sup>. Así, el 18% de las muertes maternas en el mundo se debe a la preeclampsia y a sus complicaciones<sup>21,22</sup>.

A nivel mundial, se calcula que los estados hipertensivos del embarazo son los responsables de 50.000 muertes maternas cada año. Contribuyen también significativamente a la morbimortalidad perinatal, sobre todo como consecuencia de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y parto prematuro, produciendo globalmente 900.000 muertes perinatales al año<sup>23</sup>.

Casi un 10% de las muertes maternas en Asia y en África, y un 25% en América Latina, se relacionaron con estos trastornos o complicaciones<sup>24</sup>.



**Figura 2:** Muertes maternas por cada 100.000 nacidos vivos. World Health Organization. Map Production. Health Statistics and Information Systems. WHO 2014<sup>23</sup>.

La mayoría de las muertes maternas relacionadas con los trastornos hipertensivos del embarazo se podrían evitar prestando una atención médica oportuna y eficaz a las mujeres que sufren estas complicaciones<sup>25</sup>.

- *Preeclampsia:*

Entre los trastornos hipertensivos que afectan a la gestación, la preeclampsia destaca por su impacto en la salud materna y neonatal, ya que constituye el trastorno más grave dentro de

los EHE. Respecto al impacto en la morbilidad materna en nuestro medio, Curiel-Balsera y col.<sup>26</sup> en un estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos gineco-obstétricos, entre los años 1999 y el 2008 (65.503 partos), encontraron una incidencia de preeclampsia grave de 4 por 1.000 partos, incluyendo síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia) y eclampsia. La mortalidad materna fue de 1,5%, y la tasa de complicaciones graves en las gestantes del 14%, que incluyó casos de fracaso cardíaco en 9%, insuficiencia renal aguda en 5% y coagulopatía en 2%.

La prevalencia de preeclampsia en los países en vías de desarrollo es 1.2 veces superior a las de los países desarrollados<sup>27</sup>. La preeclampsia afecta al 10% de las gestaciones múltiples y al 18% de las gestantes que previamente han padecido una gestación complicada con preeclampsia<sup>20</sup>. Por otra parte, la eclampsia se produce en el 1% de todas las gestaciones complicadas con preeclampsia ensombreciendo el pronóstico de la misma.

Una revisión sistemática reciente, concluyó que la preeclampsia afecta al 4.6% de todas las gestaciones mundiales<sup>21</sup>. En Estados Unidos la prevalencia de preeclampsia es del 3.4% siendo de 1.5-2 veces más frecuente en la primera gestación<sup>28</sup>. La prevalencia también varía según la edad gestacional siendo, en general, menos prevalente antes de las 34 semanas de gestación. Un estudio en población americana de predominio caucásica, reveló una prevalencia de preeclampsia antes y después de la 34ª semana de gestación del 0.3 y 2.7%, respectivamente<sup>29</sup>.

#### *- HTA crónica:*

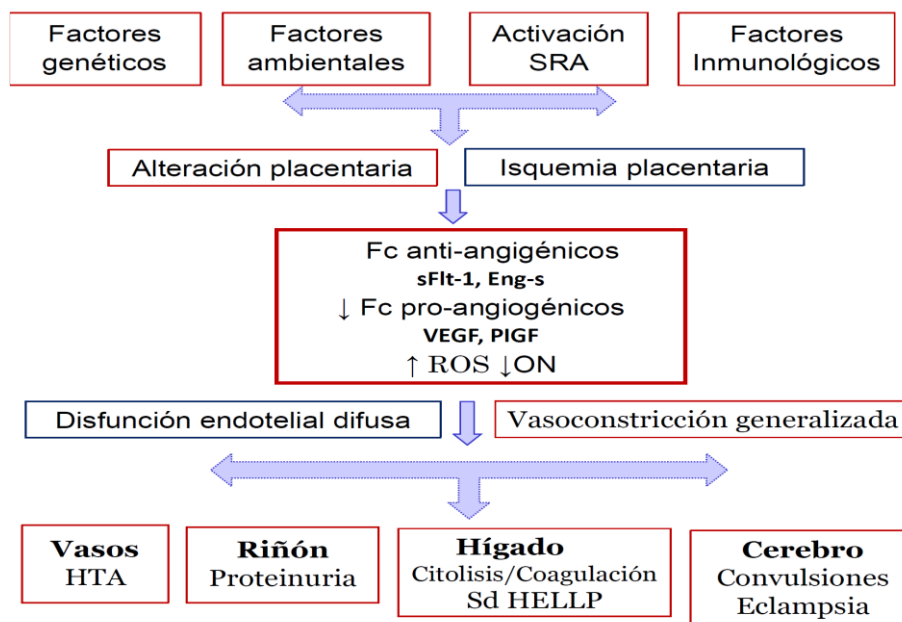
En relación a la HTA crónica, se estima que afecta al 0,9-1,5% de las mujeres gestantes<sup>30</sup>. La tasa de HTA crónica materna aumentó en un 67% entre los años 2000 y 2009, ocurriendo el mayor aumento entre las mujeres de origen afroamericano. Este aumento se explica en gran medida por el incremento de la obesidad y de la edad materna, principalmente<sup>31</sup>. El principal riesgo asociado a las gestantes que padecen HTA crónica es el desarrollo de la preeclampsia sobreañadida, que ocurre en el 25% de los casos. Las complicaciones están directamente relacionadas con el grado de severidad y el tiempo de evolución de la HTA, de forma que en las gestantes con afectación severa (PAS  $\geq$  160 y/o PAD  $\geq$  110 mmHg) o con antecedentes de preeclampsia en gestación previa, el riesgo de desarrollar preeclampsia añadida es superior al 50%<sup>32</sup>. Además, entre el 12-34% de las gestantes con HTA crónica presentan partos prematuros<sup>33</sup>, aumentando hasta el 70% en gestantes con formas severas de HTA<sup>34</sup>.

### 1.5. Preeclampsia.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico propio de la gestación humana, con una presentación clínica progresiva, que se desarrolla como consecuencia de una disfunción endotelial a nivel sistémico. Se caracteriza por su afectación al sistema cardiovascular, renal, hepático, cerebral, placentario y hematológico. Su origen constituye una de las grandes incógnitas de la obstetricia de nuestro tiempo.

La disfunción orgánica materna asociada a la preeclampsia puede presentarse con diversas características clínicas, incluidos la eclampsia y el síndrome de HELLP.

La preeclampsia se caracteriza por una deficiente perfusión orgánica, donde diversos factores inmunológicos, genéticos, ambientales y hemodinámicos, provocan una mala adaptación de la placenta y del sistema cardiovascular materno a los cambios fisiológicos propios de la gestación. Esto daría lugar a un profundo desequilibrio de varios sistemas biológicos implicados en la regulación endotelial e inflamatoria, con diferentes manifestaciones clínicas según el órgano diana afectado: vasos (HTA), cerebro (convulsiones o eclampsia), riñón (endoteliosis glomerular y proteinuria) o hígado (necrosis hepática, hemólisis y plaquetopenia) (Figura 3).



**Figura 3:** Esquema de la fisiopatología de la preeclampsia y su afectación orgánica. SRA: sistema renina angiotensina, sFlt-1: fms-like tirosin-quinasa soluble, Eng-s: endogлина soluble, VEGF: vascular endothelial growth factor, PlGF: placental growth factor, ROS: especies reactivas del oxígeno, ON: óxido nítrico.

Se presenta clínicamente a partir de la 20ª semana de gestación con elevación de la PA junto con la aparición de proteinuria (superior a 300 mg/en orina recogida en 24 horas o 265 mg/g de creatinina en muestra de orina esporádica).

Ante la ausencia de proteinuria, la presencia de HTA *de novo* junto con la presencia de otros trastornos y/o alteraciones analíticas, detallados en la tabla 2, también se consideran diagnóstico de preeclampsia.

Es muy importante hacer un diagnóstico preciso de preeclampsia, diferenciándola de los otros tipos de EHE, ya que la preeclampsia tiene peor pronóstico materno y fetal.

**Tabla 2:** Criterios diagnósticos de preeclampsia.

- HTA (PAS  $\geq$  140 y/o PAD  $\geq$  90 mmHg) en 2 ocasiones separadas 6 horas en mujeres previamente normotensas y después de la semana 20ª de gestación.

+

- Proteinuria  $\geq$  300 mg/en orina de 24 horas. (\*)

**En ausencia de proteinuria, la aparición de HTA junto con la presencia de cualquiera de los siguientes trastornos también se considera preeclampsia:**

- Plaquetopenia  $<$  100.000 /mm.<sup>3</sup>
- Creatinina sérica  $>$  1.1mg/dl o doblar la creatinina en ausencia de nefropatía.
- Incremento de las transaminasas hepáticas (doble de los parámetros normales)
- Edema pulmonar.
- Trastornos neurológicos y/o visuales.

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

(\*) El método más fiable para diagnosticar la proteinuria, es la recogida de orina de 24 horas, sin embargo, se acepta la determinación del cociente proteínas/creatinina en muestra de orina esporádica, como método alternativo válido. El punto de corte para la sospecha de preeclampsia es de 30 mg/mmol (300 mg/g) <sup>35</sup>.

La severidad de la preeclampsia y sus consecuencias clínicas dependerán de la edad gestacional en el momento de su instauración, siendo más graves y con mayor repercusión clínica cuanto más precoz es su aparición en el curso de la gestación<sup>36</sup>.

En función de la edad gestacional en la que aparecen los síntomas de la preeclampsia, ésta se clasifica en *preeclampsia a término*, si aparece después de las 37 semanas, y *preeclampsia pretérmino* si su aparición es antes de la semana 37ª. A su vez, se considera *preeclampsia precoz* si la clínica aparece antes de la 34ª semana y *preeclampsia tardía* cuando su aparición es posterior a la semana 34. Existe una buena correlación entre precocidad y severidad; así el 95% de las preeclampsias leves se presentan de forma tardía y por el contrario, hasta la mitad de las preeclampsias graves lo hacen de forma precoz<sup>37</sup>.

La presencia de criterios de gravedad (tabla 3) condicionará la severidad de la preeclampsia:

**Tabla 3:** Criterios de severidad de la preeclampsia.

- PAS  $\geq$ 160 mmHg o PAD  $\geq$ 110 mmHg y proteinuria.
- PAS  $\geq$ 140 mmHg o PAD  $\geq$  90 mmHg (con o sin proteinuria) y 1 o más de los siguientes síntomas y signos:
  - Alteraciones visuales y/o neurológicas como:
    - Fotopsias y/o escotomas.
    - Cefalea severa e incapacitante sin respuesta analgésica
    - Alteración del estado mental
  - Dolor en hipocondrio derecho o en epigástrico intenso.
  - Elevación de las transaminasas  $\geq$  2 veces el valor límite
  - Plaquetas  $<$ 100,000 /microL.
  - Deterioro de la función renal (creatinina sérica  $>$  1.1 mg/dl) o doblar la creatinina sérica en ausencia de enfermedad renal.
  - Edema agudo de pulmón

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

Sin embargo, el estudio PIERS (Preeclampsia Integrated Estimate of Risk)<sup>38</sup> que comparó los criterios de severidad de la sociedades americana y canadiense, concluyó que los criterios clásicos como aparición de cefalea, alteraciones visuales, dolor epigástrico, PAS  $\geq$  160 mmHg o proteinuria importante no se asocian de forma significativa con el aumento de la morbimortalidad materna y fetal. En cambio, la PAD  $\geq$  110 mmHg, disnea, síndrome de HELLP y sospecha de abruptio, sí se relacionan con un mayor número de eventos adversos maternos<sup>39</sup>.

Además de la sintomatología típica de presentación de la preeclampsia, se han descrito formas de presentación atípicas. Se consideran presentaciones atípicas aquellas con debut antes de las 20 semanas de gestación, que se suelen asociar a la presencia de mola hidatiforme, signos severos de preeclampsia sin la presencia de HTA, presencia de HTA aislada sin otra sintomatología, presencia de proteinuria aislada o preeclampsia de aparición fuera de la gestación, en el postparto. Es importante tener presente estas formas de presentación atípicas, con el fin de evitar el retraso en el diagnóstico.

### ***1.5.1. Fisiopatología de la preeclampsia.***

La etiología primaria de la preeclampsia continúa siendo desconocida. Se considera un síndrome sistémico de etiología multifactorial donde la presencia de la placenta es indispensable para la aparición de preeclampsia, no siendo necesaria la presencia del feto, ya que la expulsión de la placenta se asocia a la remisión del cuadro clínico<sup>40</sup>.

Publicaciones recientes restan importancia a la placenta como causa principal del trastorno, poniendo el foco sobre el sistema cardiovascular materno. Así, describen la preeclampsia como la incapacidad del sistema cardiovascular materno para adaptarse a las necesidades generadas de la gestación, provocando la disfunción placentaria especialmente en preeclampsia de aparición tardía. En cualquier caso, la disfunción placentaria, tanto de causa intrínseca como de causa adquirida, puede provocar el conjunto de signos y síntomas que definen el síndrome clínico. Se debe considerar la posibilidad de que la placenta sea un órgano dependiente de la perfusión sistémica y que la función cardiovascular materna pueda causar disfunción placentaria argumentado por el hecho de que los factores de riesgo descritos en la preeclampsia son compartidos por las enfermedades cardiovasculares<sup>41,42</sup>.

En relación al momento de aparición se considera:

-*Preeclampsia de inicio precoz*: aparición antes de las 34 semanas. Se le atribuye un origen placentario intrínseco con mala adaptación posterior del sistema cardiovascular materno.

-*Preeclampsia de inicio tardío*: aparición después de las 34 semanas. Se atribuye a factores cardiovasculares maternos predisponentes donde la disfunción placentaria es secundaria a la incapacidad de adaptación del sistema cardiovascular materno para cumplir con las demandas hemodinámicas y metabólicas de la gestación<sup>43</sup>. En general, las gestaciones afectadas por preeclampsia precoz presentan con gran frecuencia signos de hipoperfusión placentaria, observándose una relación inversa entre la edad gestacional de presentación y la frecuencia de lesiones placentarias<sup>44</sup>. Por el contrario, en la preeclampsia tardía se encuentran menos lesiones placentarias asociadas a hipoxia con tamaños placentarios que suelen ser normales<sup>45</sup>.

La preeclampsia de aparición precoz tiene una mayor asociación con el antecedente de preeclampsia, es más frecuente en primíparas, en raza negra y en gestaciones con uso de técnicas de fertilidad. Por su parte, la preeclampsia tardía, se asocia más con historia familiar de preeclampsia, edad materna límite, múltiparas, presencia de obesidad, antecedentes de HTA crónica, de diabetes gestacional y se ha asociado a una mayor ganancia de peso durante la gestación, entre otros<sup>46</sup>.

**Tabla 4:** Características diferenciales entre preeclampsia tardía y preeclampsia precoz.

	<b>Preeclampsia tardía</b>	<b>Preeclampsia precoz</b>
Cronología	>34 semanas	< 34 semanas
Frecuencia	(80-90% de los casos de preeclampsia)	(10-20% de los casos de preeclampsia)
Morbilidad	Baja	Alta
Características maternas	Múltiparas ↑ IMC Diabetes gestacional HTA crónica	Primíparas IMC normal o ↑ Raza negra Técnicas de fertilidad
Feto	Peso normal o ↑	RCIU
Placenta	Masa y superficie ↑ Afectación placentaria 2 <sup>a</sup>	Masa ↓ Afectación placentaria 1 <sup>a</sup>
Arterias uterinas	Resistencias normales o ligeramente ↑	Resistencias ↑
Predicción	↓	↑
Recurrencia	↓	↑

IMC: Índice de masa corporal, RCIU: retraso del crecimiento intrauterino.

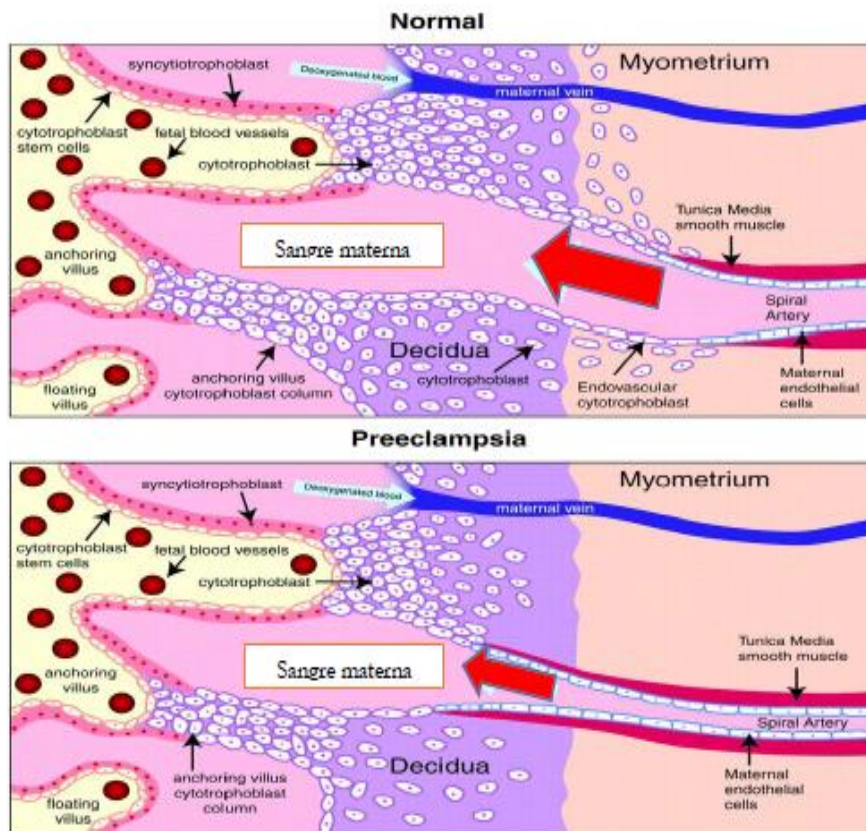
En la gestación normal, alrededor de la 9<sup>a</sup> semana el sincitiotrofoblasto empieza a invadir la pared vascular de las arterias espirales uterinas provocando una remodelación de estos vasos maternos. Después comienza un proceso de remodelación de las arterias espirales uterinas por el sincitiotrofoblasto invasor ocasionando un incremento del diámetro vascular creando así un sistema de alta capacitancia, baja resistencia y arreactivo a los estímulos vasoactivos de la angiotensina II. Este remodelado se prolonga hasta la semana 18<sup>a</sup> - 20<sup>a</sup> de gestación.

En la preeclampsia se produce una alteración de la remodelación de las arterias espirales uterinas maternas durante este proceso de decidualización, provocando una disminución de la perfusión útero-placentaria<sup>47</sup>. En esta fase, el aumento de la demanda sanguínea para cubrir las necesidades fetales supera el flujo útero-placentario deficiente originado por la invasión incompleta de las arterias espirales, resultando en una isquemia placentaria. Los episodios de hipoxia y reperfusion placentaria producen la liberación de sustancias responsables de la disfunción endotelial sistémica.

En la preeclampsia, particularmente en las presentaciones precoces, se produce una remodelación inadecuada anómala y superficial de las arterias espirales uterinas, con un menor número de arteriolas implicadas, generando un medio ambiente hipóxico que inicia

una compleja cascada de eventos que inducen a una disfunción endotelial materna, característica de la preeclampsia. La placentación superficial da lugar posteriormente a una disminución de la perfusión útero-placentaria, insuficiente para cubrir las demandas fetoplacentarias<sup>48</sup>.

Por otro lado, el embarazo normal supone un estado de inflamación sistémica con incremento de las citoquinas proinflamatorias y activación de la cascada de coagulación, pero en la preeclampsia este proceso inflamatorio está exagerado<sup>49</sup> dando lugar a una disfunción endotelial difusa y otras alteraciones vasculares como la vasoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar y agregación plaquetaria que caracterizan a la preeclampsia.



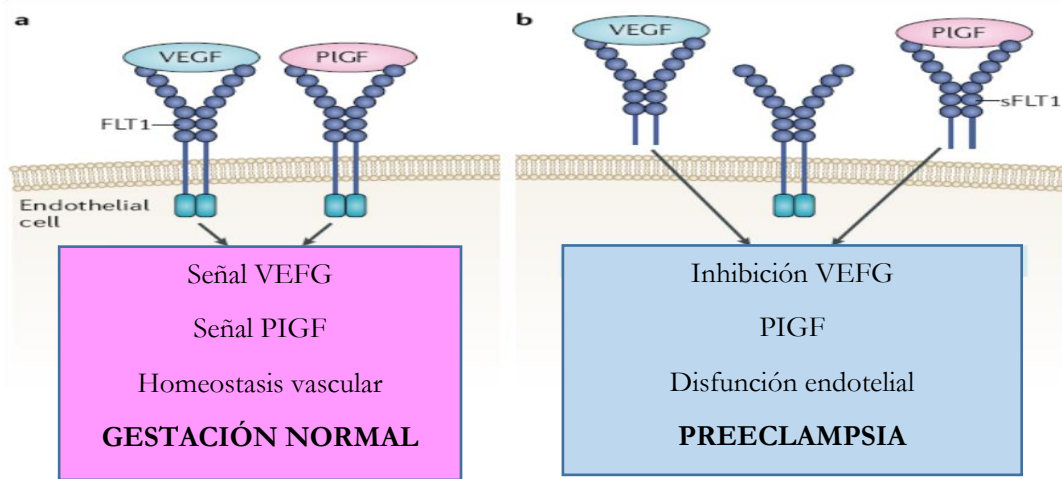
**Figura 4:** Esquema de la invasión trofoblástica en gestación normal (arriba) y en la preeclampsia (abajo) Adaptado de Lam C, Lim KH, Karumanchi SA<sup>50</sup>

En la preeclampsia, además existe un desequilibrio en la producción y liberación desde la placenta a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis en situación de isquemia.

Se produce un aumento en la expresión de la forma soluble de la tirosina quinasa 1 (sFlt-1), proteína que actúa como un potente factor antiangiogénico endógeno, antagonista de dos factores proangiogénicos, el factor de crecimiento endotelial vascular (VEFG) y el factor de



crecimiento placentario (PIGF), adheriéndose a sus dominios y variando su configuración, induciendo así la disfunción endotelial (figura 5).



**Figura 5:** Esquema del equilibrio entre factores angiogénicos circulantes en situación normal (a) y comparado con la disfunción endotelial en la preeclampsia (b).

Actualmente se sabe que el sFlt-1, es el principal factor antiangiogénico, que ocupa un papel central como mediador de la disfunción endotelial en la preeclampsia. La producción de sFlt-1 está estimulada por la hipoxia placentaria a través de la expresión del HIF-1 (Factor inducible por hipoxia)<sup>51</sup> encontrándose niveles significativamente más altos en la preeclampsia precoz<sup>52, 53</sup>.

### **1.5.2. Factores de riesgo asociados a preeclampsia.**

Se ha descrito una serie de factores de riesgo que se relacionan con un aumento en la incidencia de preeclampsia (tabla 5).

La presencia de estos factores de riesgo, obtenidos a partir de la historia clínica materna, permitiría identificar al subgrupo de gestantes con más riesgo de desarrollar preeclampsia a lo largo de su gestación.

**Tabla 5: Factores de riesgo asociados a la preeclampsia.**

Características maternas relacionadas con el desarrollo de preeclampsia.<sup>54,55,</sup>

---

- Factores relacionados con el embarazo
    - Embarazo gemelar
    - Anomalías congénitas
    - Hydrops fetal
    - Anormalidades cromosómicas (trisomía 13)
    - Mola hidatiforme
    - Infección del tracto urinario
    - Diabetes gestacional
  - Presencia de enfermedades previas o crónicas
    - HTA crónica
    - Enfermedad renal crónica
    - Obesidad ( IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> )
    - Resistencia insulínica
    - Diabetes mellitus tipo I
    - Asma bronquial
    - Deficiencia de proteína S
    - Síndrome antifosfolípido
    - Hiperhomocisteinemia
    - Anemia de células falciformes
    - Infección por COVID19<sup>56</sup>
  - Factores ambientales
    - Tabaco
    - Estrés
    - Desnutrición
    - Bajo nivel de socioeconómico
  - Relacionados con la pareja
    - Nuliparidad o primiparidad o embarazo en adolescencia
    - Exposición previa al esperma de la pareja, donación de esperma u óvulos
    - Pareja con antecedente de preeclampsia con otra pareja
  - No relacionados con la pareja
    - Historia de preeclampsia previa, aparición precoz
    - Edad superior a 40 años
    - Intervalo intergenésico superior a 10 años
    - Historia familiar de preeclampsia ( madre-hermana)
    - Etnia (nórdica, negra o Sudeste Asiático)
    - PAS en la primera visita  $\geq 130$  mmHg o PAD  $\geq 80$  mm Hg
- 

Sin embargo, los antecedentes obtenidos mediante la historia clínica materna, según las directrices propuestas por las guías de práctica clínica de hipertensión del *British National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)<sup>54</sup> solo permitirían indentificar alrededor del

30% de aquellas gestantes que pueden desarrollar preeclampsia y alrededor del 40% de aquellas que pudieran desarrollar preeclampsia severa.

Recientemente se ha publicado un estudio <sup>57</sup> que demuestra como mediante la combinación de las características maternas recogidas en la anamnesis, junto con la determinación de otros biomarcadores (en especial la PAM, los datos de la exploración mediante ecografía doppler de arterias uterinas y el PIGF) se puede mejorar sustancialmente el grado de detección de preeclampsia en el primer trimestre, y así permitir el inicio de tratamiento profiláctico de forma precoz, mediante ácido acetilsalicílico (AAS), antes de las 16 semanas de gestación.

Existen otros factores que también pueden condicionar el pronóstico materno fetal más allá de las características maternas (tabla 6)

**Tabla 6:** Principales determinantes del pronóstico materno-fetal en la preeclampsia.

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad gestacional en el momento del diagnóstico.</li><li>2. Presencia de criterios de severidad.</li><li>3. Presencia de enfermedades predisponentes.</li><li>4. Calidad de la atención médica recibida.</li></ol> |
|--|

El retraso en el diagnóstico, así como la demora en la inducción al parto, pueden derivar en la progresión de la preeclampsia, lo que finalmente producirá insuficiencia placentaria y disfunción orgánica materna. Estos trastornos están claramente asociados con un mayor riesgo de mortalidad materna y fetal<sup>58, 59</sup>.

### ***1.5.3. Valor pronóstico de la PA clínica para el desarrollo de preeclampsia.***

La HTA se desarrolla como resultado de fenómenos de vasoconstricción y del aumento de las resistencias vasculares periféricas. De los parámetros utilizados en el cribado de la preeclampsia destaca la determinación de la PA.

Existe evidencia de que en las gestantes que desarrollan preeclampsia se produce un incremento de la PA ya presente en estadios tempranos de la gestación y por lo tanto detectable en el primer y segundo trimestre. Entre los marcadores de PA clínica, la PAM se considera el mejor marcador hemodinámico para el desarrollo de preeclampsia<sup>60</sup>.

En un meta-análisis<sup>60</sup> que incluyó 34 estudios con un total de 60.599 gestantes, con bajo riesgo a priori para el desarrollo de preeclampsia, donde un 5.5% de la población presentó preeclampsia, se demostró como la determinación de la PAM en el segundo trimestre de gestación es el parámetro con mejor capacidad para predecir la preeclampsia en gestantes de bajo riesgo, con una área bajo la curva de 0.76 (IC 95% 0.70 a 0.82). En cambio, la PAD  $\geq$  a 75 mmHg determinada entre la 13ª y 20ª semanas de gestación fue el mejor predictor para preeclampsia en gestantes de riesgo elevado.

En esta misma línea, otro trabajo prospectivo realizado en 4.700 gestantes de raza caucásica<sup>61</sup>, con diagnóstico de preeclampsia en el 5,1% de la población, destacó la determinación de la PAM en el 1º trimestre de gestación (entre la 11ª y la 13ª semanas) como el mejor predictor para preeclampsia (área bajo la curva de 0,73).

Además, el valor de la PAM obtenida en el 1º trimestre guarda una relación directamente proporcional con la cronología y la gravedad del trastorno, siendo más elevada en aquellas que desarrollaron preeclampsia precoz respecto la que presentaron preeclampsia tardía<sup>62</sup>.

#### ***1.5.4. Valor pronóstico de la PA ambulatoria, mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas para el desarrollo de preeclampsia. Variabilidad. Patrón circadiano.***

La monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) en 24 horas es el patrón oro de las técnicas de medida de la presión arterial, siendo el que mejor se asocia con lesiones en órgano diana<sup>63</sup>. La MAPA proporciona información sobre la PA diurna y nocturna y el perfil circadiano, y permite además el estudio de la variabilidad de la PA.

La MAPA permite la detección de pacientes con:

- HTA clínica aislada: PA en la consulta elevada con PAS  $\geq$  140 y/o  $\geq$  90 mmHg y PA ambulatoria normal con automedida de presión arterial (AMPA)  $<$  135/85 o MAPA de 24 horas  $<$  130/80 mmHg).

- HTA enmascarada: PA en la consulta normal con PAS  $<$  140/90 mmHg y PA ambulatoria elevada con AMPA  $\geq$  135 y/o  $\geq$  85 mmHg o MAPA de 24 horas  $\geq$  130/80 mmHg).

También permite detectar la hipertensión nocturna aislada (PA nocturna  $\geq$  120 y/o  $\geq$  70 mmHg) siendo la única forma de que se dispone actualmente para su diagnóstico.

La variación circadiana anormal se ha descrito en la HTA secundaria, en HTA refractaria, en pacientes diabéticos o con daño orgánico y también se ha descrito en la preeclampsia.

En el estudio de HTA en el embarazo, la MAPA es una herramienta muy útil para detectar la HTA clínica aislada, que puede ocurrir en un tercio de las embarazadas, y también la HTA nocturna, que puede ocurrir en casi un 60% de las embarazadas y está asociada a mayor riesgo de complicaciones maternas y fetales<sup>64,65,66</sup>.

De hecho, el uso de la MAPA durante la gestación se ha recomendado específicamente para la detección de la HTA clínica aislada y para el diagnóstico de la HTA enmascarada, que es en gran parte desconocida, dentro del embarazo<sup>67</sup>. Además, se ha demostrado que la presencia de HTA nocturna, así como la ausencia del descenso fisiológico de la presión arterial durante las horas de descanso nocturno, es frecuente en mujeres con preeclampsia o HTA gestacional<sup>64</sup> siendo la MAPA la herramienta indispensable para su diagnóstico.

Debido a los cambios hemodinámicos que ocurren a lo largo de la gestación, los valores de referencia de la MAPA se calculan en embarazadas en función de la edad gestacional, como se presenta en la tabla 7.

**Tabla 7:** Valores de presión arterial ambulatoria sistólica y diastólica (mmHg) según la edad gestacional. (valor de presión más alto entre paréntesis) (Adaptado de Brown M.<sup>68</sup>)

Edad gestacional (semanas)	PA ambulatoria -24h				PA ambulatoria noche			
	9-17	18-22	26-30	31-40	9-17	18-22	26-30	31-40
PAS (mmHg)	101-118 (121)	96-127 (126)	97-133 (128)	103-136 (131)	93-109 (110)	88-120(114)	87-125 (117)	85-131(123)
PAD (mmHg)	60-71 (73)	56-78 (76)	56-84 (78)	57-85 (82)	50-64 (64)	46-68 (66)	46-876 (68)	47-77 (72)

PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

En el primer trimestre, en especial antes de las 20ª semana, el uso de la MAPA de 24 horas tendría un papel importante para la distinción entre HTA crónica o HTA clínica aislada<sup>69</sup>.

Liro M. y colaboradores<sup>70</sup>, en un análisis retrospectivo donde se incluyeron a 123 gestantes con elevación de la PA después de la semana 26ª de gestación, concluyeron que la PAS y la presión de pulso (PP) de 24 horas eran superiores que las determinaciones de PA clínicas para predecir prematuridad y bajo peso al nacer.

La presencia de HTA nocturna y de HTA enmascarada, ha sido objeto de estudio por Salazar y colaboradores<sup>71</sup> en una cohorte de 87 gestantes en su segundo trimestre de gestación. En ellas, el estudio de la MAPA reveló que la prevalencia de HTA enmascarada y de HTA nocturna era del 33.3% y 42.5% respectivamente, siendo el riesgo relativo de padecer preeclampsia [Odds ratio (OR) 4,72 (IC95%) 1,25-19,43, p: 0,023] para la HTA nocturna y

[OR (IC95%)] de 7,81 (2,6-22,86), p: 0,001 para la HTA enmascarada, concluyendo que su presencia es un indicador de riesgo más preciso que la PA clínica para el desarrollo de preeclampsia entre la población gestante. Estos mismos autores confirmaron recientemente que, en gestantes de elevado riesgo, la HTA nocturna diagnosticada en la mitad de la gestación, sobre todo a expensas de la PAD, es un predictor independiente para el desarrollo de preeclampsia<sup>72</sup>. El riesgo de preeclampsia era del 7,7%, cuando la MAPA era normal, aumentando hasta el 25,7% cuando la MAPA mostraba hipertensión en cualquier período de estudio y al 29% cuando la MAPA mostraba hipertensión nocturna. La hipertensión nocturna al final del segundo trimestre aumentó notablemente el riesgo relativo de preeclampsia. Este estudio recomienda el uso temprano de la MAPA-24h en gestantes de riesgo elevado. Las razones fisiopatológicas que explican la elevación selectiva de la PA en el período nocturno posiblemente responde a causas multifactoriales no del todo aclaradas, pero se observa un patrón similar en la insuficiencia renal, en la disfunción autonómica, en la apnea obstructiva del sueño o la hipoxia, lo que sugiere el posible papel de la hiperactividad simpática durante el sueño y posiblemente una alteración en el manejo renal del sodio asociada a la retención hidrosalina, presente también en la preeclampsia<sup>73</sup>.

En relación a la variabilidad de la presión arterial a corto plazo, evaluada principalmente mediante la MAPA-24h, se considera una característica inherente a la PA y viene determinada por multitud de factores tanto externos como dependientes del propio paciente. Hay trabajos que correlacionan la variabilidad de la PA según MAPA-24h de con la presencia de lesiones estructurales detectadas mediante ecocardiograma, o de microalbuminuria, en mujeres sanas que han presentado preeclampsia en el último año. El parámetro que más se correlaciona con la presencia de daño orgánico es la *Average Real Variability* (ARV) de la PAS durante el período diurno, y podría considerarse un predictor precoz de estos cambios estructurales en mujeres sanas que han padecido preeclampsia<sup>74</sup>.

La falta de descenso fisiológico nocturno se asocia con la presencia de preeclampsia<sup>75</sup> y también con el retraso de crecimiento intrauterino<sup>76</sup>.

#### **1.5.5. Valor pronóstico de la rigidez arterial y de la PA central.**

La gestación se acompaña de diferentes adaptaciones fisiológicas que inciden principalmente sobre el sistema cardiovascular materno. Como se comenta en apartados anteriores, la vasodilatación sistémica, debida a los cambios hormonales y la disminución de las resistencias vasculares sistémicas, provoca un descenso fisiológico de la PA de entre 15 y 5 mmHg. La

PA periférica (sistólica y diastólica) disminuye de forma continua durante los dos primeros trimestres, elevándose después progresivamente hasta alcanzar los niveles previos a la gestación.

Estos cambios vasculares también pueden provocar cambios en la distensibilidad del árbol arterial materno, dando lugar a un incremento en la rigidez arterial. El estudio de rigidez arterial se puede realizar mediante técnicas no invasivas como el análisis de la onda de pulso, la velocidad de la onda de pulso (VOP), y el índice de aumento (IAx), originado por el retorno de la onda de presión refleja. Otro parámetro es el IAx ajustado a frecuencia cardíaca de 75 latidos por minuto (IAx-75 lpm). Un estudio<sup>77</sup> en gestantes normotensas de origen asiático (n=830) mostró como de forma fisiológica la PA central y el IAx disminuyen de forma progresiva hasta la segunda mitad de la gestación y posteriormente se incrementan hasta el final del tercer trimestre. Estos cambios son más pronunciados sobre el IAx-75 y sobre la PA central, y son menos evidentes en la PA periférica. Tras dividir la población en función de la edad materna (> 35 años y < 35 años), se observó un incremento de la PA central y del IAx-75 (pero no de la PA periférica) en las mujeres con edad superior a 35 años.

También es interesante destacar que en los embarazos normotensivos existe una relación entre la VOP y el peso del recién nacido independientemente de los niveles de PA. Así, se ha observado que un aumento de 1m/s en la VOP se asociaba con una disminución del 17,6% en los percentiles de peso al nacer<sup>78</sup>.

Un metaanálisis<sup>79</sup> que incluyó 23 estudios, mostró que la preeclampsia está asociada con un incremento significativo de la rigidez arterial, evaluada tanto por la elevación de la VOP carótido-femoral como por la elevación del IAx, en comparación con gestantes normotensas. Así, se observó un incremento de 1,04 m/s en la VOP carótida-femoral y un incremento del 15,1% en el IAx en las mujeres con preeclampsia. Esto no demuestra causalidad, y de hecho en otro trabajo realizado en 180 mujeres con factores de riesgo de preeclampsia, el análisis de la onda de pulso no proporcionó información adicional más allá de la PA periférica sobre el riesgo de desarrollo futuro de preeclampsia en gestantes evaluadas en las semanas 16<sup>a</sup>, 28<sup>a</sup> y en el postparto<sup>80</sup>. Considerando conjuntamente todos estos datos, hay evidencias de una mayor rigidez arterial en relación con la patología hipertensiva en la gestación. Sin embargo, existen aún pocos datos acerca de los nexos fisiopatológicos que pueden interrelacionar posibles alteraciones hormonales y hemodinámicas en el embarazo con el daño vascular<sup>81</sup>.

En otro trabajo realizado en 137 gestantes, se observó cómo los parámetros hemodinámicos centrales, en especial el IAx-75 y la PP central, resultaron ser más elevados en el grupo que

presentó trastornos hipertensivos en forma de preeclampsia o de HTA gestacional respecto al grupo control, si bien estos disminuyeron después del parto, fenómeno que no ocurrió en el grupo de gestantes con HTA crónica<sup>82</sup>.

En relación al comportamiento de los parámetros hemodinámicos centrales en gestaciones no complicadas con HTA, un estudio prospectivo<sup>83</sup> realizado en 100 mujeres gestantes de origen caucásico mostró una disminución de la VOP en la mitad de la gestación. En cuanto a los parámetros de PA, tanto periféricos como centrales, disminuyeron ligeramente en los primeros meses de la gestación presentando posteriormente un incremento al final de la misma. Por otro lado, la PP periférica presentó un descenso al final de la gestación, mientras que la PP central no se modificó. Además se observó una disminución de la amplificación de la onda de pulso, definida como el porcentaje del cociente entre la PP periférica y la PP central, parámetro calculado a partir de la fórmula =  $PP \text{ periférica} / PP \text{ central} \times 100\%$ , mientras que el IAx-75 y la FC se incrementaron a lo largo de la gestación. En algunas publicaciones se señala como la PA central disminuye más que la PA periférica durante las primeras semanas de gestación<sup>84</sup>.

No obstante, sería necesario profundizar más en el conocimiento de los parámetros hemodinámicos centrales y su verdadero papel como valor pronóstico de los trastornos hipertensivos del embarazo en general y en particular de la preeclampsia.

### **1.6. Gestación en mujeres con HTA crónica.**

El descenso fisiológico habitual de la PA entorno a 10-15 mmHg en las primeras semanas de la gestación también ocurre en las gestantes afectas de HTA crónica, permitiendo en muchas ocasiones una reducción e incluso retirada de los fármacos antihipertensivos. A medida que avanza la gestación, los valores de PA se incrementan de forma progresiva hasta el final de la misma. De forma característica, estos cambios de la PA pueden ocurrir de forma aún más acentuada entre las gestantes con HTA crónica<sup>85</sup>.

Las gestantes con HTA crónica pueden desarrollar una preeclampsia añadida, fenómeno que ocurre en el 25% de las gestantes. Las complicaciones están directamente relacionadas con la severidad y duración de la HTA, de forma que las gestantes con afectación severa o con HTA estadio 2 ( $>160/100$  mmHg) en el primer trimestre o con antecedentes de preeclampsia en gestación previa, tienen un riesgo superior al 50% de desarrollar preeclampsia añadida<sup>86</sup>.



En relación a los partos prematuros, éstos afectan al 12-34% de las gestantes con HTA crónica<sup>87</sup> alcanzando hasta el 70% en aquellas gestantes con estadios severos de HTA<sup>34,88</sup>.

Se ha apuntado a la PAM como un posible factor predictor de preeclampsia añadida en gestantes con HTA crónica, aunque hay estudios con resultados contradictorios al respecto. Así, en un trabajo con esta población se concluyó que la PAM  $\geq 95$  mmHg en el primer trimestre se asociaba a un incremento en el riesgo para padecer preeclampsia añadida en gestantes afectas de HTA crónica, permitiendo seleccionar a las gestantes de mayor riesgo de desarrollo de preeclampsia añadida en una población con riesgo basal ya elevado<sup>89</sup>, mientras que Rovida y col.<sup>90</sup> evidenciaron que la predicción para el desarrollo de preeclampsia añadida, expresada mediante el área bajo la curva ROC, era de 0,469 (IC95% 0,34-0,59) y de 0,659 (IC95% 0,55-0,76) para el 1<sup>er</sup> y el 2<sup>o</sup> trimestre respectivamente, concluyendo que la PAM en gestantes con HTA crónica no parece ser un buen predictor para preeclampsia añadida.

En resumen, los datos publicados hasta el momento sugieren que en las gestantes con HTA crónica no existe un claro predictor de desarrollo de preeclampsia añadida.

### **1.7. Sistema renina angiotensina en la preeclampsia. Anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).**

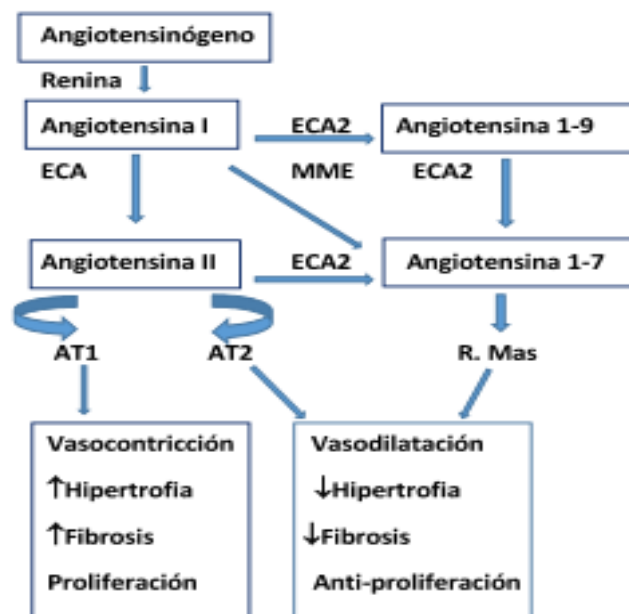
#### ***Sistema renina-angiotensina en el embarazo normal.***

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) está implicado en los principales cambios que ocurren durante la gestación<sup>91</sup>. Los componentes del SRAA se sintetizan no sólo en el riñón, sino también en otros tejidos como el cerebro, corazón, ovario y placenta<sup>92</sup>. Durante el embarazo, la mayor expresión extra-renal del SRAA ocurre en la placenta. En la placenta humana, la parte materna (decidua) y la parte fetal contienen los componentes necesarios del SRAA<sup>93</sup>. En la gestación normal se produce la activación del SRAA debido un rápido incremento de liberación extra-renal de renina en ovarios y en la decidua. A la vez existe un aumento de angiotensinógeno debido al estímulo estrogénico, dando lugar a un incremento de angiotensina II (Ang II) y de aldosterona. Este incremento hormonal contribuye a la expansión del volumen extracelular y a un estado de vasodilatación sistémica debida a la interacción de diferentes sistemas, tales como la activación de las vías calicreína-cininas, del óxido nítrico (vía de la L-arginina), las prostaglandinas, la vía vasodilatadora del propio SRAA y al VEGF<sup>94</sup>.

La función del SRAA se logra mediante el equilibrio entre dos péptidos funcionales principales, el vasoconstrictor Ang II y el vasodilatador angiotensina 1-7 (Ang 1-7), así como

la abundancia de sus receptores; receptores de la angiotensina tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2) y receptor de la Ang 1-7, receptor Mas<sup>95</sup>. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es el único componente del SRAA que disminuye durante la gestación<sup>96</sup>. La Ang II está involucrada directa e indirectamente en la PA. La acción directa de la angiotensina II está mediada por los mencionados receptores AT1 y AT2. La activación del receptor AT1 provoca vasoconstricción, hiperactividad simpática y liberación de aldosterona. La presencia de AT2 es menos abundante y su estimulación provoca vasodilatación, inhibe el crecimiento celular, incrementa la apoptosis y está involucrado en el desarrollo del tejido fetal. El incremento de la actividad del SRAA durante la gestación normal, no se traduce en un incremento del tono vascular sino que, por el contrario, existe un estado de refractariedad a la Ang II favoreciendo la vasodilatación y la baja resistencia vascular<sup>97</sup>. El número de receptores AT1 se incrementa desde el primer trimestre y alcanza su máximo al final de la gestación. Durante la gestación normal, los receptores AT1 son monoméricos y son inactivados por las especies reactivas del oxígeno (a diferencia de los receptores heterodiméros, que sí son sensibles a Ang II)<sup>98</sup>. Los AT1 forman un heterodímero con el receptor B2 de la bradiquinina y este complejo AT1/B2 es resistente a la inactivación por las especies reactivas del oxígeno, convirtiéndose de este modo, en receptores hipersensibles a la acción de la Ang II<sup>99</sup>. En la placenta se encuentran receptores AT1 y AT2 lo que demuestra que la Ang II tiene efectos locales para controlar la perfusión útero-placentaria<sup>100</sup>. En la placenta, la generación local de Ang II es responsable de la activación de los receptores AT 1 presentes en el trofoblasto<sup>101</sup>.

En el otro brazo del SRAA, Ang 1-7 tiene funciones contrareguladoras de la Ang II. La Ang 1-7 es un péptido que puede producirse por tres vías posibles. La vía principal es la escisión de la Ang II a través de la enzima convertidora de la angiotensina II (ECA2), la cual ofrece una nueva dimensión en la complejidad del SRAA. La ECA2 se expresa en el riñón, corazón, testículos, sistema nervioso central, hígado y placenta<sup>102</sup>. Otra vía implica la formación de Ang 1-7 directamente a partir de Ang I por la metaloendopeptidasa de membrana (MME). En la tercera vía, Ang I es convertida por ECA2 en Angiotensina 1-9 (Ang 1-9) que posteriormente se convierte en Ang 1-7 mediante la ECA<sup>103</sup>. La Ang 1-7 es un ligando endógeno de los receptores Mas. La activación de los receptores Mas provoca la liberación de óxido nítrico (ON), con funciones similares a las del receptor AT2. (figura 6).



**Figura 6:** Esquema del sistema renina angiotensina andosterona. ECA: enzima convertidora de la angiotensina. MME: metaloendopeptidasa de membrana. AT: receptor de la angiotensina R Mas: Receptor Mas. (Adaptado de Ghadhanfar y col.<sup>95</sup>)

La Ang 1-7 es principalmente vasodilatadora y antiproliferativa, efectos opuestos a los de la angiotensina II. La ECA2 es un inhibidor efectivo de la formación de Ang II, mediante la estimulación de una vía alternativa, indicando su papel como una enzima antihipertensiva<sup>104</sup>. Por tanto, el SRAA debe ser valorado como un sistema de función dual, donde existe un balance entre la acción vasoconstrictora/vasodilatadora, proliferativa/ antiproliferativa, de acuerdo a la relación ECA/ECA2. Así, cuando el balance ECA/ECA2 es mayor, se incrementa la generación de angiotensina II y el catabolismo de Ang 1-7, favoreciendo los efectos inducidos por la Ang II como la vasoconstricción y proliferación; contrariamente, cuando el balance ECA/ECA2 es menor, se favorece la acción vasodilatadora y antiproliferativa inducida por la Ang 1-7.

Existen pocos estudios realizados en humanos acerca del papel que tiene la expresión de la ECA2 y de la Ang 1-7 durante la gestación. Estos demuestran que existe un aumento de la expresión de la Ang 1-7 (determinada en plasma y orina) en mujeres gestantes normotensas, mientras que disminuye de forma significativa en pacientes con preeclampsia<sup>105</sup>. Por otro lado, estudios recientes<sup>106</sup> muestran un incremento de Ang II pero no de Ang 1-7 en las vellosidades coriónicas de la placenta de mujeres con preeclampsia respecto a las gestantes normotensas.

### ***Sistema renina-angiotensina en la preeclampsia.***

El SRAA parece estar implicado en la patogénesis de la preeclampsia aunque todavía está por determinar su papel exacto. A diferencia de lo que ocurre en la gestación normal, en la preeclampsia los niveles circulantes de renina, Ang I y aldosterona están disminuidos, mientras que la ECA está incrementada. Además, en la preeclampsia existe una respuesta exagerada a Ang II. En las gestantes con HTA crónica que desarrollan preeclampsia añadida, el SRA está activado entre las 20-28 semanas igual que en la preeclampsia<sup>107</sup>.

Por lo tanto, esta disminución de la actividad del SRAA junto con el incremento de la sensibilidad a los efectos vasoconstrictores de la Ang II tienen como resultado una disminución de la expansión del volumen, una vasoconstricción generalizada y disminución del gasto cardíaco con descenso de la perfusión renal y placentaria<sup>108</sup>.

**Tabla 8:** Características diferenciales del SRAA en embarazo normal y preeclampsia.

	<b>Gestación normal</b>	<b>Preeclampsia</b>
<b>Renina</b>	++	-
<b>ECA</b>	-	+
<b>Aldosterona</b>	++	+
<b>Ang 1-7</b>	++	-
<b>Angiotensina I</b>	++	+
<b>Angiotensina II</b>	++	+
<b>Sensibilidad a la Ang II</b>	<b>-(Refractariedad)</b>	<b>++(Sensibilidad)</b>
<b>AA-AT1 presencia</b>	<30%	>90%
<b>AA-AT1 actividad</b>	<b>Baja</b>	<b>Alta</b>
<b>Receptor AT1</b>	<b>+ Homodímero</b>	<b>++Heterodímero</b>

ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

(Adaptada de Irani RA y col.<sup>93</sup>)

Esta heterogeneidad en los resultados demuestra la necesidad de profundizar en la investigación sobre el papel que puede desempeñar el SRAA en la preeclampsia.

### ***Anticuerpos agonistas de los receptores AT1 (AA-AT1).***

En la preeclampsia, la estimulación del receptor AT1 de la Ang II puede ser explicada por la heterodimerización de los receptores o, según estudios recientes, por la presencia de autoanticuerpos agonistas del receptor AT1 (AA-AT1), los cuales se unen al receptor AT1 e incrementan los principales factores que contribuyen a la patogénesis de la preeclampsia<sup>100</sup>.

El origen de estos anticuerpos es desconocido, pero se sabe que alteran el funcionamiento normal del SRAA. Existen estudios que indican que la isquemia placentaria, el daño vascular y la respuesta inflamatoria pueden servir como estímulo para la producción de AA-AT1. La presencia de AA-AT1 se asocia al desarrollo de preeclampsia a través de los siguientes mecanismos:

**a.-** Inducción de la secreción de sFlt1, que tiene efectos antiangiogénicos al unirse al PlGF y al VEGF.

**b.-** Estimulación de la secreción de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) El aumento en la producción de PAI-1 provoca disminución de la fibrinólisis, por lo que, al aumentar el depósito de fibrina y disminuir el flujo útero-placentario, se restringiría la invasión endovascular del trofoblasto.

**c.-** Incremento de la producción de las especies reactivas de oxígeno. Éstas son consecuencia de la respiración aeróbica y están reguladas a través del sistema REDOX; sin embargo, su sobreproducción está implicada en el daño directo sobre la placenta y en la alteración en el proceso de la placentación.

En los últimos años, se ha publicado que la presencia en sangre periférica de linfocitos B CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> podría ser indicadora de preeclampsia, favoreciendo la producción de AA-AT1 en las mujeres con preeclampsia<sup>109</sup>. Estos anticuerpos persisten tras el parto y contribuyen al incremento de riesgo cardiovascular descrito en las mujeres que han padecido preeclampsia<sup>110</sup>. Las gestantes con preeclampsia presentan una respuesta exagerada a los agentes vasopresores como la Ang II sin que exista un incremento de los niveles circulantes de la misma. En estas pacientes este fenómeno se relaciona con la expresión aumentada del receptor AT1 por la presencia de AA-AT1 que estimulan el receptor AT1 conjuntamente con la Ang II. Estos anticuerpos se han encontrado en otros modelos de daño endotelial como en el rechazo de órganos sólidos, lo que sugiere que la preeclampsia puede deberse a un daño microangiopático generalizado<sup>111</sup>.

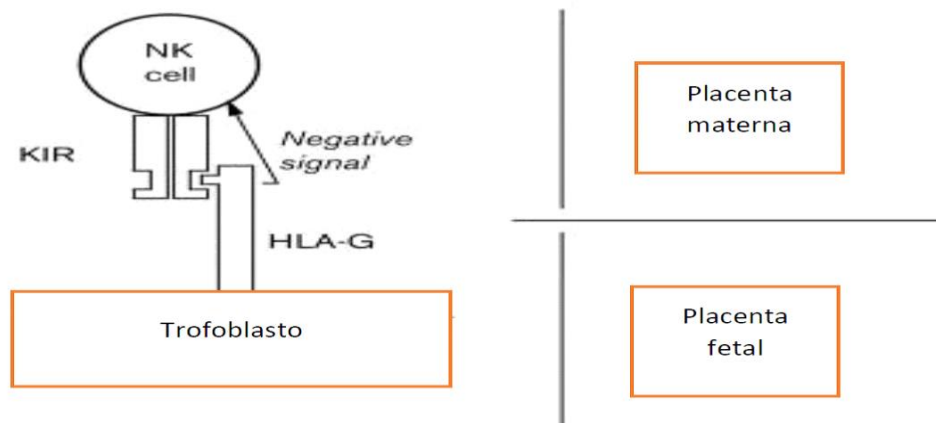
La preeclampsia es una situación de vasoconstricción sistémica con disfunción endotelial generalizada donde están implicadas gran cantidad de sustancias vasoactivas. Además de la Ang II, están descritos otros potentes vasoconstrictores entre los que destacan la endotelina 1<sup>112</sup> y el tromboxano A2<sup>113</sup>, ambas incrementadas en gestantes con preeclampsia. Entre los agentes vasodilatadores, además de la Ang 1-7, destacan la prostaglandina I2, disminuida en la preeclampsia<sup>114</sup>.

### **1.8. Sistema inmunológico en la preeclampsia.**

La gestación está considerada una paradoja inmunológica dado que el feto posee un 50% de información genética procedente del padre, expresando aloantígenos que serían susceptibles de rechazo por parte del sistema inmune materno ya que para la madre, el feto se comporta como un semialoinjerto<sup>115,116</sup>. Así pues, la placenta representa un microambiente inmunológico único donde existe un estado de tolerancia mutua entre dos tejidos antigénicamente diferentes<sup>115</sup>. El sistema inmunológico materno actúa a través de las *Natural Killer* (NK), que interactúan directamente con el trofoblasto y secretan citoquinas que contribuyen a la invasión y remodelación de las arterias espirales uterinas, así como en el mantenimiento del balance angiogénico a través de la secreción de VEGF y PIGF contribuyendo al desarrollo vascular y la circulación placentaria<sup>117</sup>. Las NK tienen un papel muy relevante durante el embarazo, son linfocitos grandes granulares que permiten mantener la inmuno-tolerancia ayudando a crear un ambiente favorable para la placentación, aunque al mismo tiempo tienen potencial citotóxico que permitirían combatir las infecciones uterinas. Los factores angiogénicos y las citoquinas secretadas por las NK en la interfase feto-materno tienen un papel crucial en controlar las funciones del trofoblasto<sup>118</sup> secretando citoquinas que promueven el crecimiento y la diferenciación del trofoblasto y el remodelado de las arterias uterinas<sup>119, 120</sup>. Las NK constituyen la mayor población linfocitaria en el endometrio y son conocidas como NK deciduales (NKd). Las NKd son las células inmunes más abundantes en la interfase materno-fetal constituyendo el 60-70% de los leucocitos uterinos durante el primer trimestre<sup>121</sup> y con una menor presencia en el tercer trimestre<sup>122</sup>. Las NK periféricas (NKp) constituyen el 5-20% de los leucocitos en sangre<sup>123</sup>. La función de las NK viene determinada por la naturaleza de sus receptores, que pueden ser activadores o bien inhibidores. Dependiendo del receptor activado y de la naturaleza del ligando tendrán una acción efectora o de lo contrario tendrán una acción citotóxica. Está descrito que las NKp son altamente citotóxicas, mientras que las NKd son esencialmente secretoras.

Muchos de los ligandos de las NK son moléculas de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad. El reconocimiento entre el sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y los receptores de las NK condiciona la evolución de la gestación y tiene un papel importante en la invasión trofoblástica y en el mantenimiento de la gestación. Las NKd expresan receptores en su membrana diferentes a las NKp; además, el trofoblasto no expresa la mayoría de las moléculas del complejo de histocompatibilidad clase I, que son más polimorfos (HLA-A y HLA-B), aunque sí HLA-C. En su lugar expresan otros como el HLA-G y HLA-E, que son menos polimórficos y con capacidad de atenuar la respuesta

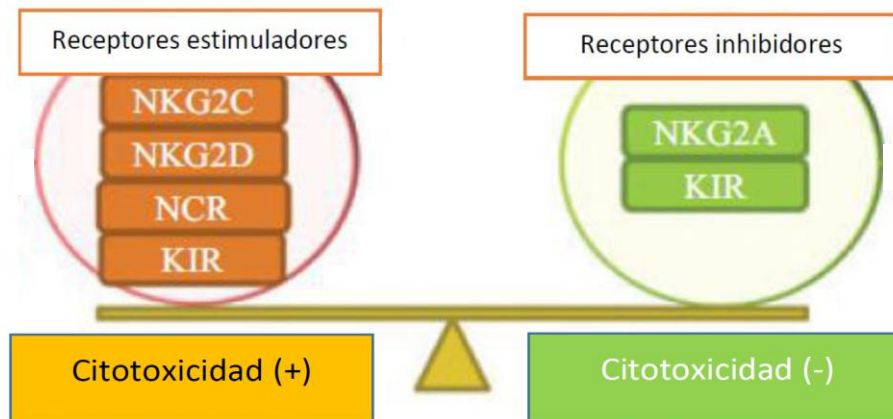
inmunológica materna, impidiendo la acción citotóxica de las NK y favoreciendo así la tolerancia materno-fetal. La expresión del HLA-G en células del trofoblasto provoca una disminución de la actividad de las NK a través de los receptores KIR (receptores inhibitorios). Los KIR envían señales inhibitorias de las células NK uniéndose a las moléculas del HLA no clásico en el trofoblasto y contribuyendo a la tolerancia inmune<sup>122</sup>.



**Figura 7:** HLA-G y trofoblasto (Adaptado de Rodgers y col.<sup>124</sup>)

Así, la regulación de la respuesta inmune en la interfase materno-fetal se caracteriza por la inmadurez antigénica del feto, la baja respuesta inmune materna y el papel del HLA no clásico<sup>125</sup>.

Las NKd son fenotípica y funcionalmente distintas a las células NK de sangre periférica (NKp)<sup>126</sup>. Las NK poseen diferentes receptores que les permite interactuar con diferentes poblaciones celulares (figura 8) entre los cuales cabe destacar los receptores lectina tipo C, que incluyen: *a*) NKG2, encargado del reconocimiento de la molécula no clásica del complejo mayor de histocompatibilidad<sup>127</sup>, *b*) los receptores de citotoxicidad natural (*natural cytotoxicity receptors* [NCR]), y *c*) los receptores KIR de la familia de las inmunoglobulinas, los cuales pueden, a su vez, ser activadores o inhibidores.



**Figura 8:** Esquema de los tipos de receptores presentes en las células NK. NKG2C NCR receptores citotóxicos naturales; KIR *Killer cell immunoglobulin-like receptor*. Adaptado de Fukui y col.<sup>121</sup>

Un estudio describe como las gestantes que desarrollan preeclampsia muestran un porcentaje superior de la expresión de los receptores NKG2A y NKG2C respecto a las gestantes que presentan una gestación sin complicaciones o mujeres no gestantes<sup>121,128</sup>.

En resumen, en la preeclampsia existe una alteración en la expresión de los receptores de las NK provocando un desequilibrio entre ellos e impidiendo una correcta invasión trofoblástica y por tanto un correcto desarrollo de la gestación. Sin embargo, la regulación de estos mecanismos está poco estudiada<sup>129</sup>.





## **2. HIPÓTESIS**



## **HIPÓTESIS**

El embarazo normal se caracteriza por un estado de vasodilatación sistémica provocada por la disminución de las resistencias vasculares desde las primeras semanas de gestación. Este fenómeno se altera de forma precoz en la preeclampsia debido a causas multifactoriales y no bien dilucidadas. La hipertensión aparece como consecuencia de estos trastornos.

Nuestra hipótesis es que los cambios hemodinámicos en el árbol vascular materno, así como determinadas alteraciones en el perfil bioquímico, se producen de forma precoz en la gestación, antes del diagnóstico clínico de preeclampsia. Además, debido a las alteraciones propias de la hipertensión arterial, estos cambios precoces en las gestantes que desarrollarán preeclampsia son diferentes entre normotensas e hipertensas previamente al embarazo.

Algunas de estas alteraciones hemodinámicas y bioquímicas podrían ser predictores precoces del desarrollo de preeclampsia en gestantes normotensas e hipertensas de forma diferenciada, y por tanto ser de utilidad en la práctica clínica diaria en el ámbito de la prevención.



### **3. OBJETIVOS**



**Objetivo principal:**

- Determinar si existen cambios hemodinámicos y/o bioquímicos detectables en el primer trimestre de gestación que sean buenos predictores de preeclampsia, evaluando si existen diferencias entre las gestantes normotensas y las afectas de HTA crónica.

**Objetivos secundarios:**

- Determinar qué marcadores hemodinámicos, presión arterial y frecuencia cardíaca, clínicos o ambulatorios, centrales o periféricos, poseen mayor valor predictivo de preeclampsia en las gestantes, así como valorar los cambios en la variabilidad de la PA y en los patrones circadianos estudiados mediante la MAPA de 24 horas.

- Determinar qué marcadores bioquímicos son buenos predictores de preeclampsia, así como profundizar en el estudio del SRAA, especialmente la actividad enzimática de la ECA y ECA2 en la evolución en la gestación, y su valor predictivo para el desarrollo de preeclampsia.

- Valorar los cambios en la rigidez arterial a lo largo de la gestación y determinar su valor predictivo de preeclampsia.

- Establecer valores de referencia de la normalidad de los parámetros hemodinámicos evaluados en gestantes con desarrollo normal de su gestación.





## **4. MATERIAL y MÉTODOS**



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño.**

Para dar respuesta a los objetivos planteados en la hipótesis, se realizó un estudio prospectivo y observacional, con reclutamiento consecutivo de una cohorte de mujeres gestantes en su primer trimestre de gestación.

### **4.2. Población de estudio.**

Fueron elegibles para entrar en el estudio, entre Diciembre del 2015 y Junio del 2018, todas las gestantes que acudían a la realización de la ecografía obstétrica en su primer trimestre de gestación, remitidas desde Consultas Externas del Servicio de Obstetricia o desde la Unidad de HTA y Riesgo Cardiovascular del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar, y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión que a continuación se especifican.

#### Criterios de inclusión:

1. Gestantes sin hipertensión arterial (HTA) definida como ausencia de tratamiento antihipertensivo y cifras de PA normales (PA inferiores a 140/90 mmHg) en las visitas médicas previas a la gestación, o gestantes con diagnóstico de HTA crónica, según los mismos criterios, conocida antes de la gestación.

2. Edad superior a 18 años.

3. Embarazo único.

4. Obtención del consentimiento informado.

#### Criterios de exclusión:

1. Gestantes con enfermedad renal crónica (estadios 3, 4 o 5) y/o proteinuria conocida previa a la gestación.

2. No disposición a cumplir con el protocolo de estudio.

El consentimiento informado comprendía la autorización para la obtención de muestras sanguíneas y su almacenamiento para su posterior análisis, así como la medida de la presión arterial clínica (periférica y central) y la monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas (MAPA) realizados de forma trimestral junto con los estudios obstétricos establecidos.

### **4.3. Cálculo del tamaño muestral.**

Tomando como referencia los parámetros hemodinámicos clínicos, en concreto la presión arterial media (PAM), se precisaron 90 sujetos en el grupo de control y 9 en el grupo de preeclampsia (prevalencia de un 10%) para detectar una diferencia igual o superior a 11 mmHg. Se asume que la desviación estándar común es de 10, con un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 20%.

### **4.4. Reclutamiento, seguimiento y recogida de información.**

La población de estudio se reclutó de forma consecutiva desde Consultas Externas de Obstetricia y algunas gestantes con HTA crónica fueron reclutadas desde la Unidad de HTA y Riesgo Vascular del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar.

A las gestantes, que aceptaron participar en el estudio, se les realizaron las siguientes evaluaciones de forma trimestral (en las semanas 14<sup>a</sup>, 22<sup>a</sup> y 34<sup>a</sup>) con un seguimiento uniforme, sin modificar el tratamiento o los procedimientos clínicos adicionales que se estimaron oportunos.

Se recogieron los siguientes parámetros en todas las gestantes:

#### **4.4.1. Parámetros demográficos y antropométricos:**

Datos demográficos: fecha de nacimiento, edad en el momento del estudio, origen étnico.

Datos antropométricos: Talla (m) peso (Kg) pre-gestacional documentado en la cartilla materna, cálculo del IMC (Kg/m<sup>2</sup>) basal, así como el peso (Kg) y perímetro braquial (cm) determinados en las visitas trimestrales del estudio.

#### **4.4.2. Parámetros de evaluación clínica:**

Se recogieron factores de riesgo vascular (diagnóstico de HTA crónica, dislipidemia, diabetes, antecedentes familiares de HTA y de enfermedad cardiovascular prematura en familiares de primer grado, hábito tabáquico activo o previo a la gestación), así como antecedentes obstétricos: antecedentes de preeclampsia u otros trastornos relacionados con la HTA en gestaciones previas, paridad y fecha de la última regla.

Datos referidos al tratamiento actual (nombre genérico y dosis): tratamiento antihipertensivo, tratamiento antiagregante y/o anticoagulante, tratamiento hipolipemiante y tratamiento antidiabético. Además, se recabó información sobre cualquier otro tratamiento prescrito.

#### **4.4.3. Exploraciones complementarias:**

##### **a) Determinaciones sanguíneas:**

Todos los procedimientos analíticos en sangre se realizaron en ayunas entre las 8:00 y las 10:00 horas. En el momento en que las gestantes se incluían en el estudio, se determinaron en suero los siguientes parámetros:

- Glucemia en ayunas mediante método enzimático de referencia utilizando hexoquinasa (Tietz; 2006)
- Colesterol total, sus fracciones LDL (low-density lipoprotein) y HDL (high-density lipoprotein), y triglicéridos, mediante método enzimático colorimétrico (Cobas 8000-701, Roche®)
- Ionograma: mediante potenciometría indirecta con electrodos selectivos (Cobas 8000-701, Roche®)
- Ácido úrico: mediante test enzimático colorimétrico (Cobas 8000-701, Roche®)
- Creatinina: mediante prueba cinética colorimétrica basada en el método de Jaffé (Cobas 8000-701, Roche®)
- hsPCR (high-sensitivity proteína -C reactiva): mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Test Immunolite 2000® Syemens®)
- Hemoglobina glicosilada: mediante cromatografía líquida de alta resolución (H.P.L.C.)
- Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A): mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en fase sólida con el analizador Immulite® 2000)
- Hemograma: mediante test pontenciométrico con recuento de partículas y colorimétrico para la hemoglobina (Sysmex XE 2100 Roche®).

Determinaciones de aldosterona plasmática y de actividad de renina plasmática: mediante prueba inmuno-turbidimétrica (LOINC®: RIA) en muestra obtenida tras 30 minutos en reposo en decúbito supino de la gestante.

Se determinó el cociente albúmina/creatinina y el cociente proteína/creatinina en muestras de orina aislada, obtenidas con la primera micción de la mañana mediante inmunoturbidimetría y colorimetría.

Se calculó el filtrado glomerular estimado (FGe) mediante la fórmula CKD-EPI<sup>130</sup> en función de la creatinina, edad y raza.

**Determinación de ECA y ECA2.** Las determinaciones de ECA y ECA 2 se realizaron en el laboratorio de Nefrología Experimental del Servicio de Nefrología del Hospital del Mar, trasladándose las muestras extraídas en hielo seco. Estas muestras se almacenaron y se congelaron a - 80°C hasta que se realizaron los análisis:

- Para la detección de la actividad de la ECA en suero se siguió la siguiente metodología: se incubaron 20  $\mu$ l de suero con tampón borado 0,5M y N-hippuril-His-Leu 27.3 M, pH8.3, a 37°C durante 25 minutos. El aducto fluorescente del catabolismo enzimático de L-histidyl-L-leucine se cuantificó fluorométricamente. Las placas se leyeron utilizando un lector de placas fluorescente (Tecan Infinte 200<sup>®</sup>, TECAN Instruments) a una longitud de onda de excitación y emisión de 360 y 485 nm respectivamente. Las mediciones se realizaron por duplicado y los resultados se expresaron como RFU/ $\mu$ l.

- Para la detección de la actividad de la ECA2 en suero se siguió la siguiente metodología: se incubaron 20  $\mu$ l de suero con un tampón (100 mM Tris-HCl, NaCl 600 mM, 10  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>, pH7.5) en presencia de inhibidores de la proteasa, incluyendo 100 mM e captopril, 5  $\mu$ M de bestatina (Sigma-Aldrich, y 10  $\mu$ M sw Z-Pro-prolinal (Life Sciences Enzo)) Las muestras se incubaron con 20  $\mu$ M de inhibidor específico de ECA2 en reacción tamponada (volumen final de la reacción de 100  $\mu$ L) a 37°C. La actividad de la ECA2 se determinó a las 16 horas. Las placas se leyeron utilizando el lector de placas de fluorescencia (Tecan Infinte 200<sup>®</sup>, TECAN Instruments) a una longitud de onda de excitación y emisión de 320 y 400 nm respectivamente. Los resultados se expresan en unidades de fluorescencia relativa (RFU/ $\mu$ L/m)

**Determinación del inmunofenotipado.** El inmunofenotipado de sangre periférica se realizó mediante citometría de flujo en muestras frescas de sangre periférica obtenidas en los tres trimestres de embarazo por punción venosa en tubos con EDTA. Las muestras fueron pre-tratadas con concentraciones saturantes de IgG humana para bloquear el Fc $\gamma$ R y luego se incubaron con los distintos anticuerpos para definir las subpoblaciones de células Natural Killer (NK). Las muestras se procesaron en un citómetro FACS Canto II y se analizaron mediante el programa FACS Diva v.7. Las células NK fueron definidas como CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup> y sus diferentes subpoblaciones se definieron por la expresión de los receptores CD94/NKG2A, CD94/NKG2C. Los números absolutos se calcularon sobre el número total de linfocitos del hemograma contemporáneo a la muestra.

**Detección de anticuerpos anti-Angiotensin II Receptor 1 (AT1).** Para la determinación de los anticuerpos anti-Angiotensin II Receptor 1 (AT1) se utilizó el kit fabricado por Cell Trend GmbH Ref#12000 (lote ATR46). Los kits proporcionados se mantuvieron en la nevera a 4°C hasta su utilización. Estos anticuerpos se determinaron en suero.

Las muestras analizadas fueron sueros de las participantes recogidos en cada uno de los tres trimestres del embarazo. En total se analizaron 335 muestras. Se priorizó el análisis simultáneo de las muestras que pertenecían a una misma gestante para evitar cualquier sesgo en relación a los distintos días de análisis.

Para la detección de anticuerpos se siguió el protocolo según el fabricante. Las muestras se descongelaban en hielo durante una hora mientras los componentes del kit se llevaban a temperatura ambiente. Tras preparar los reactivos según el protocolo de CellTrend, las muestras se diluían 1:100 (5ul de muestra + 495ul de diluyente) para el test. Tanto las muestras como los puntos de la recta patrón se midieron por duplicado. Tras seguir los pasos indicados y parar la reacción de revelado, la placa de ELISA se leía en el lector de placas TECAN Infinite 200 a dos longitudes de onda ( $\lambda = 450\text{nm}$  y  $\lambda = 620\text{nm}$ ). La sustracción del valor de Densidad Óptica (D.O.) obtenido en  $\lambda = 620\text{nm}$  con el valor obtenido a  $\lambda = 450\text{nm}$  se usó para construir la recta patrón (2,5U/ml; 5U/ml; 10U/ml; 20U/ml; 40U/ml). Se daba por válida la técnica de detección tras comprobar que los valores del control positivo y el control negativo suministrados en el kit se encontraban entre los valores indicados por el fabricante. No tuvimos que descartar ningún kit por no obtener controles adecuados.

Las concentraciones de AT1 en las muestras, expresadas en U/ml, se obtuvieron tras la interpolación en la recta patrón usando el programa Prism GraphPad (RIA data log concentration). Cuando la muestra se diluyó más de 1:100 (propuesta en el protocolo), la concentración de AT1 de las muestras se multiplicó por el valor de la nueva dilución.

En el primer día se testaron la mitad de las muestras que se pueden analizar en un kit. Se quiso comprobar que la dilución de la muestra propuesta en el procedimiento de ensayo era adecuada para nuestro caso. Por tanto, se mantuvo siempre que fue posible la dilución recomendada por el fabricante (1:100). A lo largo de los análisis, nos encontramos con algunas muestras que mostraban valores por encima o por debajo de la curva patrón. En estos casos, se procedió según lo indicado a continuación:

- Para las muestras en que el valor de D.O. superaba el máximo obtenido en la curva patrón, se repetía la medición con una dilución previa. En todos los casos se diluyó 1:5. Con ello se conseguía que la muestra se diluyera en el pocillo de ensayo hasta 1:500. No se necesitaron otras diluciones mayores o intermedias para conseguir que las muestras entraran dentro de los márgenes marcados por la curva patrón. En estos cálculos, el resultado final de la interpolación se multiplicaba por 5 para obtener la concentración real de los anticuerpos en la muestra.



- Para las muestras con un valor de D.O. menor que el punto mínimo de la curva patrón, se optó por reducir la dilución inicial propuesta por el fabricante. Por este motivo se probó la dilución 1:50. De todas formas se comprobó que, en general, las muestras que no se podían determinar usando la dilución 1:100 tampoco se determinaban en la nueva dilución.

El criterio para considerar una medición no válida y decidir repetir la determinación de una muestra fue, como se ha expuesto, la obtención de valores que no se encontraban entre los delimitados por la curva patrón. Otra razón para considerar que la medición de una muestra no era válida fue que sus duplicados tuvieran un coeficiente de variación (CV) mayor al 15%. En estos casos, la determinación se repetía. No han sido muchos los casos con  $CV > 15\%$ . Se ha obtenido un promedio de CV inferior al 5%, con valores mínimos de 0,5% y máximos de 14%.

#### **b) Medida de la Presión Arterial (PA):**

Se determinó la PA mediante diferentes métodos:

**PA clínica periférica:** realizada en cada visita mediante dispositivo oscilométrico semiautomático validado, calibrado de acuerdo con las recomendaciones de las guías vigentes. Tensiómetro OMRON (Digital Blood Pressure Monitor Modelo HEM-907 XL IntelliSense®, Japan)

La determinación de la PA se realizó de acuerdo con las directrices de la guía de la Sociedad Europea de HTA para la medida de PA en la consulta<sup>131</sup>. La gestante permanecía cómodamente sentada durante 5 minutos, previos a la determinación de la PA, con la espalda apoyada en el respaldo y el brazo apoyado en una superficie plana, a la altura del corazón en una habitación tranquila, sin ruidos y con una temperatura ambiental adecuada. Se determinaron 3 lecturas consecutivas, separadas por intervalos de 2 minutos y con el manguito de tamaño adecuado al perímetro del brazo.

La determinación de la PA se realizó en ambos brazos tomando como brazo de referencia aquel con las lecturas de PA más elevadas. La PA clínica definitiva fue la obtenida a partir del promedio de las 3 determinaciones.

Se recogieron los datos de la presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM) según la fórmula  $PAM = PAS + (2 \times PAD) / 3$ , la presión de pulso (PP, diferencia entre PAS y PAD) y frecuencia cardíaca (FC).

**Monitorización ambulatoria de la presión arterial de 24 horas (MAPA-24h):** realizada en cada visita mediante monitor SpaceLabs 90207® (Spacelabs Inc, Richmond, Washington, USA) calibrado y validado para mujeres gestantes<sup>132</sup> colocado en el brazo no dominante entre las 8 y las 10 h, con un tamaño de manguito adecuado al diámetro del brazo y programado para registrar la PA cada 20 minutos durante el período diurno y cada 30 minutos durante el período nocturno. Los períodos diurno y nocturno se definieron en función de los horarios de sueño y vigilia que las gestantes detallaban en el diario de la MAPA. Se consideró válido un registro cuando existía un mínimo de 70% de lecturas válidas y al menos una lectura válida en cada hora. Se recogieron los datos de PAS, PAD y PAM en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas, así como las desviaciones estándar de la PAS, PAD y PAM en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas. También se determinaron la FC y la PP en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas.

Se definió el patrón circadiano según el cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM. Se consideró patrón **reductor** si el cociente de PA noche/día era  $< 0,9$  y  $> 0,8$ , **reductor leve** si el cociente de PA noche/día era  $< 1$  y  $> 0,9$ , **reductor extremo** si cociente de PA noche/día era  $< 0,8$  y **“riser”** si el cociente noche/día era  $\geq 1$  según establecen las guías de la Sociedad Europea de HTA<sup>133</sup>.

Para el cálculo de la variabilidad de la PA y FC mediante MAPA 24 horas, se utilizaron los siguientes métodos:

- **Desviación estándar** (DE) de la PAS, PAD y PAM en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas.
- **Coefficiente de Variación** (CV) obtenido mediante la siguiente fórmula:  $CV = DE \times 100 / PA$ , calculado para PAS y PAD y la FC en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas.
- **Desviación estándar ponderada** o “*Weighted Standard Deviation*” (WSD) calculada mediante la fórmula:  $WSD = (DE \text{ día} \times 14) + (DE \text{ noche} \times 6) / 20$ <sup>134</sup>
- **“Average Real Variability”**: El ARV es el promedio de los valores absolutos de las diferencias entre lecturas consecutivas. Se obtiene mediante la fórmula<sup>135</sup>:

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

Dónde:

- N es el número total de mediciones.

- K indica el orden de la medida.
- BP (*Blood pressure*) es la medida tomada.

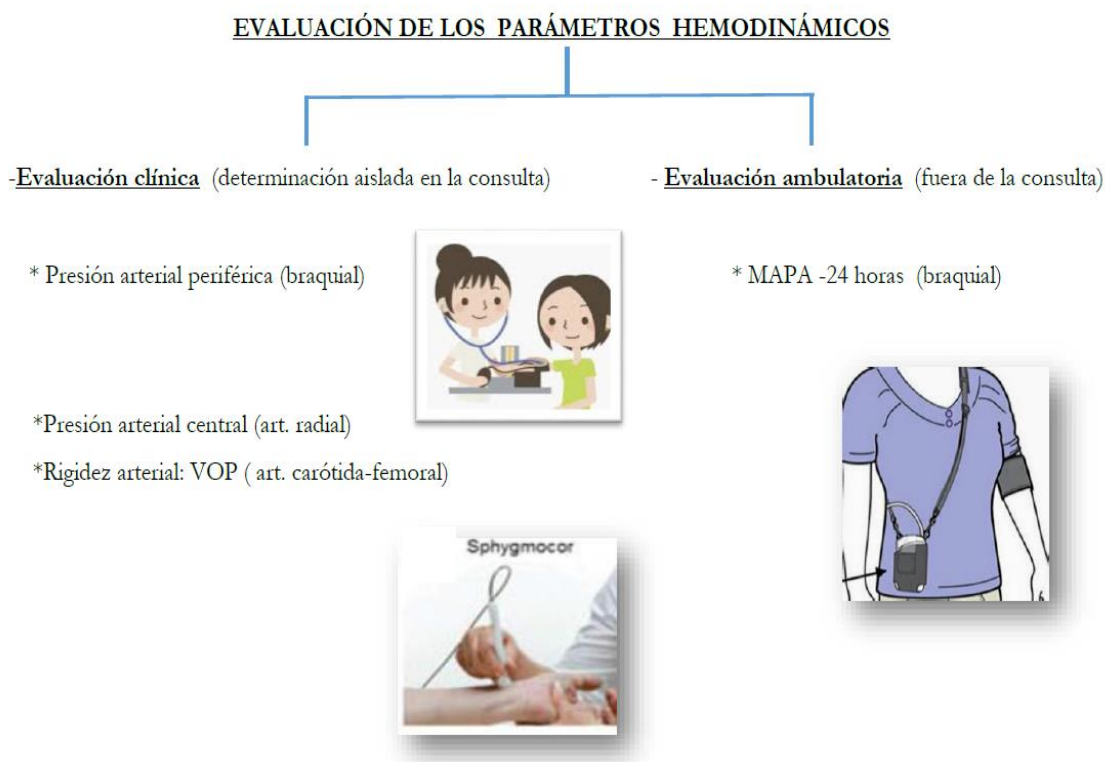
**Presión clínica central:** realizada en cada visita mediante tonometría por aplanamiento radial con el dispositivo Sphygmocor® (Atcor Medical Australia). Para su estimación se siguió la siguiente metodología: introducción de los datos de la paciente (edad, sexo, PA periférica en la consulta, peso y talla) en el software del dispositivo; con la paciente en sedestación, se colocaba el tonómetro sobre la arteria radial realizando presión suficiente como para poder obtener un buen registro de la onda de pulso durante al menos 10 segundos. La validación de la lectura tenía lugar cuando se conseguía un índice del operador, proporcionado por el propio dispositivo, superior al 80 %. Mediante el algoritmo incorporado en el software se estimaron los parámetros de PAS central (PASc) y PAD central (PADc), presión de pulso central, (PPc) ( $PPc = PASc - PADc$ ), PAM central, (PAM) ( $PAMc = PASc + (2 \times PADc) / 3$ ), presión de aumento e índice de aumento (IAX) para frecuencia cardíaca estimada a 75 latidos por minuto. La presión de aumento (en mmHg) se calcula en base a la diferencia entre el primer y el segundo pico sistólico de la onda de pulso a nivel de la aorta ascendente). El IAX (en %) se representa como un porcentaje del cociente entre la presión de aumento respecto de la PP central. Se promedió los resultados de dos registros válidos obtenidos de forma consecutiva.

### c) Medida de la rigidez arterial:

Se llevó a cabo mediante la determinación de la **velocidad de la onda de pulso (VOP)** entre las arterias carótida y femoral mediante Sphygmocor® (Atcor Medical, Australia). Con la gestante en decúbito supino se monitorizó electrocardiográficamente la despolarización ventricular. Se introdujo en el software los datos de edad, sexo, talla y cifras de PA periférica, además de la distancia (en mm) entre el manubrio esternal y la arteria carótida (distancia proximal) y la distancia entre el manubrio esternal y la arteria femoral (distancia distal). Se procedió a la obtención de un buen registro de la onda del pulso tanto a nivel carotídeo como a nivel femoral mediante tonometría por aplanamiento. Una vez obtenidos los registros en ambos niveles, se obtenía el valor de la VOP mediante el algoritmo incorporado al dispositivo. Se promedió los resultados de dos registros válidos obtenidos de forma consecutiva.

En las diferentes visitas de la gestante, para la determinación de la distancia proximal y distal, necesarias para el cálculo de la VOP, se tomó como referencia las medidas registradas en la primera visita, debido a que estos parámetros varían con el progreso de la gestación.

El esquema de evaluación clínica de los parámetros hemodinámicos se resume en la figura 9



**Figura 9.** Evaluación de los parámetros hemodinámicos de las mujeres gestantes.

#### **4.5. Valoración de eventos**

La existencia de **preeclampsia** se definió según la clasificación propuesta por el Programa Nacional para educación en Hipertensión del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, en colaboración con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)<sup>18</sup> HTA “de novo” (PAS  $\geq$  140 y/o PAD  $\geq$  90 mmHg) aparecida después de la 20ª semana de gestación acompañada de proteinuria y/o aparición de disfunción hepática, deterioro renal, alteraciones neurológicas, hemólisis o plaquetopenia y/o retraso del crecimiento fetal.

La **preeclampsia añadida a HTA crónica** se definió como la aparición, en una gestante con HTA crónica, de los trastornos previamente descritos.

Se distinguió entre preeclampsia tardía y precoz en función de la edad gestacional en el momento de la aparición de la clínica, considerando *preeclampsia precoz* cuando la edad gestacional es inferior o igual a 34 semanas y *preeclampsia tardía* si la edad gestacional es superior a 34 semanas.

El uso profiláctico de AAS a dosis bajas, se inició en aquellas gestantes con riesgo de desarrollar preeclampsia según las actuales directrices<sup>54,55</sup>, es decir, con antecedentes de preeclampsia, especialmente cuando se acompaña de un resultado adverso, gestación múltiple, HTA crónica, diabetes tipo 1 o 2, enfermedad renal o enfermedad autoinmune (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico o síndrome antifosfolípido).

Todas las mujeres incluidas en el estudio se clasificaron en función de la aparición de algunos de los eventos. La forma principal de clasificación fue la constituida por los 4 grupos excluyentes entre sí que formaron:

- 1.- mujeres normotensas con gestación normal.
- 2.- mujeres normotensas afectas de preeclampsia.
- 3.- mujeres con HTA crónica con gestación normal.
- 4.- mujeres con HTA crónica y preeclampsia añadida.

#### **4.6. Análisis estadísticos**

Se elaboró una base de datos mediante SPSS (versión 19.0) con el que se analizaron posteriormente los resultados. Así mismo, algunos análisis fueron realizados mediante el programa estadístico STATA.

Los resultados se presentan como la media  $\pm$  desviación estándar para las variables de distribución normal; como mediana y rango intercuartil para las variables de distribución no normal y como frecuencias para las variables categóricas.

Para las variables cuantitativas de distribución normal, se compararon los grupos mediante *T* de Student para muestras con dos categorías. Para la comparación entre grupos de variables no paramétricas, se utilizó los tests de la U de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis. Se utilizó el test de Chi-cuadrado para la comparación de variables categóricas. Para el estudio de diferencias de variables entre grupos se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson para variables de distribución normal y para las no paramétricas el coeficiente de correlación de Spearman.

El poder predictivo de preeclampsia para los distintos parámetros se evaluó mediante el área bajo la curva ROC y su intervalo de confianza al 95%. Asimismo, y partiendo de la estimación de la curva ROC se establecieron puntos de corte (*cutoffs*) orientativos para la predicción de preeclampsia para cada uno de los parámetros estudiados. Para ello, se utilizó el índice de Youden:  $J = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$  tomando en consideración el punto muestral que

maximiza dicho índice. Para cada uno de los puntos de corte, y partiendo de la tabla 2 x 2 que definen, se calcularon las distintas medidas de exactitud diagnóstica (*Diagnostic accuracy*): sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo.

#### **4.7. Aspectos éticos:**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro centro. Todas las gestantes incluidas fueron debidamente informadas de todos los objetivos, procedimientos y etapas del estudio. Todas firmaron su consentimiento antes de iniciar cualquier exploración complementaria relacionada con el estudio.

El estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki, modificación 59ª de la Asamblea General, Seúl, Corea, (Octubre 2008) sobre las investigaciones con seres humanos y fines terapéuticos y el bienestar de la persona que participa en la investigación como primacía sobre todos los otros intereses.

Los datos han sido tratados con absoluta confidencialidad de acuerdo con la “la Ley de Protección de Datos 15/99 de 13 de Diciembre”, que tiene por objeto garantizar y proteger, en lo que concierne al tratamiento de los datos personales, las libertades públicas y los derechos fundamentales de las personas físicas, y especialmente de su honor e intimidad personal y familiar de todos los pacientes que participen en el estudio.



## **5. RESULTADOS**





## 5. RESULTADOS

### 5.1. Población del estudio GESMAR: Análisis descriptivo.

Se reclutaron 144 mujeres gestantes durante el período de estudio. Se produjo pérdida de seguimiento en un total de 24 gestantes (10 en el 2º trimestre y 14 en el 3º trimestre) debido a los motivos especificados en la figura 1.

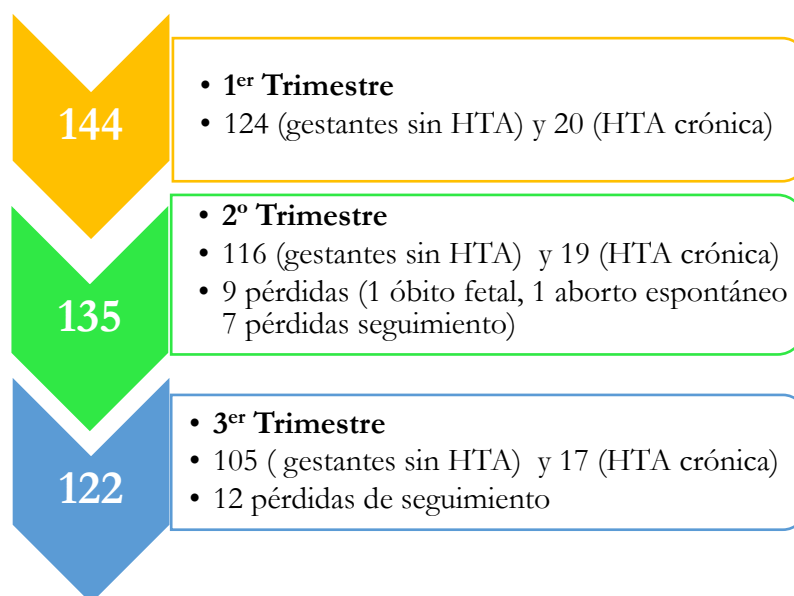


Figura 10: Flujo de la población de estudio.

Se evaluaron 144 mujeres gestantes reclutadas de forma consecutiva en su primer trimestre de gestación. Consideramos **2 cohortes** de estudio:

**Cohorte A:** gestantes sin antecedentes de HTA crónica (n=124). De ellas, 116 presentaron una gestación normal y 8 desarrollaron preeclampsia.

**Cohorte B:** gestantes con antecedentes de HTA crónica (n=20). De ellas, 9 presentaron una gestación normal y 11 desarrollaron preeclampsia añadida a HTA crónica.

La valoración trimestral de todas las gestantes se realizó de acuerdo a la siguiente cronología, calculada a partir de la fecha de última regla.

- **1º trimestre:**  $13,7 \pm 2,0$  semanas (N=144)
- **2º trimestre:**  $21,8 \pm 2,0$  semanas (N=135)
- **3º trimestre:**  $34,2 \pm 5,3$  semanas (N=122)

En la tabla 9 se muestran las características demográficas basales de la población total incluida en el estudio GESMAR.

**Tabla 9:** Características basales de la **población total** del estudio GESMAR.

	<b>Cohorte A N=124</b>	<b>Cohorte B N=20</b>	<b>p</b>
Edad materna al inicio de la gestación, (años)	34,2 ± 5,2	34,2 ± 3,8	0,981
IMC basal, (Kg/m <sup>2</sup> )	24,7 ± 4,2	28,2 ± 5,5	<b>0,001</b>
Primiparas, n (%)	56 (45,9)	2 (10)	<b>0,002</b>
Antecedentes de preeclampsia previa, n (%)	17 (13,9)	5 (26,3)	0,148
Caucásicas, n (%)	86 (69,4)	9 (45)	<b>&lt;0,001</b>
No caucásicas, n (%)	24 (30,6)	11(55)	

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%).IMC: índice de masa corporal.

Las gestantes con antecedentes de HTA crónica presentaban basalmente un índice de masa corporal (IMC) más elevado (28,2Kg/m<sup>2</sup> versus 24,7 Kg/m<sup>2</sup>), una mayor paridad y sin diferencias en relación a la edad en el momento de la gestación respecto a las gestantes sin antecedentes de HTA crónica.

En relación al origen étnico, un 69% de las gestantes sin HTA crónica son de origen caucásico, mientras que las gestantes con HTA crónica son caucásicas en el 45%.

La incidencia de la preeclampsia en la cohorte A (gestantes sin antecedentes de HTA crónica) fue del 6,45% (8/124) y en todos los casos su forma de presentación fue de aparición tardía. La incidencia de preeclampsia añadida entre las gestantes de la cohorte B (con antecedente de HTA crónica) fue del 55% (11/20): 8 presentaron preeclampsia tardía y 3 presentaron preeclampsia precoz.

## **COHORTE A**

### **5.2. Parámetros clínicos y demográficos basales en gestantes normotensas.**

En la tabla 10 se muestran las características basales demográficas de las 124 gestantes inicialmente normotensas. Las gestantes que desarrollaron preeclampsia presentaron basalmente un IMC más elevado que las que tuvieron una gestación normal (28,2 Kg/m<sup>2</sup> versus 24,5 Kg/m<sup>2</sup>). Además, el 87% de las gestantes que presentaron preeclampsia referían antecedentes de HTA en familiares de primer grado con una prevalencia significativamente superior a las de las mujeres con gestación normal.

En relación a las distribución étnica de las gestantes, aquellas de raza no caucásica (n=38) en especial las procedentes de Sudamérica y del Sudeste Asiático, presentaron una mayor incidencia de preeclampsia que las caucásicas (62,5% versus 37,5%) aunque esta diferencia

no alcanzó la significación estadística. El resto de características demográficas y/o antecedentes patológicos entre las gestantes, no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 10:** Características clínicas y demográficas basales en las gestantes normotensas, comparando las que presentaron una gestación normal con las que desarrollaron preeclampsia.

	<b>Gestación normal</b> <b>N=116</b>	<b>Preeclampsia</b> <b>N=8</b>	<b>p</b>
<b>Edad materna al inicio de la gestación.</b> <b>(años)</b>	34,3 ± 5,1	31,8 ± 5,7	0,199
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	83 (71,6)	3 (37,5)	0,057
No caucásica	33 (28,4)	5 (62,5)	
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	83 (71,6)	3 (37,5)	
América del Sur	24 (20,7)	2 (25)	
Sudeste Asiático	8 (6,9)	2 (25)	<b>0,014</b>
Asia Oriental	1 (0,9)	1 (12,5)	
<b>Primíparas, n (%)</b>	53 (46,1)	3 (37,5)	0,463
<b>IMC basal, (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,51 ± 4,1	28,2 ± 4,1	<b>0,013</b>
IMC < 30, n (%)	102 (87,9)	5 (62,5)	
IMC ≥ 30, n (%)	14 (12,1)	3 (37,5)	0,078
<b>Tabaco, n (%)</b>			
Si	18 (15,7)	0 (0)	
No	71 (61,7)	6 (75)	0,477
Ex-fumadora	27 (23,3)	2 (25)	
<b>Ant.familiares HTA, n (%)</b>	52 (45,2)	7 (87,5)	<b>0,023</b>
<b>Ant. de Diabetes, n (%)</b>			
DM tipo 1	1 (0,9)	0 (0)	0,932
DM tipo 2	1 (0,9)	0 (0)	
<b>Ant. de Dislipidemia, n (%)</b>	1 (0,9)	1 (12,5)	0,126

Los resultados se expresan como media ±DE o n (%).IMC: índice de masa corporal.

### **5.3. Parámetros del 1<sup>er</sup> trimestre.**

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes normotensas correspondientes a su primer trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las **13,7 ± 2,0 semanas** de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

### 5.3.1. Parámetros hemodinámicos:

#### 5.3.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.*

En las tablas 11 y 12 se muestran los parámetros hemodinámicos de PA clínica (periféricos y centrales) determinados en el primer trimestre de gestación. En las gestantes que después desarrollaron preeclampsia se observaron valores más elevados de PAS, PAD y PAM respecto al grupo de mujeres que presentaron una gestación normal.

**Tabla 11:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica en el 1<sup>er</sup> trimestre.

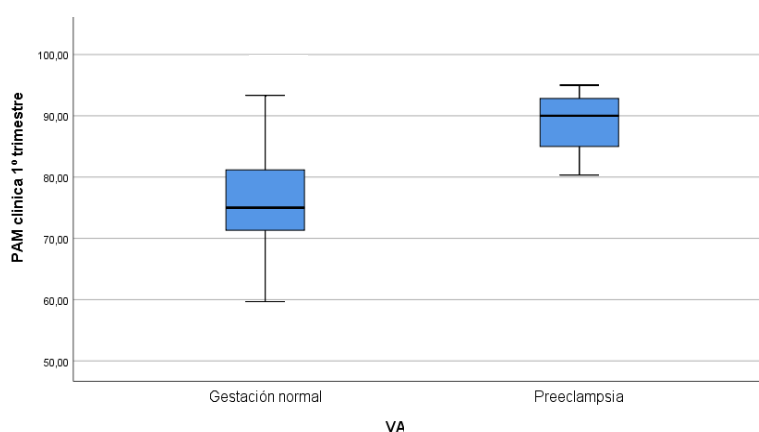
1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
PAS periférica (mmHg)	104,7 ± 8,9	120,6 ± 10,7	<0,001
PAD periférica (mmHg)	62,0 ± 7,8	75,7 ± 8,6	<0,001
PAM periférica (mmHg)	76,2 ± 7,4	90,6 ± 9,1	<0,001
FC (lpm)	79,2 ± 10,8	83,3 ± 12,0	0,30

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 12:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial central en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
PAS central (mmHg)	93,5 ± 8,4	108,3 ± 10,6	<0,001
PAD central (mmHg)	63,3 ± 8,3	77,5 ± 8,4	<0,001
PAM central (mmHg)	73,4 ± 7,7	87,7 ± 8,9	<0,001

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.



**Figura 11:** Diagrama de caja que muestra los niveles de presión arterial media (PAM) en el primer trimestre de gestación, en las gestantes que han presentado una gestación normal (n=116) y las que han presentado preeclampsia (n=8).

### 5.3.1.2. Parámetros de rigidez arterial.

No se observaron diferencias significativas en los parámetros de rigidez arterial entre las gestantes que desarrollaron preeclampsia y las que presentaron una gestación normal (tabla 13).

**Tabla 13:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> trimestre	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
PP periférica (mmHg)	42,7 ± 7,4	44,7 ± 4,9	0,467
PP central (mmHg)	30,2 ± 5,9	31,3 ± 4,5	0,589
Presión de Aumento (mmHg)	5,8 ± 3,5	5,7 ± 3,0	0,969
IAX 75 lpm (%)	18,1 ± 9,2	20,0 ± 7,4	0,588
VOP (m/s)	6,2 ± 0,9	6,8 ± 1,4	0,115

Los resultados se expresan como media ± DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

### 5.3.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.

En la tabla 14 se detallan los valores de la MAPA de 24 horas. Se observan valores significativamente más elevados de PAS, PAD y PAM en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas, así como de FC, en las gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia respecto a las que tuvieron una gestación normal.

**Tabla 14:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre.

MAPA-24 1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N= 116	Preeclampsia N= 8	<i>p</i>
PAS día (mmHg)	111,5 ± 8,7	122,6 ± 7,5	<0,001
PAD día (mmHg)	69,0 ± 6,2	77,7 ± 7,0	0,001
PP día (mmHg)	42,4 ± 5,7	44,8 ± 4,2	0,231
PAM día (mmHg)	83,0 ± 6,3	92,5 ± 6,6	0,001
FC día (lpm)	84,3 ± 8,5	91,2 ± 9,0	0,029
PAS noche (mmHg)	99,7 ± 9,4	108,8 ± 5,7	0,008
PAD noche (mmHg)	57,8 ± 5,7	64,1 ± 4,4	0,003
PP noche (mmHg)	41,9 ± 6,3	44,5 ± 5,1	0,268
PAM noche (mmHg)	72,1 ± 6,1	80,1 ± 4,2	<0,001
FC noche (lpm)	72,5 ± 8,1	81,1 ± 6,8	0,005
PAS 24 horas (mmHg)	107,3 ± 8,3	117,5 ± 6,4	0,001
PAD 24 horas (mmHg)	65,1 ± 5,5	73,1 ± 5,7	<0,001
PP 24 horas (mmHg)	42,2 ± 5,6	44,7 ± 4,4	0,222
PAM 24 horas (mmHg)	79,1 ± 5,7	87,8 ± 5,8	<0,001
FC 24 horas (lpm)	80,0 ± 8,0	87,6 ± 7,7	0,011

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

### 5.3.1.4. Variabilidad de la PA.

La variabilidad de la presión arterial, obtenida a partir de los parámetros de la MAPA de 24 horas, se evaluó mediante los diferentes métodos descritos en el apartado de Material y Métodos. Así, se obtuvieron los datos de:

a) *Desviación estándar de PAS, PAD y PAM en período diurno, nocturno y de 24 horas.*

**Tabla 15:** Variabilidad de la PA según la desviación estándar (DE) en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	P
PAS día-DE (mmHg)	8,9 ± 2,1	10,3 ± 2,3	<b>0,053</b>
PAD día-DE (mmHg)	7,8 ± 1,7	8,7 ± 2,4	0,162
PAS noche-DE (mmHg)	7,6 ± 2,6	9,7 ± 3,3	<b>0,034</b>
PAD noche-DE (mmHg)	6,5 ± 2,2	7,9 ± 1,9	0,071
PAS 24h-DE (mmHg)	10,5 ± 2,5	12,3 ± 2,5	<b>0,055</b>
PAD 24h-DE (mmHg)	9,3 ± 2,1	10,8 ± 2,2	0,062

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

En la tabla 15 se muestra como en el 1<sup>er</sup> trimestre existen diferencias significativas de la variabilidad de la PA determinada mediante la desviación estándar (DE) para PAS nocturna, y limítrofe para la PAS diurna y de 24 horas, con unos valores más elevados en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia a final de la gestación.

b) *Coefficiente de variación (CV) obtenido mediante la fórmula  $CV=DE \times 100 / PA$ , calculado para PAS, PAD y FC en períodos diurno, nocturno y de 24 horas.*

**Tabla 16:** Variabilidad de la PA según el coeficiente de variación en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	P
PAS día CV, %	7,9 ± 1,6	8,4 ± 1,9	0,417
PAD día CV, %	11,3 ± 2,5	11,2 ± 2,5	0,842
PAS noche CV, %	7,6 ± 2,4	9,0 ± 3,3	0,132
PAD noche CV, %	11,2 ± 3,6	12,5 ± 3,3	0,341
PAS 24h CV, %	10,3 ± 2,2	11,9 ± 2,1	0,389
PAD 24h CV, %	14,8 ± 2,8	16,2 ± 2,7	0,755

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, CV: coeficiente de variación.

La variabilidad de la PA determinada en el primer trimestre mediante el CV no mostró diferencias significativas de la PAS y PAD en los diferentes períodos del registro.

c) *Desviación estándar ponderada o "Weighted Standard Deviation" (WSD) calculada mediante la fórmula  $WSD = [(DE \text{ día} \times 14) + (DE \text{ noche} \times 6)] / 20$  para la PAS y PAD.*

**Tabla 17:** Variabilidad de la PA según el cálculo de la desviación estándar ponderada “*Weighted Standard Deviation*” (WSD) de la PAS y PAD en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	P
WSD PAS (mmHg)	8,5 ± 1,8	10,1 ± 2,0	<b>0,017</b>
WSD PAD (mmHg)	7,4 ± 1,5	8,5 ± 1,7	0,066

Los resultados se expresan como media ±DE. WSD: Weighted Standard Deviation, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

La variabilidad de la PAS determinada mediante la WSD también mostró valores más elevados en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia.

**d)** *Average Real Variability (ARV) definido como:*

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

**Tabla 18:** Variabilidad de la PA según el cálculo de la “*Average Real Variability*” (ARV) de la PAS, PAD y PAM en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	P
ARV-PAS (mmHg)	6,5 ± 1,7	7,8 ± 2,6	0,976
ARV-PAD (mmHg)	5,6 ± 1,5	6,2 ± 1,7	0,821
ARV-PAM (mmHg)	5,5 ± 1,4	6,1 ± 1,4	0,314

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

No se encontraron diferencias significativas en la variabilidad de la PA determinada mediante el cálculo de la ARV entre las gestantes.

### 5.3.1.5. Patrones circadianos.

El patrón circadiano determinado para la PAS, PAD y PAM mediante MAPA de 24 horas no mostró diferencias significativas entre las mujeres que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia (tabla 19).



**Tabla 19:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
<b>PAS</b>			0,818
Patrón reductor, n (%)	56 (50,5)	4 (50)	
Patrón reductor leve, n (%)	50 (45)	4 (50)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	5 (4,5)	-	
Patrón reductor extremo, n (%)	-	-	
<b>PAD</b>			0,271
Patrón reductor, n (%)	58 (52,3)	7 (87,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	17 (15,3)	-	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	3 (2,7)	-	
Patrón reductor extremo, n (%)	33 (29,7)	1 (12,5)	
<b>PAM</b>			0,621
Patrón reductor, n (%)	45 (40,5)	5 (62,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	32 (28,8)	2 (25)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	3 (2,7)	-	
Patrón reductor extremo, n (%)	31(27,9)	1(12,5)	

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

El cociente noche/día determinado para la PAS, PAD y PAM mediante MAPA de 24 horas no mostró diferencias significativas entre la gestantes que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia (tabla 20).

**Tabla 20:** Cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM obtenido mediante MAPA 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
PAS noche/día	0,89 ± 0,05	0,88 ± 0,04	0,83
PAD noche/día	0,83 ± 0,06	0,82 ± 0,04	0,65
PAM noche/día	0,86 ± 0,05	0,86 ± 0,04	0,95

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

### 5.3.2. Parámetros analíticos.

No se encontraron diferencias en los parámetros bioquímicos generales entre las gestantes que tuvieron una gestación normal y las que desarrollaron preeclampsia (tabla 21).

**Tabla 21:** Parámetros analíticos en el 1<sup>er</sup> trimestre en las gestantes normotensas.

	<b>Gestación normal</b> <b>N=116</b>	<b>Preeclampsia</b> <b>N=8</b>	<b>P</b>
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	79,4 ± 11,2	82,8 ± 15,5	0,414
<b>Urea (mg/dL)</b>	17,4 ± 4,6	18,2 ± 4,4	0,643
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,906
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	2,8 ± 0,5	2,6 ± 0,4	0,391
<b>Sodio (mmol/L)</b>	137,1 ± 1,9	137,0 ± 1,6	0,839
<b>Potasio (mmol/L)</b>	4,0 ± 0,2	4,0 ± 0,2	0,733
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	180,6 ± 26,6	177,4 ± 36,7	0,761
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	103,6 ± 25,0	99,8 ± 23,0	0,696
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	69,3 ± 13,3	65,5 ± 18,3	0,487
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	105,0 ± 48,7	106,1 ± 63,7	0,953
<b>hs-PCR (mg/dL)*</b>	0,57 [0,02-4,8]	1,06 [0,14-3,37]	0,260
<b>ACOR (mg/g)*</b>	3,9 [1,2-27]	3,6 [2-53,2]	0,565
<b>PCOR (mg/g)*</b>	77,7 [35-226]	96,5 [48-160]	0,153

\* Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina/creatinina en orina, PCOR: cociente proteína/creatinina en orina.

En la primera visita, las mujeres gestantes que desarrollaron preeclampsia presentaban un peso superior al de las que tuvieron una gestación normal, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística ( $71,9 \pm 12,2$  vs  $64,9 \pm 12,0$  Kg,  $p=0,113$ ).

### 5.3.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

#### **5.3.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina: ECA y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).**

En la tabla 22 se muestran los parámetros analíticos que corresponden al estudio del SRAA. Las gestantes que desarrollaron preeclampsia tenían un nivel de actividad ECA2 superior a las que presentaron una gestación normal. Otros componentes del SRAA, aldosterona plasmática, actividad de renina plasmática y ECA, no mostraron diferencias estadísticamente significativas. La expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1), si bien estaba aumentada en las mujeres que padecieron preeclampsia, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 22:** Parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona y expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) determinados en el 1<sup>er</sup> trimestre.

	<b>Gestación normal</b> <b>N=91</b>	<b>Preeclampsia</b> <b>N=8</b>	<b>P</b>
<b>Aldosterona (ng/dL)</b>	234 [51-822]	246 [176-501]	0,424
<b>ARP (ng/mL/h)</b>	3,5 [0,1-32]	3,3 [2,1-32]	0,934
<b>ECA (RFU/μL)*</b>	1358,3 ± 341,9	1418,6 ± 217,3	0,626
<b>ECA2 (μL/h)</b>	11,3 [4,55-29,6]	18,3 [6,5-27,1]	<b>0,014</b>
<b>ECA/ECA2*</b>	127,7 ± 58,8	89,1 ± 30,3	0,071
<b>AA-AT1 (U/ml)*</b>	9,8 ± 8,72	12,7 ± 8,3	0,398

\* Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ]. ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

#### **5.4. Parámetros del 2º trimestre.**

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes normotensas correspondientes a su segundo trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las **21.8 ± 2 semanas** de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

##### **5.4.1. Parámetros hemodinámicos:**

##### **5.4.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.***

En las tablas 23 y 24 se muestran los parámetros hemodinámicos de PA clínica (parámetros periféricos y centrales) determinados en el segundo trimestre de gestación. En las gestantes que después desarrollaron preeclampsia se observan valores más elevados de PAS, PAD y PAM respecto al grupo de mujeres con gestación normal, como en el primer trimestre.

**Tabla 23:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica en el 2º trimestre.

<b>2º Trimestre</b>	<b>Gestación normal</b> <b>N=107</b>	<b>Preeclampsia</b> <b>N=8</b>	<b>p</b>
<b>PAS periférica (mmHg)</b>	103,4 ± 8,4	115,2 ± 5,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAD periférica (mmHg)</b>	58,7 ± 7,2	71,5 ± 6,9	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAM periférica (mmHg)</b>	73,6 ± 7,0	86,1 ± 6,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>FC (lpm)</b>	81,8 ± 10,3	91,6 ± 12,0	<b>0,011</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 24:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial central en el 2º trimestre.

2º Trimestre	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
<b>PAS central (mmHg)</b>	90,8 ± 8,1	102,6 ± 6,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAD central (mmHg)</b>	60,1 ± 7,3	73,5 ± 7,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAM central (mmHg)</b>	70,3 ± 7,1	83,2 ± 6,2	<b>&lt;0,001</b>

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media.

#### **5.4.1.2. Parámetros de rigidez arterial**

La velocidad de onda de pulso mostró valores significativamente más elevados en las gestantes que desarrollarán preeclampsia (tabla 25). Otros parámetros de rigidez arterial (presión de pulso central, presión de aumento e índice de aumento, ajustado a FC 75 lpm) no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 25:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 2º trimestre.

2º Trimestre	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
<b>PP periférica (mmHg)</b>	44,6 ± 6,4	43,7 ± 5,3	0,703
<b>PP central (mmHg)</b>	30,8 ± 5,7	29,0 ± 5,4	0,909
<b>Presión de Aumento (mmHg)</b>	4,8 ± 3,5	4,7 ± 2,4	0,909
<b>IAX 75 lpm (%)</b>	16,2 ± 9,2	21,7 ± 6,1	0,105
<b>VOP (m/s)</b>	5,8 ± 0,9	6,7 ± 1,1	<b>0,012</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

#### **5.4.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.**

En la tabla 26 se detallan los valores de la MAPA de 24 horas donde existen valores significativamente más elevados de PAS, PAD y PAM en los diferentes períodos diurno, nocturno y de 24 horas así como la FC en las gestantes que desarrollaron preeclampsia respecto a las que no.

**Tabla 26:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 2º trimestre.

MAPA-24 2º Trimestre	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>P</i>
PAS día (mmHg)	111,3 ± 8,8	120,6 ± 5,5	<b>0,004</b>
PAD día (mmHg)	67,9 ± 5,6	76,2 ± 6,1	<b>0,001</b>
PP día (mmHg)	43,5 ± 6,9	44,1 ± 4,6	0,809
PAM día (mmHg)	81,9 ± 5,8	90,0 ± 5,2	<b>0,001</b>
FC día (lpm)	86,4 ± 8,5	94,0 ± 8,1	<b>0,017</b>
PAS noche (mmHg)	97,5 ± 12,6	111,0 ± 14,8	<b>0,005</b>
PAD noche (mmHg)	55,7 ± 7,2	63,7 ± 5,6	<b>0,003</b>
PP noche (mmHg)	41,9 ± 7,7	47,2 ± 12,5	0,077
PAM noche (mmHg)	69,8 ± 8,4	80,1 ± 8,0	<b>0,001</b>
FC noche (lpm)	74,1 ± 11,2	82,6 ± 7,0	<b>0,038</b>
PAS 24 horas (mmHg)	107,0 ± 7,7	116,7 ± 6,7	<b>0,001</b>
PAD 24 horas (mmHg)	64,0 ± 4,8	71,7 ± 5,0	<b>&lt;0,001</b>
PP 24 horas (mmHg)	42,8 ± 6,1	45,0 ± 6,5	0,336
PAM 24 horas (mmHg)	78,2 ± 4,7	86,3 ± 4,3	<b>0,001</b>
FC 24 horas (lpm)	82,7 ± 8,2	89,7 ± 6,6	<b>0,020</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

#### 5.4.1.4. Variabilidad de la PA.

Al igual que en el 1º trimestre, se evaluó la variabilidad de la presión arterial, a partir de los parámetros de la MAPA de 24 horas, mediante diferentes métodos de valoración.

La variabilidad de la PAS y la PAD (diurna y de 24 horas) determinada mediante DE, fue más elevada en aquellas gestantes que desarrollaran preeclampsia a final de su gestación. La variabilidad de la PA en el período nocturno no mostró diferencias significativas (tabla 27).

**Tabla 27:** Variabilidad de la PA (PAS y PAD) mediante la DE en el período diurno, nocturno y de 24 horas en el 2º trimestre.

2º TRIMESTRE	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>P</i>
PAS día-DE (mmHg)	9,25 ± 1,9	11,1 ± 2,1	<b>0,007</b>
PAD día-DE (mmHg)	7,8 ± 1,7	9,1 ± 2,3	<b>0,049</b>
PAS noche-DE (mmHg)	8,9 ± 12	12,1 ± 5,0	0,471
PAD noche-DE (mmHg)	7,1 ± 6,1	9,7 ± 3,5	0,246
PAS 24h-DE (mmHg)	11,1 ± 2,5	14,0 ± 2,8	<b>0,002</b>
PAD 24h-DE (mmHg)	9,4 ± 1,9	11,5 ± 1,9	<b>0,005</b>

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

Aunque la variabilidad de la PAS 24 h fue mayor en las mujeres con preeclampsia, en el resto de parámetros no se observaron diferencias significativas (tabla 28).

**Tabla 28:** Variabilidad de la PA (PAS y PAD) mediante el CV en el período diurno, nocturno y de 24 horas en el 2º trimestre.

<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=107</b>	<b>Preeclampsia N=8</b>	<b><i>p</i></b>
PAS día CV, %	8,3 ± 1,7	9,2 ± 1,7	0,153
PAD día CV, %	11,6 ± 2,6	12,1 ± 3,2	0,625
PAS noche CV, %	8,9 ± 10,4	10,7 ± 3,8	0,634
PAD noche CV, %	12,9 ± 11,2	15,3 ± 5,5	0,543
PAS 24h CV, %	10,3 ± 2,2	11,9 ± 2,1	<b>0,046</b>
PAD 24h CV, %	14,8 ± 2,8	16,2 ± 2,7	0,184

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, CV: coeficiente de variabilidad.

A diferencia del primer trimestre, la variabilidad de la PA determinada mediante la WSD, mostró cambios en la PAD, mostrando valores más elevados en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia (tabla 29).

**Tabla 29:** Variabilidad de la PA mediante cálculo de la WSD de la PAS y PAD en el 2º trimestre.

<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=107</b>	<b>Preeclampsia N=8</b>	<b><i>p</i></b>
WSD PAS (mmHg)	9,4 ± 4,8	11,4 ± 2,6	0,249
WSD PAD (mmHg)	8,8 ± 1,7	10,5 ± 2,1	<b>0,009</b>

Los resultados se expresan como media ±DE. WSD: *weighted estándar deviation*, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

#### **5.4.1.5. Patrones circadianos.**

El patrón circadiano determinado para la PAS, PAD y PAM mediante MAPA de 24 horas, no mostró diferencias significativas entre la gestantes que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia (tabla 30).

**Tabla 30:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 2° trimestre.

2° TRIMESTRE	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
<b>PAS</b>			0,534
Patrón reductor, n (%)	56 (53,8)	4 (50)	
Patrón reductor leve, n (%)	42 (40,4)	3 (37,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	3 (2,9)	1 (12,5)	
Patrón reductor extremo, n (%)	3 (2,9)	0	
<b>PAD</b>			0,904
Patrón reductor, n (%)	58 (55,8)	5 (62,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	19 (18,3)	1 (12,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	0	0	
Patrón reductor extremo, n (%)	27 (26)	2 (25)	
<b>PAM</b>			0,307
Patrón reductor, n (%)	65 (62,5)	5 (62,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	26 (25)	1 (12,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	2 (1,9)	1 (12,5)	
Patrón reductor extremo, n (%)	11 (10,6)	1 (12,5)	

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

El cociente noche/día determinado para la PAS, PAD y PAM mediante MAPA de 24 horas, no mostró diferencias significativas entre la gestantes que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia (tabla 31).

**Tabla 31:** Cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM obtenido mediante MAPA 24 horas en el 2° trimestre.

2° TRIMESTRE	Gestación normal N=107	Preeclampsia N=8	<i>p</i>
PAS noche/día	0,87 ± 0,1	0,92 ± 0,1	0,28
PAD noche/día	0,82 ± 0,1	0,83 ± 0,07	0,71
PAM noche/día	0,85 ± 0,1	0,89 ± 0,09	0,34

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

#### 5.4.2. Parámetros analíticos.

En la tabla 32 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos generales. El nivel de PCR de alta sensibilidad fue más elevado en las gestantes que desarrollaron posteriormente preeclampsia. El resto de parámetros en la analítica sanguínea no mostró diferencias significativas. En relación a la bioquímica de orina, el cociente albúmina/creatinina, así como

el cociente proteína/creatinina, presentaron valores más elevados entre las gestantes que desarrollaron preeclampsia.

**Tabla 32:** Parámetros analíticos en el 2º trimestre en las gestantes normotensas.

	<b>Gestación normal</b> <b>N=107</b>	<b>Preeclampsia</b> <b>N=8</b>	<b>P</b>
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	80,2 ± 14,6	87,0 ± 19,7	0,368
<b>Urea (mg/dL)</b>	17,1 ± 4,8	14,6 ± 3,5	0,158
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,50 ± 0,33	0,41 ± 0,11	0,415
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	3,0 ± 0,6	3,0 ± 0,8	0,931
<b>Sodio (mmol/L)</b>	137,5 ± 1,5	137,7 ± 1,2	0,736
<b>Potasio (mmol/L)</b>	3,9 ± 0,2	4,0 ± 0,1	0,992
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	209,0 ± 32,9	205,3 ± 28,3	0,772
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	125,5 ± 32,7	124,5 ± 21,0	0,940
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	72,7 ± 15,5	70,0 ± 12,1	0,687
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	138,2 ± 64,6	140,3 ± 56,5	0,938
<b>hs-PCR (mg/dL)*</b>	0,51 [0,03-5,5]	1,7 [0,16-3,0]	<b>0,027</b>
<b>ACOR (mg/g)*</b>	3,9 [1,4-39,7]	7,4 [3,6-52,4]	<b>0,005</b>
<b>PCOR (mg/g)*</b>	83,3 [32-297]	137 [56,6-214,5]	<b>0,033</b>

\* Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina/creatinina en orina, PCOR: cociente proteína/creatinina en orina.

De nuevo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso determinado en el 2º trimestre de gestación, aunque fue superior en las gestantes que presentaron preeclampsia respecto a las que presentaron una gestación normal ( $74,7 \pm 10,6$  vs  $69,0 \pm 11,8$  Kg,  $p=0,190$ ).

### **5.4.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).**

#### **5.4.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2.**

##### **Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).**

En la tabla 33 se muestran los parámetros analíticos que corresponden al estudio del SRAA. La actividad de la ECA 2 fue superior en las gestantes que desarrollaron preeclampsia que en las que presentaron una gestación normal, al igual que se había observado en el primer trimestre. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de aldosterona, actividad de renina plasmática y ECA entre ambos grupos.



**Tabla 33:** Parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona y expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) determinados en el 2º trimestre.

	Gestación normal N=91	Preeclampsia N=8	P
<b>Aldosterona (ng/dL)</b>	271 [64-967]	250 [93-767]	0,675
<b>ARP (ng/mL/h)</b>	4,5 [0,1-33]	7,1 [3,0-16,7]	0,173
<b>ECA (RFU/μL)*</b>	1419,1 ± 374,6	1639,4 ± 349,3	0,112
<b>ECA2 (μL/h)</b>	12,2 [3,3-32,3]	19,1 [7,1-31,7]	<b>0,042</b>
<b>ECA/ECA2*</b>	128,4 ± 71,2	96,8 ± 32,7	0,218
<b>AA-AT1 (U/ml)*</b>	9,4 ± 8,1	9,7 ± 3,2	0,918

\* Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ]. ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

## 5.5. Parámetros del 3º trimestre.

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes normotensas correspondientes a su tercer trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las 34,2 ± 5,2 semanas de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

### 5.5.1. Parámetros hemodinámicos:

#### 5.5.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.*

Igual que en los trimestres anteriores, las gestantes que después desarrollaron preeclampsia mostraban valores más elevados de PAS, PAD y PAM, tanto periférica (tabla 34) como central (tabla 35) durante el tercer trimestre.

**Tabla 34:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica en el 3º trimestre.

3º Trimestre	Gestación normal N=95	Preeclampsia N=7	p
<b>PAS periférica (mmHg)</b>	105,0 ± 7,9	119,4 ± 6,7	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAD periférica (mmHg)</b>	62,2 ± 7,5	75,4 ± 8,3	<b>&lt;0,001</b>
<b>PAM periférica (mmHg)</b>	76,5 ± 7,0	90,1 ± 7,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>FC (lpm)</b>	85,4 ± 11,0	94,5 ± 10,6	0,30

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 35:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial central en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=95	Preeclampsia N=7	<i>p</i>
PAS central (mmHg)	93,3 ± 7,7	108,2 ± 7,6	<0,001
PAD central (mmHg)	63,8 ± 7,6	77,5 ± 8,5	<0,001
PAM central (mmHg)	73,7 ± 7,2	87,8 ± 7,8	<0,001

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media.

### 5.5.1.2. *Parámetros de rigidez arterial.*

La velocidad de onda de pulso presentó valores más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia (tabla 36).

**Tabla 36:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=95	Preeclampsia N=7	<i>p</i>
PP periférica (mmHg)	42,8 ± 6,5	44,0 ± 6,7	0,641
PP central (mmHg)	29,5 ± 5,3	29,7 ± 4,0	0,949
Presión de Aumento (mmHg)	5,0 ± 3,2	5,0 ± 2,8	0,967
IAX 75 lpm (%)	19,8 ± 9,1	24,5 ± 8,3	0,189
VOP (m/s)	5,8 ± 0,9	7,0 ± 1,3	<b>0,002</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

### 5.5.1.3. *Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.*

En el tercer trimestre persisten los valores significativamente más elevados de PAS, PAD y PAM en el período diurno, nocturno y de 24 horas, así como la FC, en las gestantes que desarrollaron preeclampsia (tabla 37).

**Tabla 37:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre.

MAPA-24 3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=95	Preeclampsia N=7	<i>P</i>
PAS día (mmHg)	113,3 ± 8,6	122,8 ± 6,7	<b>0,006</b>
PAD día (mmHg)	70,6 ± 6,1	77,8 ± 6,4	<b>0,004</b>
PP día (mmHg)	42,7 ± 6,2	45,5 ± 3,5	0,244
PAM día (mmHg)	84,6 ± 6,1	91,4 ± 6,4	<b>0,006</b>
FC día (lpm)	88,8 ± 9,4	98,0 ± 9,8	<b>0,016</b>
PAS noche (mmHg)	102,5 ± 9,7	112,7 ± 7,8	<b>0,009</b>
PAD noche (mmHg)	60,5 ± 6,4	67,1 ± 6,2	<b>0,010</b>
PP noche (mmHg)	42,0 ± 5,9	45,2 ± 3,3	0,165
PAM noche (mmHg)	74,9 ± 6,7	82,2 ± 6,6	<b>0,006</b>
FC noche (lpm)	76,2 ± 9,1	88,4 ± 7,2	<b>0,001</b>
PAS 24 horas (mmHg)	109,8 ± 8,6	119,8 ± 6,9	<b>0,004</b>
PAD 24 horas (mmHg)	67,1 ± 5,7	74,2 ± 5,9	<b>0,002</b>
PP 24 horas (mmHg)	42,6 ± 6,0	45,2 ± 3,1	0,259
PAM 24 horas (mmHg)	81,3 ± 5,8	88,7 ± 6,2	<b>0,002</b>
FC 24 horas (lpm)	84,7 ± 8,9	95,1 ± 8,8	<b>0,004</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

#### 5.5.1.4. Variabilidad de la PA.

Se evaluó la variabilidad de la presión arterial, a partir de los parámetros de la MAPA de 24 horas. La PAD de día fue superior en mujeres que desarrollaron preeclampsia (tabla 38).

**Tabla 38:** Variabilidad de la PA según la DE de la PAS y PAD en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=95	Preeclampsia N=7	<i>P</i>
PAS día-DE (mmHg)	9,1 ± 2,0	9,9 ± 1,9	0,268
PAD día-DE (mmHg)	7,6 ± 1,7	9,6 ± 2,4	<b>0,005</b>
PAS noche-DE (mmHg)	8,4 ± 2,6	9,4 ± 2,0	0,325
PAD noche-DE (mmHg)	7,0 ± 2,1	8,3 ± 2,3	0,128
PAS 24h-DE (mmHg)	10,5 ± 2,2	11,0 ± 1,8	0,525
PAD 24h-DE (mmHg)	9,2 ± 2,6	10,7 ± 1,9	0,155

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

La variabilidad determinada mediante el CV, no mostró diferencias significativas de la PAS y PAD en los diferentes períodos del registro (tabla 39)

**Tabla 39:** Variabilidad de la PA según el CV de la PAS y PAD en el período diurno, nocturno y de 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=95</b>	<b>Preeclampsia N=7</b>	<b><i>p</i></b>
PAS día CV, %	8,1 ± 1,7	8,1 ± 1,6	0,930
PAD día CV, %	10,9 ± 2,5	12,3 ± 2,9	0,143
PAS noche CV, %	8,2 ± 2,3	8,3 ± 1,6	0,846
PAD noche CV, %	11,7 ± 3,3	12,3 ± 3,1	0,617
PAS 24h CV, %	9,6 ± 2,0	9,2 ± 1,6	0,639
PAD 24h CV, %	13,8 ± 3,7	14,4 ± 2,2	0,665

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

Igual que en el 2<sup>o</sup> trimestre, las gestantes que desarrollaron preeclampsia mostraron una mayor variabilidad de la PAD que aquellas gestantes que tuvieron una gestación normal (tabla 40).

**Tabla 40:** Variabilidad de la PA mediante cálculo de la WSD para la PAS y PAD en el 3<sup>er</sup> trimestre.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=95</b>	<b>Preeclampsia N=7</b>	<b><i>p</i></b>
WSD PAS (mmHg)	8,9 ± 1,7	9,8 ± 1,6	0,221
WSD PAD (mmHg)	7,5 ± 1,3	9,2 ± 1,7	<b>0,002</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. WSD: *weighted estándar deviation*, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

#### **5.5.1.5. Patrones circadianos.**

Igual que en los trimestres anteriores, ni el patrón circadiano ni el cociente noche/día, determinado para la PAS, PAD y PAM, mostraron diferencias significativas entre las gestantes que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia (tabla 41).

**Tabla 41:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM de acuerdo a la MAPA 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=95</b>	<b>Preeclampsia N=7</b>	<b><i>p</i></b>
<b>PAS</b>			0,593
Patrón reductor, n (%)	43 (47,8)	2 (28,6)	
Patrón reductor leve, n (%)	41 (45,6)	5 (71,4)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	5 (5,6)	0	
Patrón reductor extremo, n (%)	1 (1,1)	0	
<b>PAD</b>			0,615
Patrón reductor, n (%)	48 (53,3)	5 (71,4)	
Patrón reductor leve, n (%)	24 (26,7)	2 (28,6)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	2 (2,2)	0	
Patrón reductor extremo, n (%)	16 (17,8)	0	
<b>PAM</b>			0,659
Patrón reductor, n (%)	47 (52,2)	3 (42,9)	
Patrón reductor leve, n (%)	33 (36,7)	4 (57,1)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	5 (5,6)	0	
Patrón reductor extremo, n (%)	5 (5,6)	0	

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

**Tabla 42:** Cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM de acuerdo a la MAPA 24 horas en el 3<sup>o</sup> trimestre.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=95</b>	<b>Preeclampsia N=7</b>	<b><i>p</i></b>
PAS noche/día	0,90 ± 0,05	0,91 ± 0,03	0,59
PAD noche/día	0,85 ± 0,07	0,86 ± 0,05	0,82
PAM noche/día	0,88 ± 0,05	0,90 ± 0,04	0,50

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS presión arterial sistólica, PAD presión arterial diastólica, PAM presión arterial media.

### 5.5.2. Parámetros analíticos.

En la tabla 43 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos determinados en sangre en el tercer trimestre de gestación. Se detectaron niveles superiores de glucemia e inferiores de creatinina en las gestantes que desarrollan preeclampsia. En relación a la bioquímica en orina, los cocientes proteína/creatinina y albúmina/creatinina persistían más elevados en las gestantes afectas de preeclampsia, aunque éste último no alcanzó la significación estadística. El resto de parámetros bioquímicos no presentaron diferencias significativas.

**Tabla 43:** Parámetros analíticos en el 3<sup>er</sup> trimestre en las gestantes normotensas.

	<b>Gestación normal</b>	<b>Preeclampsia</b>	<b>P</b>
	<b>N=95</b>	<b>N=7</b>	
<b>Glucemia (mg/dL)</b>	81,8 ± 13,9	94,7 ± 30,4	<b>0,035</b>
<b>Urea (mg/dL)</b>	15,7 ± 4,7	14,5 ± 3,2	0,518
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,48 ± 0,08	0,39 ± 0,05	<b>0,010</b>
<b>Ácido úrico (mg/dL)</b>	3,5 ± 0,6	3,3 ± 0,9	0,461
<b>Sodio (mmol/L)</b>	137,6 ± 1,6	137,5 ± 1,8	0,872
<b>Potasio (mmol/L)</b>	3,9 ± 0,2	4,1 ± 0,2	0,216
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	229,0 ± 38,8	229,9 ± 23,1	0,963
<b>Colesterol LDL (mg/dL)</b>	144,4 ± 39,0	145,8 ± 30,4	0,926
<b>Colesterol HDL (mg/dL)</b>	66,4 ± 15,3	58,7 ± 10,4	0,193
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	207,0 ± 69,5	249,2 ± 121,5	0,151
<b>hs-PCR (mg/dL)*</b>	0,43 [0,04-3,3]	0,99 [0,16-2,33]	0,142
<b>ACOR (mg/g)*</b>	4,6 [1,8-54,2]	8,7 [3,7-174,7]	0,117
<b>PCOR (mg/g)*</b>	101,7 [59,9-311]	143 [89,2-560]	<b>0,031</b>

\* Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina creatinina en orina, PCOR: cociente proteína creatinina en orina.

En relación al peso de las gestantes en el tercer trimestre, igual que en los trimestres anteriores, no se encontraron diferencias significativas, aunque el peso en las gestantes que desarrollaron preeclampsia era más elevado (78,8 ± 10,9 vs 73,8 ± 10,6, p=0,236).

### **5.5.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).**

#### **5.5.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).**

En el tercer trimestre de gestación, el estudio del SRAA no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las gestantes que desarrollaron preeclampsia y las que presentaron una gestación normal.

**Tabla 44:** Parámetros del SRAA durante el 3<sup>er</sup> trimestre en las gestantes normotensas.

	Gestación normal N=91	Preeclampsia N=7	P
Aldosterona (ng/dL)	487 [82-2420]	503 [226-659]	0,905
ARP (ng/mL/h)	5,8 [1,1-31]	6,0 [2,6-14,9]	0,751
ECA (RFU/μL)*	1453,6 ± 382,2	1663,6 ± 319,1	0,160
ECA2 (μL/h)	16,7 [6,8-39,3]	21,7 [14,3-31,2]	0,133
ECA/ECA2*	96,5 ± 54,9	82,2 ± 31,0	0,500
AA-AT1 (U/ml)*	9,6 ± 9,3	9,7 ± 3,6	0,974

\* Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ].ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

### 5.6. Características gestacionales y obstétricas de las gestantes normotensas.

Entre las características obstétricas de las gestantes de la cohorte A, el antecedente de preeclampsia en gestación previa fue más frecuente en las gestantes que desarrollaron preeclampsia en la actual gestación. Además, la edad gestacional en el momento del parto era menor en las gestantes que desarrollaron preeclampsia. Sin embargo, ni el peso del recién nacido ni el de la placenta mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 45).

**Tabla 45:** Parámetros gestacionales y obstétricos.

	Gestación normal N=116	Preeclampsia N=8	p
Diabetes gestacional, n (%)	14 (12,2)	2 (25)	0,278
Hb glucosilada basal (%)	5,1 ± 0,4	5,2 ± 0,4	0,334
PAPP-A (mUI/L)	2729,8 ± 2116	2077,8±1334	0,393
PAPP-A MoM	1,2 ± 0,6	1,0±0,5	0,437
Ant. PE en gestación previa, n (%)	14 (12,3)	3 (37,5)	<b>0,045</b>
E. gestacional-PE previa (sem)	33,7 ± 5,3	33,3 ± 5,5	0,913
Prematuridad <34 sem, n (%)	5 (35,7)	1 (33,3)	0,728
E. gestacional actual (sem)	39,2 ± 1,5	37,8 ± 1,2	<b>0,012</b>
Tipo de parto, n (%)			
Eutócico	87 (75)	4 (50)	0,130
Cesárea	29 (25)	4 (50)	
Peso del recién nacido (gr)	3.237 ± 473	3.048 ± 560	0,283
Peso placenta (gr)	572 ± 131	511 ± 262	0,405
Sexo del recién nacido, n (%)			
Mujer	57 (49,1)	4 (50)	0,623
Varón	59 (50,9)	4 (50)	
Uso de AAS, n (%)	7 (6,1)	3 (37,5)	<b>0,002</b>
Ganancia ponderal (Kgr)	9,1 ± 3,9	7,2 ± 3,4	0,205

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo, MoM: múltiplos de la mediana, AAS: ácido acetil salicílico, PE: preeclampsia.

## **COHORTE B**

### **5.7. Parámetros clínicos y demográficos basales en gestantes con HTA crónica.**

En la tabla 46 se muestran las características basales demográficas de las 20 gestantes con diagnóstico de HTA crónica. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las gestantes que presentaron una gestación normal y las que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 46:** Características clínicas y demográficas basales en las gestantes con antecedentes de HTA crónica, comparando las que tendrán una gestación normal con las que desarrollaron preeclampsia añadida.

	<b>Gestación normal N=9</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>p</b>
<b>Edad materna al inicio de la gestación (años)</b>	32,6 ± 4,8	35,4 ± 2,4	0,112
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	5 (55,6)	4 (36,4)	0,342
No caucásica	4 (44,4)	7 (63,6)	
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	5 (55,6)	4 (36,4)	
Africana	0 (0)	1 (9,1)	
América del Sur	1 (11,1)	0 (0)	0,568
Sudeste Asiático	2 (22,2)	4 (36,4)	
Asia oriental	1 (11,1)	2 (18,2)	
<b>Primíparas, n (%)</b>	1 (11,1)	1 (9,1)	0,711
<b>IMC basal, (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,5 ± 5,4	28,8 ± 5,9	0,629
IMC < 30, n (%)	7 (77,8)	7 (63,6)	
IMC > 30, n (%)	2 (22,2)	4 (36,4)	0,426
<b>Tabaco, n (%)</b>			
Sí o ex-fumadora	1 (11,1)	4 (36,4)	
No	8 (88,9)	7 (63,6)	0,194
<b>Ant.familiares HTA, n (%)</b>	6 (54,6)	6 (66,7)	0,465
<b>Tratamiento antihipertensivo, n (%)</b>	7 (77,8)	9 (81,8)	0,625
<b>Ant. Diabetes, n (%)</b>			
DM tipo 1	0 (0)	1 (9,1)	0,236
DM tipo 2	0 (0)	2 (18,2)	
<b>Ant. Dislipidemia, n (%)</b>	0 (0)	2 (18,2)	0,289

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). IMC: índice de masa corporal.



## 5.8. Parámetros del 1<sup>er</sup> trimestre.

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes con HTA crónica correspondientes al primer trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las 13,7±2 semanas de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

### 5.8.1. Parámetros hemodinámicos:

#### 5.8.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.*

En las tablas 47 y 48 se muestran los parámetros hemodinámicos de PA clínica (periféricos y centrales) determinados en el primer trimestre de gestación. No se observaron diferencias significativas entre las gestantes hipertensas que desarrollaron preeclampsia añadida y las que presentaron una gestación normal.

**Tabla 47:** Parámetros hemodinámicos clínicos periféricos: presión arterial periférica en el 1<sup>er</sup> trimestre.

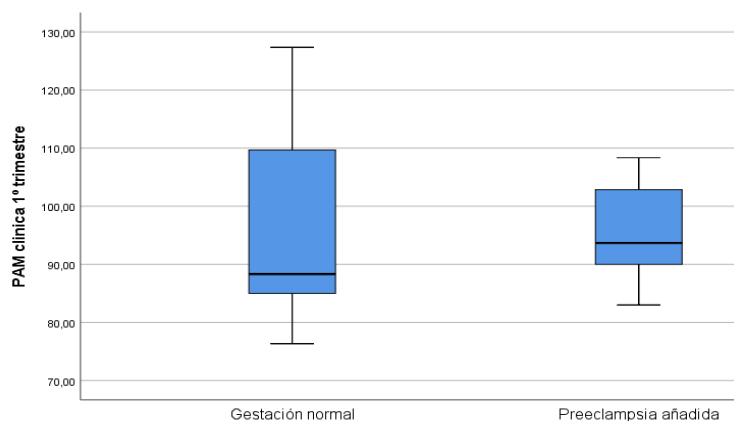
1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
PAS periférica (mmHg)	130,0 ± 22,1	125,3 ± 11,2	0,552
PAD periférica (mmHg)	81,2 ± 14,8	80,9 ± 8,3	0,953
PAM periférica (mmHg)	97,4 ± 16,9	95,7 ± 8,8	0,769
FC (lpm)	87,4 ± 7,1	84,8 ± 12,0	0,573

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 48:** Parámetros hemodinámicos clínicos centrales: presión arterial central en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
PAS central (mmHg)	118,4 ± 22,5	115,1 ± 11,4	0,679
PAD central (mmHg)	83,1 ± 15,4	82,4 ± 8,6	0,906
PAM central (mmHg)	94,8 ± 17,5	93,3 ± 9,1	0,805

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media.



**Figura 11:** Diagrama de caja que muestra los niveles de presión arterial media (PAM) en el primer trimestre de gestación, en las gestantes con HTA crónica que han presentado una gestación normal (n=9) y las que han presentado preeclampsia añadida (n=11).

### 5.8.1.2. *Parámetros de rigidez arterial.*

Como se muestra en la tabla 49 no se observaron diferencias significativas en los parámetros de rigidez arterial entre las gestantes hipertensas que desarrollaron preeclampsia añadida y las que presentaron una gestación normal.

**Tabla 49:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 1<sup>er</sup> trimestre en gestantes con HTA crónica.

1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
PP periférica (mmHg)	48,7 ± 10,2	44,4 ± 7,0	0,279
PP central (mmHg)	35,2 ± 9,6	33,0 ± 6,8	0,555
Presión de Aumento (mmHg)	7,6 ± 4,3	8,5 ± 3,8	0,639
IAX 75 lpm (%)	24,1 ± 7,3	27,9 ± 9,3	0,322
VOP (m/s)	7,1 ± 1,2	8,0 ± 1,1	0,092

Los resultados se expresan como media ±DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

### 5.8.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.

Los valores de la MAPA de 24 horas fueron similares en ambos grupos (tabla 50).

**Tabla 50:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre en gestantes con HTA crónica.

MAPA-24 1 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	P
PAS día (mmHg)	131,6 ± 12,8	131,0 ± 12,7	0,909
PAD día (mmHg)	80,5 ± 8,1	84,0 ± 7,5	0,341
PP día (mmHg)	51,1 ± 8,1	46,9 ± 8,6	0,280
PAM día (mmHg)	97,3 ± 9,7	99,1 ± 8,4	0,656
FC día (lpm)	88,0 ± 7,8	82,7 ± 7,3	0,139
PAS noche (mmHg)	115,3 ± 17,9	124,8 ± 21,7	0,309
PAD noche (mmHg)	67,2 ± 10,1	76,6 ± 11,6	0,074
PP noche (mmHg)	48,1 ± 9,6	48,1 ± 11,7	0,989
PAM noche (mmHg)	83,6 ± 12,5	92,2 ± 14,5	0,179
FC noche (lpm)	74,2 ± 6,1	76,3 ± 6,8	0,476
PAS 24 horas (mmHg)	128,9 ± 15,1	125,2 ± 14,6	0,589
PAD 24 horas (mmHg)	75,3 ± 8,5	81,7 ± 8,4	0,111
PP 24 horas (mmHg)	50,0 ± 8,6	47,2 ± 9,2	0,506
PAM 24 horas (mmHg)	91,7 ± 10,5	97,0 ± 9,8	0,261
FC 24 horas (lpm)	83,0 ± 6,7	80,6 ± 6,9	0,453

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

### 5.8.1.4. Variabilidad de la PA.

Se evaluó la variabilidad de la PA a partir de los parámetros de la MAPA de 24 horas, mediante los diferentes métodos descritos en el apartado 3.1.4, sin observarse diferencias (tablas 51-53).

**Tabla 51:** Variabilidad de la PA según la DE en el 1<sup>er</sup> trimestre en gestantes con HTA crónica.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	P
PAS día-DE (mmHg)	10,4 ± 2,7	10,8 ± 3,1	0,731
PAD día-DE (mmHg)	8,8 ± 2,5	8,9 ± 1,2	0,863
PAS noche-DE (mmHg)	8,4 ± 2,5	9,9 ± 5,0	0,434
PAD noche-DE (mmHg)	6,5 ± 1,9	7,1 ± 2,7	0,633
PAS 24h-DE (mmHg)	12,8 ± 3,1	12,2 ± 4,4	0,727
PAD 24h-DE (mmHg)	10,5 ± 2,2	9,8 ± 1,1	0,417

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

**Tabla 52:** Variabilidad de la PA según el CV en el 1<sup>er</sup> trimestre en gestantes con HTA crónica.

<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=9</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>P</b>
PAS día CV, %	7,9 ± 1,8	8,2 ± 1,7	0,686
PAD día CV, %	10,9 ± 3,0	10,8 ± 1,9	0,893
PAS noche CV, %	7,3 ± 2,1	7,7 ± 2,8	0,745
PAD noche CV, %	9,8 ± 2,8	9,3 ± 3,5	0,722
PAS 24h CV, %	10,4 ± 2,9	9,3 ± 2,1	0,342
PAD 24h CV, %	14,1 ± 3,4	12,1 ± 1,2	0,090

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica. CV: coeficiente de variación.

**Tabla 53:** Variabilidad de la PAS y PAD, según el cálculo de la *Weighted Standard Deviation* (WSD), en el 1<sup>er</sup> trimestre de las gestantes con HTA crónica.

<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=9</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>P</b>
WSD PAS (mmHg)	9,8 ± 2,3	10,5 ± 3,5	0,58
WSD PAD (mmHg)	8,1 ± 2,1	8,4 ± 1,3	0,74

Los resultados se expresan como media ± DE. WSD: Weighted Standard Deviation, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

#### **5.8.1.5. Patrones circadianos.**

El patrón circadiano de la PAS mostró diferencias significativas entre las gestantes hipertensas que desarrollaron preeclampsia añadida y las que presentaron una gestación sin complicaciones. El patrón *reductor leve* fue más frecuente en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida en comparación a las gestantes sin complicaciones (92% versus 33%) (tabla 54).

**Tabla 54:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre.

<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=9</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>p</b>
<b>PAS</b>			<b>0,024</b>
Patrón reductor, n (%)	6 (66,7)	1 (9,1)	
Patrón reductor leve, n (%)	3 (33,3)	9 (91,8)	
Patrón <i>ríser</i> , n (%)	0	1 (9,1)	
Patrón reductor extremo, n (%)	-	-	
<b>PAD</b>			0,159
Patrón reductor, n (%)	5 (55,6)	7 (63,6)	
Patrón reductor leve, n (%)	1 (11,1)	3 (27,3)	

Patrón <i>riser</i> , n (%)	0	1 (9,1)	
Patrón reductor extremo, n (%)	3 (33,3)	0	
<b>PAM</b>			0,154
Patrón reductor, n (%)	4 (44,4)	5 (45,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	2 (22,2)	5 (45,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	0	1 (9,1)	
Patrón reductor extremo, n (%)	3 (33,3)	0	

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

El cociente noche/día determinado para la PAS y la PAD mediante MAPA de 24 horas mostró de forma significativa valores más elevados y, por tanto, menos fisiológicos, en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida que aquellas que tuvieron una gestación normal..

**Tabla 55:** Cociente noche/día de las PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA de 24 horas en el 1<sup>er</sup> trimestre.

	<b>Gestación normal N=9</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b><i>p</i></b>
<b>1<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>			
PAS noche/día	0,87 ± 0,06	0,94 ± 0,09	<b>0,04</b>
PAD noche/día	0,83 ± 0,06	0,91 ± 0,09	<b>0,04</b>
PAM noche/día	0,85 ± 0,06	0,90 ± 0,09	0,07

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

### **5.8.2. Parámetros analíticos.**

En la tabla 56 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos generales de las gestantes con HTA crónica. Se encontraron diferencias en las concentraciones plasmáticas de urea, creatinina, ácido úrico y potasio, siendo más elevados en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida en comparación con las gestantes que tuvieron una gestación normal.

En relación a la bioquímica en orina, también se observó una mayor excreción de proteína, determinado mediante el cociente proteína/creatinina en orina, en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 56:** Parámetros analíticos en el 1<sup>er</sup> trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>P</i>
Glucemia (mg/dL)	76,7 ± 6,1	101,5 ± 50,1	0,478
Urea (mg/dL)	15,0 ± 2,6	21,1 ± 3,6	<b>0,001</b>
Creatinina (mg/dL)	0,4 ± 0,1	0,6 ± 0,1	<b>0,004</b>
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	132 ± 3,6	111 ± 17,7	<b>0,003</b>
Ácido úrico (mg/dL)	3,1 ± 0,5	4,3 ± 1,4	<b>0,041</b>
Sodio (mmol/L)	137,1 ± 2,4	136,3 ± 2,0	0,464
Potasio (mmol/L)	4,0 ± 0,2	4,2 ± 0,2	<b>0,044</b>
Colesterol total (mg/dL)	185,7 ± 33,6	169,5 ± 30,5	0,332
Colesterol LDL (mg/dL)	113,1 ± 19,6	97,4 ± 23,0	0,204
Colesterol HDL (mg/dL)	59,5 ± 16,8	53,3 ± 14,7	0,443
Triglicéridos (mg/dL)	130,7 ± 68,6	185,1 ± 94,5	0,222
hs-PCR (mg/dL)*	1,0 [0,19-1,9]	2,1 [0,38-2,9]	0,222
ACOR (mg/g)*	4,3 [2,8-18]	11,1 [2,9-145]	0,173
PCOR (mg/g)*	82,7 [57-111]	126 [75-302]	<b>0,016</b>

\*Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. FGe: filtrado glomerular estimado, hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina creatinina en orina, PCOR: cociente proteína creatinina en orina.

El peso fue superior en la primera visita de las gestantes que desarrollaron preeclampsia que en las que tuvieron una gestación normal, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $77,6 \pm 15,9$  vs  $72,5 \pm 14,9$  Kg,  $p=0,184$ ).

### **5.8.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).**

#### **5.8.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2.**

#### **Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).**

En el estudio del SRAA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (tabla 57). La expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) estaba aumentada en las mujeres que padecieron preeclampsia, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística.

**Tabla 57:** Parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona y expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) determinados en el 1<sup>er</sup> trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>P</i>
<b>Aldosterona (ng/dL)</b>	198 [99-979]	243,5 [78-442]	0,905
<b>ARP (ng/mL/h)</b>	4,0 [2,4-19]	2,4 [0,1-10,3]	0,190
<b>ECA (RFU/μL)*</b>	1347,5 ± 381,5	1277,4 ± 274,7	0,667
<b>ECA2 (μL/h)</b>	12,29 [9,3-21,4]	13,2 [6,8-27]	0,884
<b>ECA/ECA2*</b>	107,2 ± 42,6	104,1 ± 52,4	0,903
<b>AA-AT1 (U/ml)*</b>	7,6 ± 1,5	9,3 ± 4,2	0,340

\* Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ].ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2.

## 5.9. Parámetros del 2º trimestre.

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes con HTA crónica correspondientes al segundo trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las 21,8 ± 2 semanas de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

### 5.9.1. Parámetros hemodinámicos:

#### 5.9.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.*

En las tablas 58 y 59 se muestran los valores hemodinámicos de la PA clínica (parámetros periféricos y centrales) determinados en el segundo trimestre de gestación. La PAD periférica y central mostró valores más elevados en aquellas gestantes con HTA crónica que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 58:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica en el 2º trimestre en gestantes con HTA crónica.

2º Trimestre	Gestación normal N=8	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
<b>PAS periférica (mmHg)</b>	120,7 ± 10,3	118,5 ± 6,3	0,573
<b>PAD periférica (mmHg)</b>	69,6 ± 7,2	78,9 ± 7,7	<b>0,017</b>
<b>PAM periférica (mmHg)</b>	86,6 ± 7,4	92,1 ± 4,5	0,121
<b>FC (lpm)</b>	88,8 ± 14,2	87,6 ± 8,1	0,812

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 59:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial central en el 2º trimestre en gestantes con HTA crónica.

2º Trimestre	Gestación normal N=8	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
<b>PAS central (mmHg)</b>	106,8 ± 13,0	109,2 ± 6,1	0,599
<b>PAD central (mmHg)</b>	71,8 ± 7,2	80,3 ± 7,7	<b>0,028</b>
<b>PAM central (mmHg)</b>	83,5 ± 8,7	90,0 ± 7,1	0,093

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media.

### 5.9.1.2. Parámetros de rigidez arterial.

Entre los parámetros de rigidez arterial solo la PP (periférica y central) presentó valores más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida (tabla 60).

**Tabla 60:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 2º trimestre en gestantes con HTA crónica.

2º Trimestre	Gestación normal N=8	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
<b>PP periférica (mmHg)</b>	51,1 ± 8,2	39,6 ± 4,8	<b>0,001</b>
<b>PP central (mmHg)</b>	35,1 ± 8,3	28,7 ± 3,8	<b>0,038</b>
<b>Presión de Aumento (mmHg)</b>	7,2 ± 4,3	7,1 ± 2,8	0,974
<b>IAX 75lpm (%)</b>	23,8 ± 9,2	29,0 ± 8,1	0,227
<b>VOP (m/s)</b>	6,7 ± 1,2	7,7 ± 1,7	0,165

Los resultados se expresan como media ± DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

### 5.9.1.3. Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.

Al igual que en los parámetros clínicos, se observaron valores significativamente más elevados de PAD en los diferentes períodos, diurno, nocturno y de 24 horas, entre las que desarrollaron preeclampsia añadida respecto a las que no. La PAM durante el registro diurno mostró valores más elevados de forma significativa entre las gestantes con preeclampsia añadida (tabla 61).



**Tabla 61:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 2º trimestre en gestantes con HTA crónica.

MAPA-24 2º Trimestre	Gestación normal N=8	Preclampsia añadida N=11	p
PAS día (mmHg)	125,0 ± 11,4	130,7 ± 10,8	0,281
PAD día (mmHg)	75,2 ± 5,5	84,0 ± 7,1	<b>0,010</b>
PP día (mmHg)	49,8 ± 7,3	46,5 ± 6,0	0,295
PAM día (mmHg)	90,3 ± 7,7	99,3 ± 8,6	<b>0,033</b>
FC día (lpm)	89,6 ± 10,4	87,7 ± 8,1	0,662
PAS noche (mmHg)	116,3 ± 14,7	120,7 ± 12,5	0,496
PAD noche (mmHg)	65,5 ± 6,0	73,0 ± 8,3	<b>0,044</b>
PP noche (mmHg)	50,8 ± 10,2	47,8 ± 5,8	0,419
PAM noche (mmHg)	83,0 ± 10,1	88,7 ± 9,8	0,235
FC noche (lpm)	77,3 ± 4,8	80,8 ± 9,3	0,356
PAS 24 horas (mmHg)	122,5 ± 12,3	127,1 ± 10,9	0,395
PAD 24 horas (mmHg)	72,1 ± 5,4	80,2 ± 7,0	<b>0,015</b>
PP 24 horas (mmHg)	50,3 ± 8,2	47,0 ± 5,7	0,320
PAM 24 horas (mmHg)	88,1 ± 8,0	95,5 ± 8,7	0,077
FC 24 horas (lpm)	86,0 ± 8,3	85,4 ± 8,3	0,890

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

#### 5.9.1.4. Variabilidad de la PA.

La variabilidad de la PA no mostró diferencias significativas entre los dos grupos (tablas 62-64).

**Tabla 62:** Variabilidad de la PA según la DE de la PAS y PAD en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas en el 2º trimestre en las gestantes con HTA crónica.

2º TRIMESTRE	Gestación normal N=8	Preclampsia añadida N=11	P
PAS día-DE (mmHg)	9,8 ± 1,7	11,5 ± 3,9	0,291
PAD día-DE (mmHg)	8,9 ± 1,4	9,4 ± 2,4	0,593
PAS noche-DE (mmHg)	9,7 ± 3,4	8,7 ± 2,6	0,480
PAD noche-DE (mmHg)	7,8 ± 3,9	7,7 ± 2,2	0,947
PAS 24h-DE (mmHg)	11,0 ± 2,0	12,2 ± 3,1	0,358
PAD 24h-DE (mmHg)	9,9 ± 2,1	10,7 ± 2,5	0,495

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca.

**Tabla 63:** Variabilidad de la PA según el CV de la PAS y PAD en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas en el 2º trimestre en las gestantes con HTA crónica.

<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=8</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>p</b>
PAS día CV, %	7,8 ± 1,0	8,7 ± 2,5	0,390
PAD día CV, %	11,8 ± 1,5	11,3 ± 3,2	0,705
PAS noche CV, %	8,3 ± 2,7	7,2 ± 2,1	0,505
PAD noche CV, %	11,8 ± 5,2	10,8 ± 3,6	0,633
PAS 24h CV, %	9,0 ± 1,4	9,6 ± 2,0	0,507
PAD 24h CV, %	13,6 ± 2,4	13,4 ± 3,6	0,894

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca.

**Tabla 64:** Variabilidad de la PA según el cálculo de la WSD de la PAS y PAD en el 2º trimestre en las gestantes con HTA crónica.

<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=8</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>p</b>
WSD PAS (mmHg)	9,8 ± 1,8	10,6 ± 5,7	0,21
WSD PAD (mmHg)	9,5 ± 1,5	10,8 ± 3,3	0,31

Los resultados se expresan como media ± DE. WSD: Weighted Standard Deviation, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

### 5.9.1.5. Patrones circadianos.

**Tabla 65:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 2º trimestre.

<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=8</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b>p</b>
<b>PAS</b>			0,763
Patrón reductor, n (%)	2 (25)	4 (36,4)	
Patrón reductor leve, n (%)	5 (62,5)	5 (45,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	1 (12,5)	2 (18,2)	
Patrón reductor extremo, n (%)	-	-	
<b>PAD</b>			0,965
Patrón reductor, n (%)	4 (50)	6 (54,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	3 (37,5)	4 (36,4)	
Patrón reductor extremo, n (%)	1 (12,5)	1 (9,1)	
<b>PAM</b>			0,459
Patrón reductor, n (%)	4 (50)	4 (36,4)	
Patrón reductor leve, n (%)	3 (37,5)	6 (54,5)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	1 (12,5)	0	

Patrón reductor extremo, n (%)	0	1 (9,1)	
--------------------------------	---	---------	--

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

Ni el patrón circadiano determinado para la PAS, PAD y PAM mediante MAPA de 24 horas, (tabla 65) ni el cociente noche/día (tabla 66) mostraron diferencias significativas, entre la gestantes con HTA crónica que presentaron una gestación normal y aquellas que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 66:** Cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM según la MAPA de 24 horas en el 2º trimestre.

2º TRIMESTRE	Gestación normal N=8	Preeclampsiaañadida N=11	<i>p</i>
PAS noche/día	0,92 ± 0,05	0,92 ± 0,05	0,82
PAD noche/día	0,87 ± 0,04	0,87 ± 0,07	0,98
PAM noche/día	0,89 ± 0,06	0,91 ± 0,05	0,42

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

### 5.9.2. Parámetros analíticos.

En la tabla 67 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos. Se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de urea, creatinina, ácido úrico, sodio y potasio, siendo más elevados en las gestantes que desarrollaron posteriormente preeclampsia añadida. El resto de parámetros en la analítica sanguínea no mostró diferencias significativas. En relación a la bioquímica de orina, el cociente proteína/creatinina, presentó niveles más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 67:** Parámetros analíticos en el 2º trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	P
Glucemia (mg/dL)	79,6 ± 10,4	95,7 ± 21,8	0,072
Urea (mg/dL)	13,6 ± 2,4	21,1 ± 4,9	<b>0,001</b>
Creatinina (mg/dL)	0,4 ± 0,05	0,6 ± 0,17	<b>0,008</b>
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	135,2 ± 7,5	115,2 ± 17,4	<b>0,008</b>
Ácido úrico (mg/dL)	2,9 ± 0,6	4,7 ± 1,5	<b>0,009</b>
Sodio (mmol/L)	138,0 ± 1,6	136,4 ± 1,5	<b>0,046</b>
Potasio (mmol/L)	3,9 ± 0,17	4,2 ± 0,2	<b>0,020</b>
Colesterol total (mg/dL)	199,8 ± 38,6	192,6 ± 39,9	0,723
Colesterol LDL (mg/dL)	125,5 ± 29,7	110,3 ± 34,9	0,373
Colesterol HDL (mg/dL)	62,7 ± 18,8	59,8 ± 14,1	0,737
Triglicéridos (mg/dL)	148,0 ± 23,3	206,3 ± 74,3	0,067
hs-PCR (mg/dL)*	0,9 [0,27-2,1]	1,3 [0,27-1,9]	0,945
ACOR (mg/g)*	5,2 [3,5-18]	18 [3,9-195]	0,315
PCOR (mg/g)*	101 [73-120]	134 [107-439]	<b>0,002</b>

\*Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. FGe: filtrado glomerular estimado, hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina creatinina en orina, PCOR: cociente proteína creatinina en orina.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso de las gestantes obtenido en el 2º trimestre de gestación, aunque fue mayor en las que presentaron preeclampsia añadida, respecto a las que presentaron una gestación normal ( $81,2 \pm 14,1$  vs  $77,2 \pm 15,7$ kg,  $p=0,583$ ).

### 5.9.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

#### 5.9.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).

En el estudio del SRAA no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de gestantes (tabla 68).

**Tabla 68:** Parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona y expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) determinados en el 2º trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	P
<b>Aldosterona (ng/dL)</b>	168 [62-1060]	326 [127-468]	0,238
<b>ARP (ng/mL/h)</b>	3,4 [1,3-13]	2,7 [1,6-32,9]	1
<b>ECA (RFU/μL)*</b>	1456,7 ± 424,02	1402,1 ± 323,11	0,760
<b>ECA2 (μL/h)</b>	14,9 [7,69-18,23]	19,1 [7,36-68,3]	0,135
<b>ECA/ECA2*</b>	112,9 ± 46,3	83,7 ± 63,3	0,309
<b>AA-AT1 (U/ml)*</b>	8,0 ± 2,0	9,6 ± 7,2	0,571

\*Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ]. ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de angiotensina 2.

### 5.10. Parámetros del 3º trimestre.

En las siguientes tablas se muestran los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales), hemodinámicos ambulatorios y parámetros de laboratorio de las gestantes con HTA crónica correspondientes al tercer trimestre de gestación. Estos datos fueron obtenidos a las 34,2 ± 5,3 semanas de gestación, calculado a partir de la fecha de la última regla.

#### 5.10.1. Parámetros hemodinámicos:

##### 5.10.1.1. *Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica y presión arterial central.*

Las gestantes que después desarrollaron preeclampsia añadida presentaban valores más elevados de PAS, PAD y PAM (periféricas y centrales) en el tercer trimestre de gestación (tablas 69 y 70).

**Tabla 69:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial periférica en el 3º trimestre.

3º Trimestre	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	p
<b>PAS periférica (mmHg)</b>	118,5 ± 10,3	130,1 ± 7,8	<b>0,022</b>
<b>PAD periférica (mmHg)</b>	70,7 ± 8,7	88,4 ± 5,8	<b>0,000</b>
<b>PAM periférica (mmHg)</b>	86,6 ± 8,9	102,3 ± 6,1	<b>0,001</b>
<b>FC (lpm)</b>	89,7 ± 12,5	94,7 ± 12,4	0,431

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

**Tabla 70:** Parámetros hemodinámicos clínicos: presión arterial central en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
<b>PAS central (mmHg)</b>	106,8 ± 13,0	120,3 ± 7,7	<b>0,015</b>
<b>PAD central (mmHg)</b>	72,5 ± 8,5	90,1 ± 5,9	<b>0,000</b>
<b>PAM central (mmHg)</b>	83,9±9,1	100,1±6,5	<b>0,001</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca.

### 5.10.1.2. *Parámetros de rigidez arterial.*

La PP periférica (no la PP central) y la velocidad de onda de pulso presentaron valores más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida (tabla 71).

**Tabla 71:** Parámetros de rigidez arterial determinados en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
<b>PP periférica (mmHg)</b>	47,8 ± 6,8	41,7 ± 4,8	<b>0,045</b>
<b>PP central (mmHg)</b>	34,4 ± 6,9	30,1 ± 5,0	0,157
<b>Presión de Aumento (mmHg)</b>	7,7 ± 4,4	7,4 ± 4,1	0,884
<b>IAX 75lpm (%)</b>	25,5 ± 5,7	28,6 ± 9,5	0,227
<b>VOP (m/s)</b>	6,5 ± 0,7	8,1 ± 1,3	<b>0,013</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PP: presión pulso, IAX: índice de aumento ajustado a 75 latidos por minuto, VOP: velocidad de onda de pulso.

### 5.10.1.3. *Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas.*

La PAD y PAM fue más elevada en los períodos diurno, nocturno y de 24 horas en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida respecto las que presentaron una gestación sin complicaciones (tabla 72).

**Tabla 72:** Parámetros hemodinámicos ambulatorios: presión arterial periférica de 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre en gestantes con HTA crónica.

MAPA-24 3 <sup>er</sup> Trimestre	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
PAS día (mmHg)	125,0 ± 15,7	139,0 ± 12,4	0,077
PAD día (mmHg)	74,8 ± 9,6	90,9 ± 6,4	<b>0,001</b>
PP día (mmHg)	51,6 ± 6,8	48,0 ± 7,9	0,357
PAM día (mmHg)	90,8 ± 10,7	106,0 ± 8,3	<b>0,006</b>
FC día (lpm)	92,1 ± 13,0	89,7 ± 9,4	0,662
PAS noche (mmHg)	119,5 ± 15,2	129,8 ± 14,0	0,179
PAD noche (mmHg)	68,0 ± 7,7	80,0 ± 8,3	<b>0,011</b>
PP noche (mmHg)	51,5 ± 8,5	49,6 ± 7,4	0,646
PAM noche (mmHg)	84,3 ± 9,6	96,5 ± 9,7	<b>0,025</b>
FC noche (lpm)	78,5 ± 9,5	81,8 ± 8,2	0,463
PAS 24 horas (mmHg)	123,1 ± 14,6	135,7 ± 12,4	0,080
PAD 24 horas (mmHg)	71,8 ± 8,1	86,9 ± 6,4	<b>0,001</b>
PP 24 horas (mmHg)	51,1 ± 7,3	48,7 ± 7,4	0,525
PAM 24 horas (mmHg)	88,0 ± 9,8	102,6 ± 8,4	<b>0,006</b>
FC 24 horas (lpm)	86,3 ± 10,6	87,1 ± 8,6	0,943

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latidos por minuto.

#### 5.10.1.4. Variabilidad de la PA.

Igual que en el 2<sup>o</sup> trimestre de gestación, la variabilidad de la PA no mostró diferencias significativas entre ambos grupos (tablas 73-75).

**Tabla 73:** Variabilidad de la PA según la DE en el 3<sup>er</sup> trimestre en las gestantes con HTA crónica.

3 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
PAS día-DE (mmHg)	12,2 ± 4,2	11,1 ± 3,3	0,550
PAD día-DE (mmHg)	9,0 ± 1,5	8,1 ± 1,7	0,334
PAS noche-DE (mmHg)	9,5 ± 2,3	9,5 ± 1,7	0,966
PAD noche-DE (mmHg)	6,5 ± 1,7	7,8 ± 1,4	0,122
PAS 24h-DE (mmHg)	12,5 ± 3,4	11,8 ± 2,9	0,681
PAD 24h-DE (mmHg)	9,6 ± 0,7	9,8 ± 2,1	0,832

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

**Tabla 74:** Variabilidad de la PA según el CV en el 3<sup>er</sup> trimestre de las gestantes con HTA crónica.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=7</b>	<b>Preeclampsia añadida N=10</b>	<b><i>p</i></b>
PAS día CV, %	9,9 ± 3,9	7,9 ± 1,9	0,185
PAD día CV, %	12,3 ± 3,2	9,0 ± 1,7	0,013
PAS noche CV, %	8,0 ± 1,7	7,7 ± 1,6	0,524
PAD noche CV, %	9,7 ± 2,5	10,1 ± 2,6	0,803
PAS 24h CV, %	10,2 ± 3,2	8,7 ± 1,9	0,230
PAD 24hCV, %	13,5 ± 1,8	11,3 ± 2,6	0,099

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

**Tabla 75:** Variabilidad de la PA según el cálculo de la WSD de la PAS y PAD en el 3<sup>er</sup> trimestre de las gestantes con HTA crónica.

<b>3<sup>er</sup> TRIMESTRE</b>	<b>Gestación normal N=7</b>	<b>Preeclampsia añadida N=10</b>	<b><i>p</i></b>
WSD PAS (mmHg)	11,4 ± 3,6	10,6 ± 2,7	0,62
WSD PAD (mmHg)	8,3 ± 0,8	8,1 ± 1,4	0,74

Los resultados se expresan como media ±DE. WSD: Weighted Standard Deviation, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.

#### **5.10.1.5. Patrones circadianos.**

Igual que en el segundo trimestre de gestación, ni el patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM en la MAPA de 24 horas (tabla 76), ni el cociente noche/día (tabla 77) mostraron diferencias significativas entre la gestantes normales con HTA crónica y las que desarrollaron preeclampsia.



**Tabla 76:** Patrón circadiano de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
<b>PAS</b>			0,827
Patrón reductor, n (%)	1 (16,7)	3 (27,3)	
Patrón reductor leve, n (%)	4 (66,7)	7 (63,6)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	1 (16,7)	1 (9,1)	
Patrón reductor extremo, n (%)	-	-	
<b>PAD</b>			0,493
Patrón reductor, n (%)	3 (50)	6 (54,5)	
Patrón reductor leve, n (%)	2 (33,3)	4 (36,4)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	1 (16,7)	0	
Patrón reductor extremo, n (%)	0	1 (9,1)	
<b>PAM</b>			0,744
Patrón reductor, n (%)	2 (33,3)	2 (18,2)	
Patrón reductor leve, n (%)	3 (50)	7 (63,6)	
Patrón <i>riser</i> , n (%)	1 (16,7)	1 (9,1)	
Patrón reductor extremo, n (%)	0	1 (9,1)	

Los resultados se expresan como n %. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

**Tabla 77:** Cociente noche/día de la PAS, PAD y PAM obtenidos mediante MAPA 24 horas en el 3<sup>er</sup> trimestre.

3 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Gestación normal N=7	Preeclampsia añadida N=10	<i>p</i>
PAS noche/día	0,95 ± 0,07	0,93 ± 0,05	0,580
PAD noche/día	0,91 ± 0,09	0,88 ± 0,07	0,425
PAM noche/día	0,93 ± 0,05	0,91 ± 0,06	0,542

Los resultados se expresan como media ±DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

### 5.10.2. Parámetros analíticos.

En la tabla 78 se muestran los valores de los parámetros bioquímicos correspondientes al tercer trimestre. Al igual que en los trimestres anteriores, se encontraron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de urea, creatinina, ácido úrico y sodio, siendo más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida. Los niveles de triglicéridos, también presentaron niveles significativamente más elevados. El resto de parámetros en la analítica sanguínea no mostró diferencias significativas.

En relación a la bioquímica de orina, el cociente proteína/creatinina fue más elevado en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida.

**Tabla 78:** Parámetros de laboratorio obtenidos en el 3<sup>er</sup> trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	P
Glucemia (mg/dL)	86,0 ± 4,9	98,2 ± 32,3	0,339
Urea (mg/dL)	14,1 ± 6,5	23,4 ± 6,1	<b>0,008</b>
Creatinina (mg/dL)	0,4 ± 0,08	0,6 ± 0,18	<b>0,012</b>
FGe CKD-EPI (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	131,2±5,4	114,4±19,6	<b>0,021</b>
Ácido úrico (mg/dL)	3,0 ± 0,3	5,7 ± 1,7	<b>0,001</b>
Sodio (mmol/L)	137,8 ± 1,4	136,7 ± 1,7	<b>0,036</b>
Potasio (mmol/L)	4,0 ± 0,2	4,2 ± 0,3	0,159
Colesterol total (mg/dL)	207,5 ± 40,3	193,3 ± 28,6	0,456
Colesterol LDL (mg/dL)	130,6 ± 30,8	103,6 ± 26,2	0,103
Colesterol HDL (mg/dL)	58,0 ± 19,5	56,3 ± 9,5	0,840
Triglicéridos (mg/dL)	190,5 ± 39,6	267,1 ± 73,7	<b>0,041</b>
hs PCR (mg/dL)*	0,7 [0,1-7-1,5]	0,9 [0,19-2,5]	0,945
ACOR (mg/g)*	9,1 [4,3-18]	144 [2,5-349]	0,053
PCOR (mg/g)*	124 [74-143]	395 [161-1450]	<b>&lt;0,001</b>

\* Datos expresados como mediana [RIQ]. Los demás parámetros se expresan como media ± DE. FGe: filtrado glomerular estimado, hs-PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad, ACOR: cociente albúmina creatinina en orina, PCOR: cociente proteína creatinina en orina.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el peso objetivado en el 3<sup>er</sup> trimestre de gestación, aunque nuevamente, fue mayor en las gestantes que presentaron preeclampsia añadida, respecto a las que presentaron una gestación normal ( $87,9 \pm 16,3$  vs  $82,1 \pm 17,3$  kg ( $p=0,512$ )).

### 5.10.3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

#### 5.10.3.1. Actividad de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y ECA2. Expresión de los anticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1).

En estudio del SRAA se observó una mayor actividad de la ECA 2 en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida respecto a las que presentaron una gestación normal. No hubo diferencias estadísticamente significativas en aldosterona, actividad de renina plasmática y ECA entre ambos grupos (tabla 79).

**Tabla 79:** Parámetros del sistema renina-angiotensina-aldosterona y expresión de los autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2 (AA-AT1) determinados en el 3<sup>er</sup> trimestre en las gestantes con HTA crónica.

	<b>Gestación normal</b> N=7	<b>Preeclampsia añadida</b> N=10	<b>P</b>
<b>Aldosterona (ng/dL)</b>	227 [99-1940]	312 [204-661]	0,536
<b>ARP (ng/mL/h)</b>	4 [2,4-20]	3,3 [0,5-32,9]	0,375
<b>ECA ( RFU/μL)*</b>	1406,0 ± 470,18	1388,1 ± 372,1	0,931
<b>ECA2 (μL/h)</b>	20,2 [12,9-25,9]	26,9 [14,0-64,1]	<b>0,025</b>
<b>ECA/ECA2*</b>	80,3 ± 33,1	55,3 ± 30,6	0,131
<b>AA-AT1 (U/ml)*</b>	7,9 ± 2,5	8,0 ± 2,1	0,949

\* Los resultados se expresan como media ± DE. El resto de parámetros se expresan como mediana [RIQ]. ARP: Actividad renina plasmática, ECA: enzima convertidora de la angiotensina, AA-AT1: Autoanticuerpos agonistas del receptor tipo 1 de la angiotensina 2

### **5.11. Características gestacionales y obstétricas de las gestantes con HTA crónica.**

Igual que en las gestantes sin HTA, destacó el antecedente de preeclampsia en gestación previa, que solo estaba presente en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida en la actual gestación. No se observó antecedentes de preeclampsia entre las gestantes que tuvieron una gestación sin complicaciones.

Además, la edad gestacional en el momento del parto era menor, de forma estadísticamente significativa, en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida. Sin embargo, ni el peso del recién nacido ni el de la placenta mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla 80:** Parámetros gestacionales y obstétricos en pacientes con HTA crónica.

	Gestación normal N=9	Preeclampsia añadida N=11	<i>p</i>
<b>Diabetes gestacional, n (%)</b>	2 (22,2)	1 (9,1)	0,421
<b>Hb glucosilada basal (%)</b>	5,0 ± 0,2	5,6 ± 0,8	0,135
<b>PAPP-A (mUI/L)</b>	1979 ± 794,2	2723,4 ± 1914	0,317
<b>PAPP-A MoM</b>	1,1 ± 0,74	1,1 ± 0,5	0,967
<b>Ant. PE gestación previa, n (%)</b>	0 (0)	5 (50)	<b>0,022</b>
<b>E. gestacional PE previa (sem)</b>	-	32,4 ± 7,3	-
<b>Prematuridad &lt; 34 s.previa, n (%)</b>	-	2 (40%)	-
<b>E. gestacional actual (sem)</b>	39,4 ± 0,9	35,49 ± 4,0	<b>0,011</b>
<b>Prematuridad &lt; 34 s. actual, n (%)</b>	0 (0)	3 (27,3%)	0,145
<b>Tipo de parto, n (%)</b>			
Eutócico	8 (88,9)	7 (63,6)	0,221
Cesárea	1 (11,1)	4 (36,4)	
<b>Peso del recién nacido (gr)</b>	2.722 ± 1.164	3.258 ± 389	0,205
<b>Peso placenta (gr)</b>	574,4 ± 122	547,6 ± 285,5)	0,819
<b>Sexo del recién nacido, n (%)</b>			
Mujer	4 (44,4)	6 (54,5)	0,50
Varón	5 (55,6)	5 (45,5)	
<b>AAS, n (%)</b>	2 (22,2)	6 (54,5)	0,157
<b>Ganancia ponderal (Kg)</b>	6,6 ± 1,7	9,4 ± 4,1	0,142

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo, MoM: múltiplos de la mediana, PE: preeclampsia, AAS: ácido acetil salicílico.

### 5.12. Predictores hemodinámicos (clínicos y ambulatorios) en gestantes normotensas para el desarrollo de preeclampsia.

Para determinar qué parámetros hemodinámicos clínicos y/o ambulatorios (medidos mediante PA clínica, PA central y MAPA de 24 horas) tienen mayor poder predictivo para el desarrollo de preeclampsia en las gestantes normotensas, se calculó la sensibilidad, especificidad y área bajo la curva de los diferentes parámetros y en los diferentes trimestres de la gestación.

De todos los parámetros hemodinámicos clínicos determinados en el primer trimestre, la PAM periférica es el mejor predictor para el desarrollo de preeclampsia con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74% y área bajo la curva ROC del 0,91 (IC95%0,82-0,99) (tabla 81, figura 10). Además, se obtuvo el punto de corte de la PAM clínica con mayor capacidad predictiva para el desarrollo de preeclampsia en gestantes normotensas, que resultó ser de 80.3 mmHg (tabla 82)

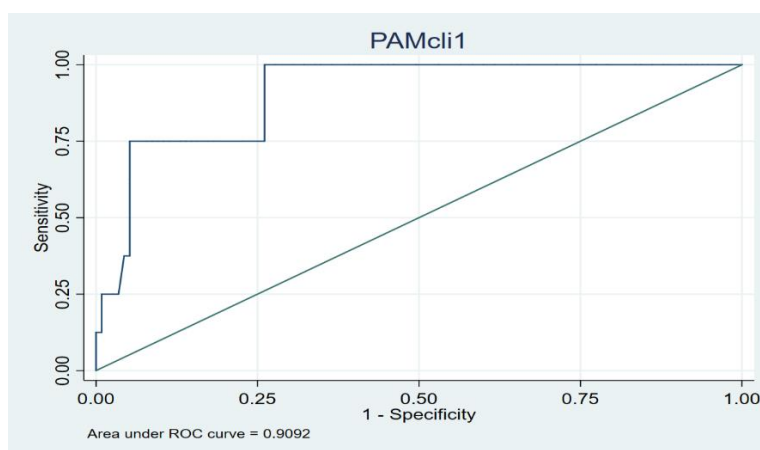
**Tabla 81:** Área bajo la curva ROC (IC95%) de los parámetros de PA clínica (periférica y central) para el desarrollo posterior de preeclampsia en las gestantes normotensas.

NORMOTENSAS	1 <sup>er</sup> Trimestre		2 <sup>o</sup> Trimestre		3 <sup>er</sup> Trimestre	
	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)
PAS periférica	0,89	(0,80-0,98)	0,89	(0,84-0,97)	0,93	(0,86-0,99)
PAS periférica	0,89	(0,79-0,98)	0,91	(0,84-0,98)	0,88	(0,75-1,00)
PAM periférica	<b>0,91</b>	(0,82-0,99)	0,91	(0,84-0,98)	0,91	(0,81-0,99)
PAS central	0,87	(0,78-0,97)	0,86	(0,77-0,96)	0,92	(0,84-1,00)
PAD central	0,90	(0,81-0,99)	0,92	(0,84-0,98)	0,88	(0,75-1,00)
PAM central	0,89	(0,80-0,98)	0,91	(0,84-0,98)	0,90	(0,79-1,00)

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

**Tabla 82:** Área bajo la curva (ROC) para la predicción de preeclampsia mediante la deteminación de la PAM periférica en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Área bajo la curva (ROC)	IC (95%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Best cutt-of
PAM periférica (mmHg)	<b>0,91</b>	(0,82-0,99)	100	74	21	100	<b>80,3</b>



**Figura 10:** Curva ROC de predicción de preeclampsia en gestantes normotensas según la PAM clínica periférica.

En la tabla 83 se muestran el área bajo la curva ROC de los parámetros ambulatorios que presentan mayor capacidad predictiva para el desarrollo de preeclampsia, según los diferentes trimestres de gestación en las gestantes normotensas. En el primer trimestre, la PAM

ambulatoria de 24 horas resultó ser el mejor predictor para el desarrollo de preeclampsia, con una sensibilidad del 87,5 %, una especificidad del 77,9 % y área bajo la curva ROC del 0,86 (IC95% 0,77-0,96). Además, se obtuvo el punto de corte de la PAM ambulatoria de 24 horas con mayor valor predictivo para el desarrollo de preeclampsia en gestantes normotensas, que resultó ser 83 mmHg.

**Tabla 83:** Área bajo la curva ROC (IC95%) de los parámetros de PA ambulatoria, determinados mediante MAPA 24 horas, para el desarrollo de preeclampsia en los diferentes trimestres de gestación.

NORMOTENSAS	1 <sup>er</sup> Trimestre		2 <sup>o</sup> Trimestre		3 <sup>er</sup> Trimestre	
	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)
<b>DÍA</b>						
PAS	0,83	(0,72-0,95)	0,82	(0,70-0,95)	0,81	(0,65-0,97)
PAD	0,82	(0,70-0,95)	0,83	(0,65-1,00)	0,79	(0,59-0,99)
PAM	0,84	(0,73-0,95)	0,84	(0,63-1,00)	0,78	(0,57-0,98)
<b>NOCHE</b>						
PAS	0,83	(0,75-0,91)	0,81	(0,70-0,92)	0,81	(0,62-1,00)
PAD	0,81	(0,70-0,92)	0,85	(0,69-1,00)	0,78	(0,56-1,00)
PAM	0,85	(0,78-0,94)	0,85	(0,78-0,94)	0,85	(0,78-0,94)
<b>24 horas</b>						
PAS	0,84	(0,74-0,94)	0,83	(0,72-0,94)	0,82	(0,67-0,98)
PAD	0,85	(0,75-0,95)	0,87	(0,72-1,00)	0,80	(0,60-1,00)
PAM	<b>0,86</b>	(0,77-0,96)	0,88	(0,74-1,00)	0,79	(0,59-1,00)

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

La capacidad de predicción de preeclampsia a partir de la PAM clínica (periférica y central) y PAM ambulatoria mediante MAPA 24 horas se muestra en la tabla 83. Además se detalla para cada parámetro el punto de corte, la sensibilidad y la especificidad así como el índice de Youden.

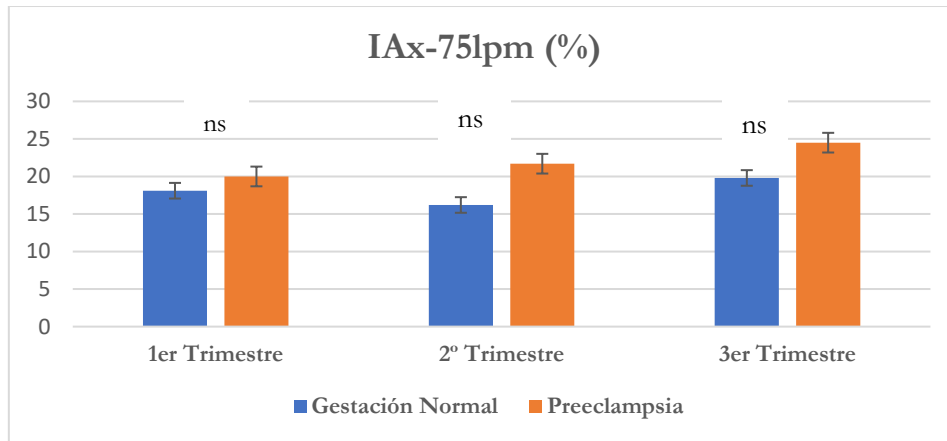
**Tabla 84:** Área bajo la curva ROC (IC95%) de los parámetros de PAM clínica (periférica y central) y PAM ambulatoria mediante MAPA 24 horas para la predicción de preeclampsia en los diferentes trimestres de gestación.

<b>1ER TRIMESTRE</b>	<b>CUT OFF</b>	<b>SE (%)</b>	<b>ES (%)</b>	<b>ÍNDICE YAUDEN</b>	<b>ROC (IC 95%)</b>
<b>PAM PERIFÉRICA</b>	80,3	100	74	0,73	0,91 (0,82-0,99)
<b>PAM CENTRAL</b>	86,6	75	93	0,67	0,89 (0,80-0,98)
<b>PAM DÍA</b>	88	87	79	0,65	0,84 (0,73-0,95)
<b>PAM NOCHE</b>	75	100	72	0,71	0,85 (0,78-0,94)
<b>PAM 24 H</b>	83	87	78	0,64	0,86 (0,77-0,96)
<b>2º TRIMESTRE</b>					
	<b>CUT OFF</b>	<b>SE (%)</b>	<b>ES (%)</b>	<b>ÍNDICE YAUDEN</b>	<b>ROC (IC 95%)</b>
<b>PAM PERIFÉRICA</b>	81	87	87	0,74	0,91 (0,84-0,97)
<b>PAM CENTRAL</b>	75	100	75	0,75	0,91 (0,84-0,98)
<b>PAM DÍA</b>	86	88	80	0,67	0,84 (0,63-1,00)
<b>PAM NOCHE</b>	76	75	86	0,61	0,85 (0,78-0,94)
<b>PAM 24 H</b>	85	87	90	0,64	0,88 (0,74-1,00)
<b>3ER TRIMESTRE</b>					
	<b>CUT OFF</b>	<b>SE (%)</b>	<b>ES (%)</b>	<b>ÍNDICE YAUDEN</b>	<b>ROC (IC 95%)</b>
<b>PAM PERIFÉRICA</b>	80	100	69	0,69	0,91 (0,81-0,99)
<b>PAM CENTRAL</b>	82	86	85	0,70	0,90 (0,79-1,00)
<b>PAM DÍA</b>	89	86	77	0,67	0,78 (0,57-0,98)
<b>PAM NOCHE</b>	82	86	83	0,68	0,85 (0,78-0,94)
<b>PAM 24 H</b>	88	86	82	0,67	0,79 (0,59-1,00)

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media, SE: sensibilidad, ES: especificidad.

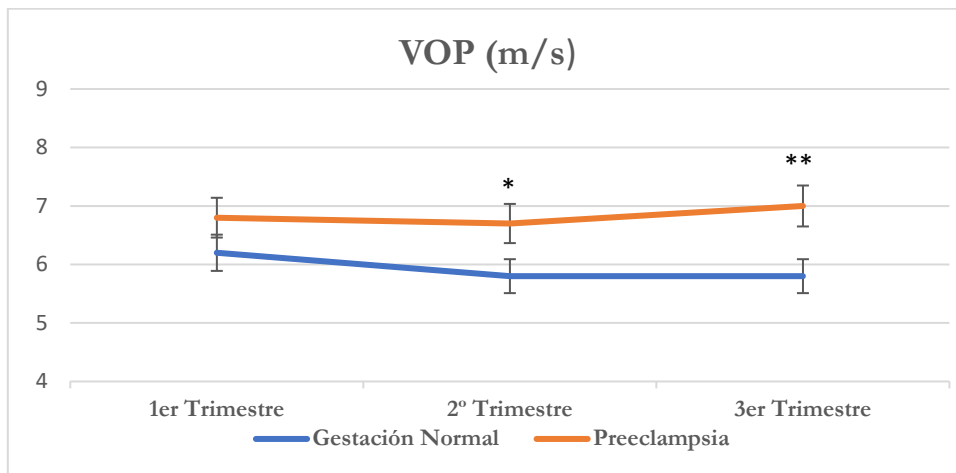
La evolución de los parámetros de rigidez arterial (IAx-75 lpm y VOP) en las gestantes normotensas en los diferentes trimestres de gestación, se detalla en las figuras 11 y 12.

El IAx -75 lpm mostró valores mas elevados desde el primer trimestre en las gestantes que desarrollaron preeclampsia en comparación a las que presentaron una gestación normal, aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos (figura 11).



**Figura 11:** Diagrama de barras que muestra los valores de índice de aumento ajustado a 75 lpm (IAx -75lpm) en gestantes normotensas que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia. ns: no significativo

En relación a la VOP, las gestantes que desarrollaron preeclampsia, tenían valores más elevados desde el primer trimestre, siendo estadísticamente significativo a partir del segundo trimestre (figura 12).



**Figura 12:** Diagrama lineal de la velocidad de onda de pulso (VOP) en los diferentes trimestres de gestación, en las gestantes normotensas que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia.

VOP: velocidad de onda de pulso \*  $p = 0,012$  \*\*  $p = 0,002$ .



En la tabla 85 se observa la diferencia de PA periférica (en mmHg) entre la determinación clínica y la determinación ambulatoria correspondiente al registro diurno. Las gestantes complicadas con preeclampsia presentaban una menor diferencia entre ambas determinaciones, especialmente en la PAD y PAM. Estos cambios se observan desde el primer trimestre.

**Tabla 85:** Diferencia de la PA periférica (PA ambulatoria diurna – PA clínica) en los diferentes trimestres de gestación entre gestantes normotensas que presentaron con desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia.

PA periférica	Gestación normal	Preeclampsia	<i>p</i>
	1 <sup>er</sup> trimestre N=114	1 <sup>er</sup> trimestre N=8	
Dif (PAS día - PAS clínica) (mmHg)	6,6 ± 7,4	2,1 ± 6,9	0,102
Dif (PAD día - PAD clínica) (mmHg)	7,0 ± 6,2	2,0 ± 7,6	<b>0,033</b>
Dif (PAM día - PAM clínica) (mmHg)	6,6 ± 5,7	1,8 ± 6,9	<b>0,024</b>
	2 <sup>o</sup> trimestre N=107	2 <sup>o</sup> trimestre N=8	
Dif (PAS día - PAS clínica) (mmHg)	8,1 ± 8,6	5,3 ± 4,5	0,379
Dif (PAD día - PAD clínica) (mmHg)	9,2 ± 6,1	4,7 ± 7,2	<b>0,052</b>
Dif (PAM día - PAM clínica) (mmHg)	8,3 ± 5,9	3,9 ± 5,0	<b>0,043</b>
	3 <sup>er</sup> trimestre N=95	3 <sup>er</sup> trimestre N=7	
Dif (PAS día - PAS clínica) (mmHg)	8,2 ± 7,3	3,4 ± 5,2	0,094
Dif (PAD día - PAD clínica) (mmHg)	8,4 ± 5,7	2,4 ± 5,1	<b>0,009</b>
Dif (PAM día - PAM clínica) (mmHg)	8,1 ± 5,3	1,3 ± 4,7	<b>0,001</b>

Los resultados se expresan como media ± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

### 5.13. Predictores bioquímicos en gestantes normotensas para el desarrollo de preeclampsia.

Entre los parámetros analíticos realizados en el 1<sup>er</sup> trimestre destaca una mayor actividad enzimática de la ECA 2 entre las gestantes que presentaron preeclampsia respecto las que tuvieron una gestación sin complicaciones. La actividad enzimática de la ECA 2 resultó ser un buen predictor para el desarrollo de preeclampsia, con una sensibilidad del 75 % y una especificidad del 87,2 %, área bajo la curva ROC del 0,85 (IC95%: 0,64-1,00). Además, se obtuvo el punto de corte con mayor capacidad predictiva para el desarrollo de preeclampsia, siendo éste de 16,45 µL/h (tabla 86).

**Tabla 86:** Área bajo la curva (ROC) para la predicción de preeclampsia mediante la determinación de la actividad enzimática de la ECA 2 en el 1<sup>er</sup> trimestre.

1 <sup>ER</sup> TRIMESTRE	Área bajo la curva (ROC)	IC (95%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Best cutt-of
ECA 2 (µL/h)	0,85	(0,64-1,00)	75	87,2	37,5	97,1	16,45

ECA2: enzima convertidora de la angiotensina 2, VPP: valor predictivo positivo, VPN valor predictivo negativo.

La tabla 87 muestra el análisis de regresión logística para estimar el riesgo de desarrollo de preeclampsia a partir de la determinación de la actividad enzimática de la ECA 2 en el 1<sup>er</sup> trimestre de gestación.

**Tabla 87:** Modelo de regresión logística múltiple para evaluar el valor de ECA2 (variable independiente) como predictor de preeclampsia (variable dependiente).

PREECLAMPSIA	OR	IC (95%)	<i>p</i>
ECA 2 > 16,45 (µL/h)	1,42	(1,06-1,90)	0,019
IMC basal (kg/m <sup>2</sup> )	1,12	(0,78-1,62)	0,508
ECA 2 > 16,45 (µL/h)	1,34	(0,98-1,84)	0,062

ECA2: enzima convertidora de la angiotensina 2, IMC: índice de masa corporal. OR: odds ratio.

#### 5.14. Predictores hemodinámicos (clínicos y ambulatorios) en gestantes con HTA crónica para el desarrollo de preeclampsia añadida.

Durante el primer trimestre los parámetros de PA clínica (periférica y central) en las gestantes con HTA crónica, mostraron una baja capacidad de predicción para el desarrollo de preeclampsia (tabla 88).

**Tabla 88:** Área bajo la curva ROC (IC-95%) de los parámetros de PA clínica (periférica y central) para el desarrollo posterior de preeclampsia añadida entre las gestantes con HTA crónica.

HTA CRÓNICA	1 <sup>er</sup> Trimestre		2 <sup>o</sup> Trimestre		3 <sup>er</sup> Trimestre	
	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)
PAS periférica	0,50	(0,19-0,80)	0,56	(0,25-0,88)	0,78	(0,56-1,00)
PAD periférica	0,50	(0,21-0,79)	0,82	(0,63-1,00)	0,97	(0,92-1,00)
PAM periférica	0,47	(0,16-0,78)	0,69	(0,44-0,94)	0,94	(0,84-1,00)
PAS central	0,51	(0,19-0,82)	0,59	(0,26-0,91)	0,82	(0,62-1,00)
PAD central	0,50	(0,20-0,79)	0,79	(0,58-1,00)	0,97	(0,91-1,00)
PAM central	0,47	(0,16-0,78)	0,67	(0,40-0,95)	0,94	(0,83-1,00)

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

En la tabla 89 se muestra el área bajo la curva ROC de los parámetros ambulatorios que presentan mayor capacidad predictiva para el desarrollo de preeclampsia añadida en los diferentes trimestres de gestación.

**Tabla 89:** Área bajo la curva ROC (IC95%) de los parámetros de PA ambulatoria determinada mediante MAPA 24 horas para el desarrollo posterior de preeclampsia añadida en las gestantes con HTA crónica.

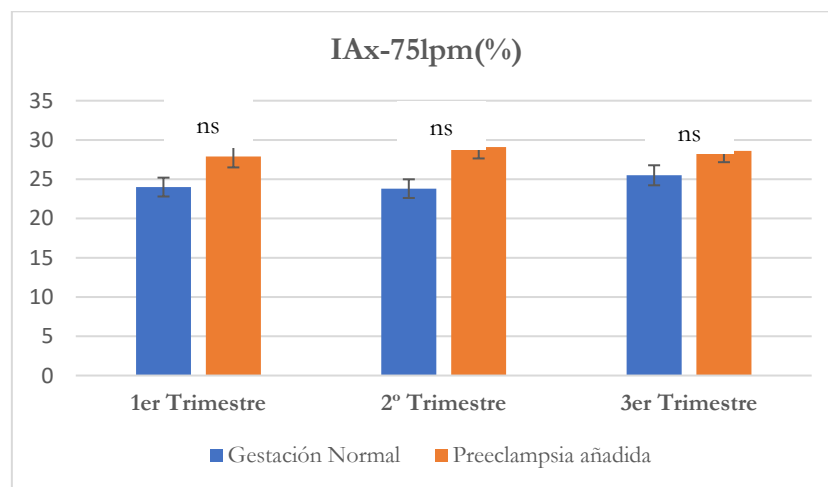
HTA CRÓNICA MAPA-24H	1 <sup>er</sup> Trimestre		2 <sup>o</sup> Trimestre		3 <sup>er</sup> Trimestre	
	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Área bajo la curva ROC	IC (95%)
<b>DÍA</b>						
PAS	0,46	(0,19-0,74)	0,65	(0,36-0,95)	0,74	(0,46-1,00)
PAD	0,65	(0,39-0,91)	0,82	(0,64-1,00)	0,91	(0,77-1,00)
PAM	0,59	(0,32-0,87)	0,78	(0,56-1,00)	0,85	(0,65-1,00)
<b>NOCHE</b>						
PAS	0,68	(0,41-0,95)	0,63	(0,35-0,92)	0,66	(0,37-0,95)
PAD	0,74	(0,49-1,00)	0,81	(0,59-1,00)	0,85	(0,66-1,00)
PAM	0,69	(0,42-0,95)	0,73	(0,47-1,00)	0,84	(0,65-1,00)
<b>24 horas</b>						

<b>PAS</b>	0,61	(0,33-0,88)	0,65	(0,36-0,94)	0,72	(0,44-1,00)
<b>PAD</b>	<b>0,73</b>	(0,48-0,97)	0,84	(0,65-1,00)	0,91	(0,78-1,00)
<b>PAM</b>	0,64	(0,37-0,92)	0,75	(0,50-1,00)	0,85	(0,64-1,00)

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

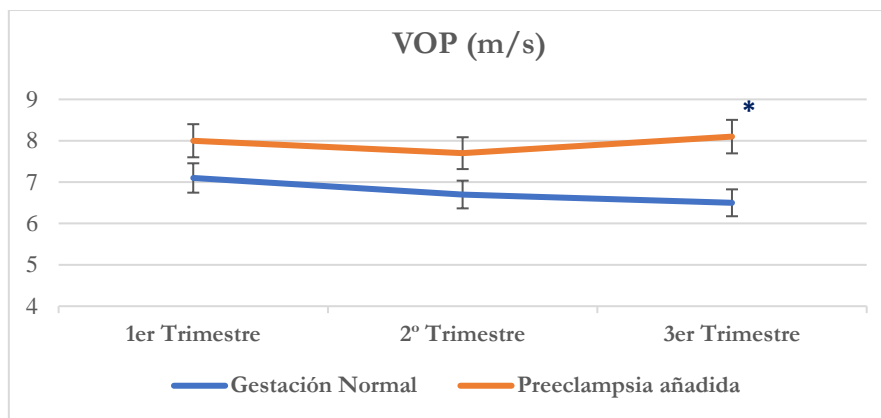
En el primer trimestre, en las gestantes con HTA crónica el parámetro que mejor predice la aparición de preeclampsia añadida es la PAD determinada mediante MAPA de 24 horas y en especial la PAD nocturna y la PAD de 24 horas, aunque su capacidad predictiva es baja.

La evolución de los parámetros de rigidez arterial (IAx-75 lpm y VOP) en las gestantes con HTA crónica en los diferentes trimestres de gestación, se detallan en las figuras 13 y 14. Igual que en las normotensas, el IAx -75 lpm mostró valores más elevados desde el primer trimestre en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida en relación a las que presentaron una gestación normal, aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos (figura 13).



**Figura 13:** Diagrama de barras que muestra los valores de índice de aumento ajustado a 75 lpm (IAx -75 lpm) en las gestantes con HTA crónica en las gestantes con HTA crónica que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que han presentado preeclampsia añadida. ns: No significativo

Las gestantes que desarrollaron preeclampsia, añadida también presentaron valores más elevados de VOP desde el primer trimestre, significativos en el tercer trimestre (figura 14).



**Figura 14:** Diagrama lineal de la velocidad de onda de pulso (VOP) en las gestantes con HTA crónica que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que han presentado preeclampsia añadida. \* $p = 0,013$

### 5.15. Predictores bioquímicos en gestantes con HTA crónica para el desarrollo de preeclampsia añadida.

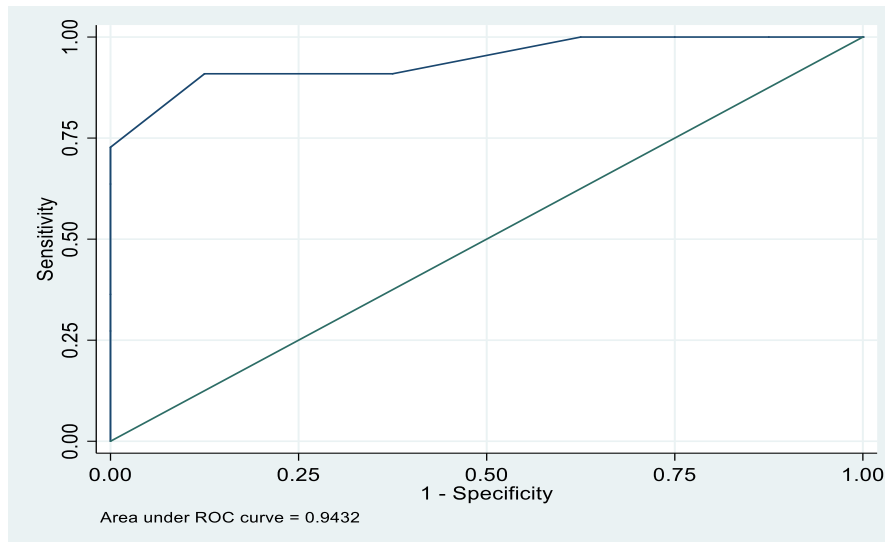
Entre los parámetros analíticos realizados en el 1<sup>er</sup> trimestre, destaca una elevación de los parámetros bioquímicos renales (tanto en plasma como en orina) en las gestantes que presentaron preeclampsia añadida respecto a las que tuvieron una gestación sin complicaciones.

**Tabla 90:** Area bajo la curva (ROC) para la predicción de preeclampsia añadida según parámetros analíticos en el primer trimestre de gestación.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Área bajo la curva ROC	IC (95%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Best cutt-off
Urea (mg/dL)	<b>0,94</b>	(0,84-1,00)	90,9	87,5	90,9	87,5	<b>18</b>
Creatinina (mg/dL)	<b>0,93</b>	(0,83-1,00)	81,8	100	100	80	<b>0,54</b>
Ácido úrico (mg/dL)	0,73	(0,50-0,97)	63,6	87,5	87,5	63,6	3,8
PCOR (mg/g)	0,81	(0,32-0,87)	54,5	100	100	64,3	126,1

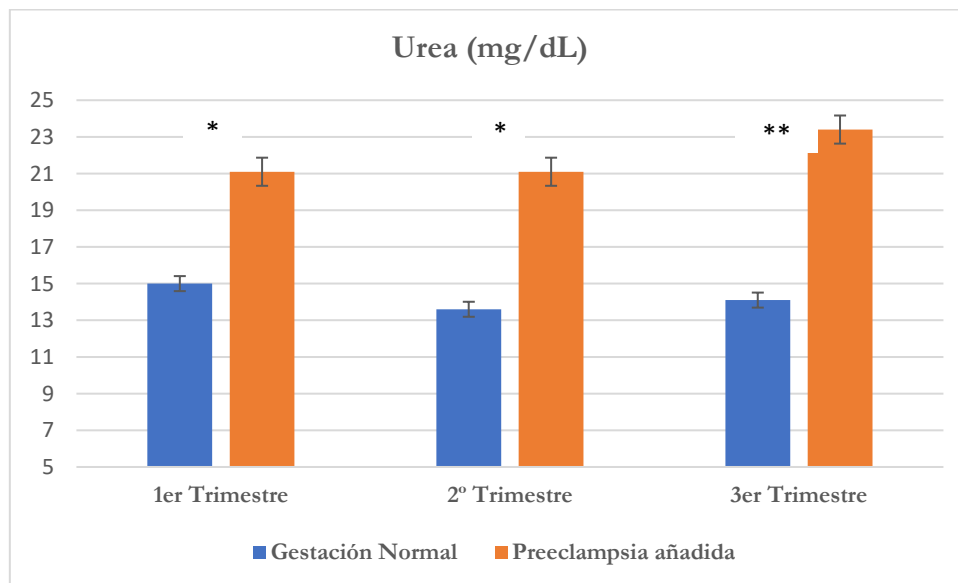
PCOR: cociente proteína creatinina en orina. VPP: valor predictivo positivo, VPN valor predictivo negativo

En el primer trimestre, la urea plasmática resultó ser un buen predictor para el desarrollo de preeclampsia añadida, con una sensibilidad del 91%, especificidad del 87,5% y área bajo la curva ROC de 0,94 (IC95% 0,84-1,00) (figura 15). Además, se obtuvo el punto de corte con mayor valor predictivo para el desarrollo de preeclampsia añadida, que resultó ser 18 mg/dL.

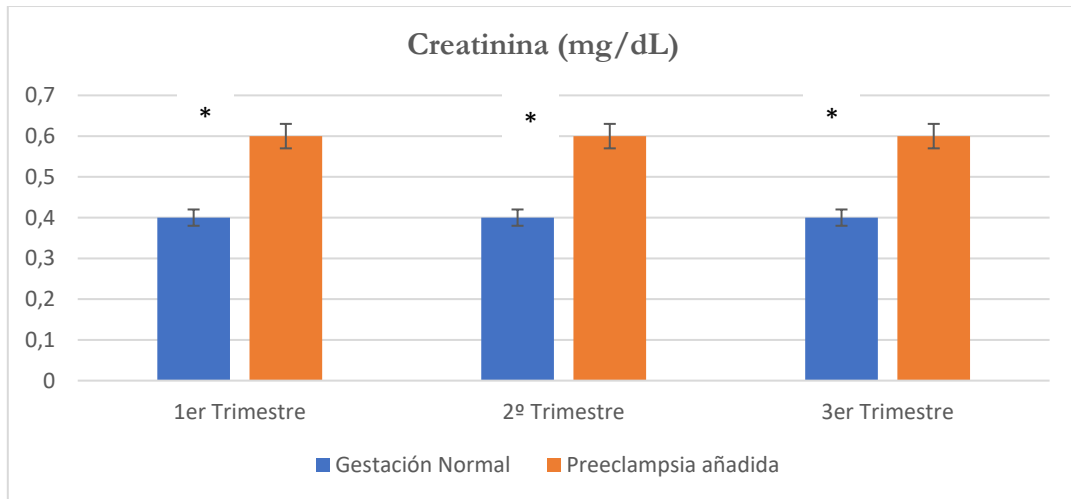


**Figura 15:** Curva ROC de predicción de preeclampsia en gestantes con HTA crónica según urea plasmática.

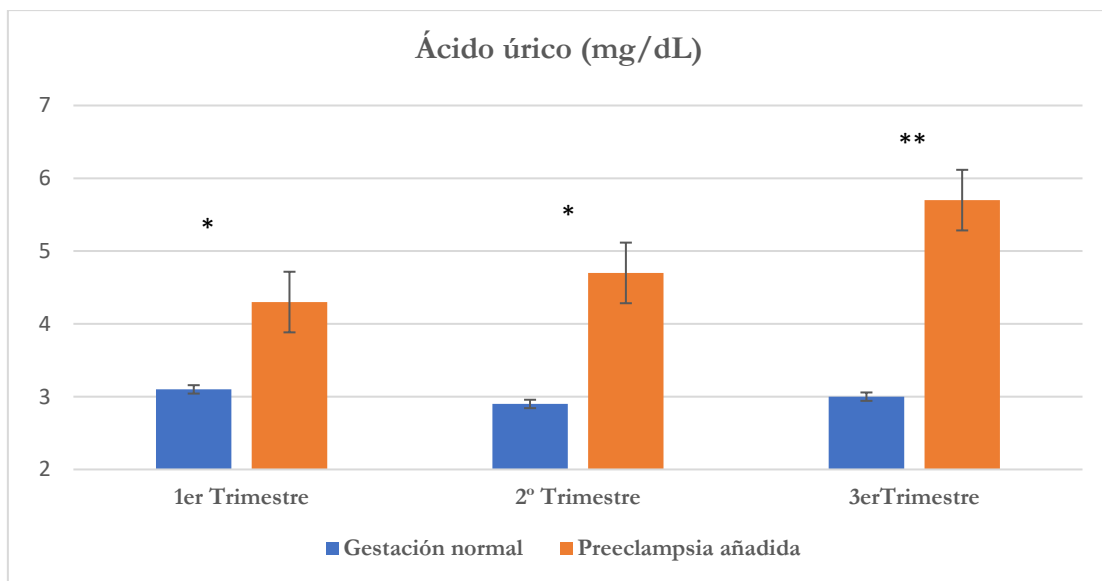
En las figuras 16, 17, 18 y 19 se muestran la evolución de los parámetros bioquímicos renales en plasma (urea, creatinina y ácido úrico) así como el cociente proteína/creatinina en orina, en las gestantes con HTA crónica en los diferentes trimestres de gestación.



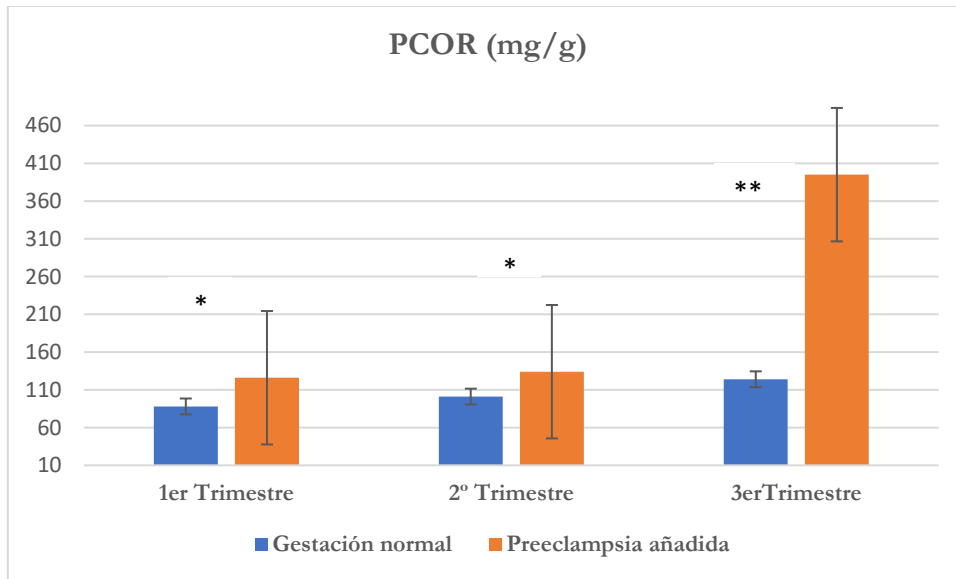
**Figura 16:** Urea en sangre (mg/dL) en las gestantes con HTA crónica que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia añadida. \* $p = 0.001$  \*\* $p = 0.008$ .



**Figura 17:** Creatinina plasmática (mg/dL) gestantes con HTA crónica que presentaron un desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia añadida.\* $p < 0,01$ .



**Figura 18:** Niveles de ácido úrico en plasma (mg/dL) en gestantes con HTA crónica que presentaron desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia añadida.\* $p < 0,05$  \*\* $p < 0,01$ .



**Figura 19:** Cociente proteína/creatinina en orina (mg/g) en gestantes con HTA crónica que presentaron desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia. \* $p = 0,002$  \*\* $p < 0.001$ .



**Tabla 91:** Modelo mixto de medidas repetidas. En esta tabla se describe la evolución a lo largo de la gestación de los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales) y ambulatorios mediante MAPA de 24 horas, tanto en las mujeres gestantes que tienen una gestación normal, como en las que desarrollan preeclampsia en el transcurso de su embarazo.

	Gestación normal			Preeclampsia					
	1er T	2º T	3erT	1erT	2ºT	3erT	P(1)	P(2)	P(3)
PAS clínica	104,7± 8,9	103,4± 8,4	105,0± 7,9	120,6 ± 10,7	115,2 ± 5,5	119,4 ± 6,7	0.311	<b>0.001</b>	0.220
PAD clínica	62,0±7,8	58,7±7,2	62,2±7,5	75,7±8,6	71,5±6,9	75,4±8,3	0.566	<b>0.001</b>	0.515
PAM clínica	76,2±7,4	73,6±7,0	76,5±7,0	90,6±9,1	86,1±6,0	90,1±7,2	0.425	<b>0.001</b>	0.347
PAS central	93,5 ± 8,4	90,8 ± 8,1	93,3 ± 7,7	108,3 ± 10,6	102,6 ± 6,0	108,2 ± 7,6	0.780	<b>0.001</b>	0.513
PAD central	63,3 ± 8,3	60,1 ± 7,3	63,8 ± 7,6	77,5 ± 8,4	115,2 ± 5,5	119,4 ± 6,7	0.373	<b>0.001</b>	0.546
PAM central	73,4±7,7	70,3±7,1	73,7±7,2	87,7±8,9	71,5±6,9	75,4±8,3	0.459	<b>0.001</b>	0.504
VOP (m/s)	6,2 ± 0,9	5,8 ± 0,9	5,8 ± 0,9	6,8 ± 1,4	6,7 ± 1,1	7,0 ± 1,3	<b>0.001</b>	0.517	0.082
PAS día	111,5 ± 8,7	111,3 ± 8,8	113,3 ± 8,6	122,6 ± 7,5	120,6 ± 5,5	122,8 ± 6,7	<b>0.036</b>	<b>0.004</b>	0.401
PAD día	69,0 ± 6,2	67,9 ± 5,6	70,6 ± 6,1	77,7 ± 7,0	76,2 ± 6,1	77,8 ± 6,4	<b>0.010</b>	<b>0.001</b>	0.228
PAM día	83,0 ± 6,3	81,9 ± 5,8	84,6 ± 6,1	92,5 ± 6,6	90,0 ± 5,2	91,4 ± 6,4	<b>0.011</b>	<b>0.001</b>	0.089
FC día	84,3 ± 8,5	86,4 ± 8,5	88,8 ± 9,4	91,2 ± 9,0	94,0 ± 8,1	98,0 ± 9,8	<b>0.001</b>	0.101	0.521
PAS noche	99,7 ± 9,4	97,5 ± 12,6	102,5 ± 9,7	108,8 ± 5,7	111 ± 14,8	112,7 ± 7,8	<b>0.035</b>	0.087	0.915
PAD noche	57,8 ± 5,7	55,7 ± 7,2	60,5 ± 6,4	64,1 ± 4,4	63,7 ± 5,6	67,1 ± 6,2	<b>0.001</b>	<b>0.047</b>	0.980
PAM noche	72,1 ± 6,1	69,8 ± 8,4	74,9 ± 6,7	80,1 ± 4,2	80,1 ± 8,0	82,2 ± 6,6	<b>0.004</b>	<b>0.018</b>	0.774
FC noche	72,5 ± 8,1	74,1 ± 11,2	76,2 ± 9,1	81,1 ± 6,8	82,6 ± 7,0	88,4 ± 7,2	<b>0.001</b>	0.126	0.365
PAS 24 h	107,3 ± 8,3	107,0 ± 7,7	109,8 ± 8,6	117,5 ± 6,4	116,7 ± 6,7	119,8 ± 6,9	<b>0.002</b>	<b>0.009</b>	0.712
PAD 24h	65,1 ± 5,5	64,0 ± 4,8	67,1 ± 5,7	73,1 ± 5,7	71,7 ± 5,0	74,2 ± 5,9	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	0.359
PAM 24 h	79,1 ± 5,7	78,2 ± 4,7	81,3 ± 5,8	87,8 ± 5,8	86,3 ± 4,3	88,7 ± 6,2	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>	0.285
FC 24 h	80,0 ± 8,0	82,7 ± 8,2	84,7 ± 8,9	87,6 ± 7,7	89,7 ± 6,6	95,1 ± 8,8	<b>0.001</b>	0.091	0.304

Los resultados se expresan como media± DE. PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PAM: presión arterial media.

\* *p* (1) muestra las diferencias en la evolución en el tiempo de los diferentes parámetros.

\* *p* (2) muestra las diferencias entre los dos grupos de pacientes en cualquier momento de la determinación.

\* *p* (3) muestra las diferencias de la evolución de los parámetros entre las poblaciones.

### 5.16. Análisis comparativo de las características clínicas, demográficas y obstétricas de la población diagnosticada de preeclampsia o preeclampsia añadida.

En la tabla 92 se muestran las características demográficas de todas las gestantes que presenten preeclampsia o preeclampsia añadida, sin encontrarse diferencias entre ambas poblaciones.

**Tabla 92:** Características clínicas y demográficas basales de las gestantes que desarrollaron preeclampsia o preeclampsia añadida en su gestación.

	<b>Preeclampsia N=8</b>	<b>Preeclampsia añadida N=11</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Edad materna al inicio de la gestación (años)</b>	31,88 ± 5,7	35,45 ± 5,7	0,079
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	3 (37,5)	4 (36,4)	0,960
No caucásica	5 (62,5)	7 (63,6)	
<b>Raza, n (%)</b>			
Caucásica	3 (37,5)	4 (36,4)	0,493
Afro-americana	0 (0)	1 (9,1)	
América del sur	2 (25)	0 (0)	
Sudeste Asiático	2 (25)	4 (36,4)	
Asia Oriental	1 (12,5)	2 (18,2)	
<b>Primíparas, n (%)</b>	3 (37,5)	1 (9,1)	0,134
<b>IMC basal (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28,27 ± 4,1	28,8 ± 5,9	0,821
IMC < 30 n (%)	5 (62,5)	7 (63,6)	0,663
IMC ≥ 30 n (%)	3 (37,5)	4 (36,4)	
<b>Tabaco, n (%)</b>			
Si	0 (0)	1 (9,1)	0,662
No	6 (75)	7 (63,6)	
Exfumadora	2 (25)	3 (27,3)	
<b>A. familiares HTA, n (%)</b>	7 (87,5)	6 (54,5)	0,127
<b>A. de Diabetes, n (%)</b>			
DM tipo 1	0 (0)	1 (9,1)	0,274
DM tipo 2	0 (0)	2 (18,2)	
<b>A. de Dislipidemia, n (%)</b>	1 (12,5)	2 (18,2)	0,624

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). IMC: Índice de masa corporal.

En la tabla 93 se muestran las características obstétricas de todas las gestantes que presentaron preeclampsia o preeclampsia añadida. No se encontraron diferencias significativas entre ambas poblaciones. Todas las gestantes con preeclampsia añadida mantuvieron o incrementaron la medicación antihipertensiva.

**Tabla 93:** Características obstétricas de las gestantes que desarrollaron preeclampsia o preeclampsia añadida en su gestación.

	<b>Preeclampsia N= 8</b>	<b>Preeclampsia añadida N= 11</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Hb glucosilada basal (%)</b>	5,2 ± 0,4	5,61 ± 0,8	0,430
<b>PAPP-A (mUI/L)</b>	2077,8 ± 1334	2723,45 ± 1914	0,545
<b>PAPP-A MoM</b>			
<b>Diabetes gestacional</b>	2 (25)	1 (9,1)	0,376
<b>Ant. PE gestación previa</b>	3 (37,5)	5 (50)	0,480
<b>Semana PE previa</b>	33,3 ± 5,5	32,4 ± 7,3	0,857
<b>Prematuro &lt; 34 s previa</b>	1 (33,3)	2 (40)	0,714
<b>Semana parto actual</b>	37,86 ± 1,2	35,49 ± 4	0,128
<b>Prematuro &lt; 34 sem</b>	0	3 (27,3)	0,170
<b>Tipo de parto, n (%)</b>			
Eutócico	4 (50)	7 (63,6)	0,449
Cesárea	4 (50)	4 (36,4)	
<b>Peso del recién nacido (gr)</b>	3.048 ± 560	2.722 ± 1.164	0,476
<b>Peso placenta (gr)</b>	511,1 ± 262	547,6 ± 285,5	0,826
<b>Sexo del recién nacido, n (%)</b>			
Mujer	4 (50)	6 (54,5)	0,605
Varón	4 (50)	5 (45,5)	
<b>AAS, n (%)</b>	3 (37,5)	6 (54,5)	0,395
<b>Ganancia ponderal (Kg)</b>	7,1 ± 3,4	9,4 ± 4,1	0,246
<b>PCOR final (mg/g)</b>	672,5 [1335]	652,0 [1595]	0,717
<b>Tratamiento antihipertensivo</b>			
No, n (%)	5 (62,5)	0 (0)	
Si, n (%)	3 (37,5)	11 (100)	<b>0,005</b>
<b>Fármacos antihipertensivos</b>			
Labetalol, n (%)	1 (33,3)	5 (45,5)	
Metildopa, n (%)	1 (33,3)	1 (9,1)	
Nifedipino, n (%)	0 (0)	1 (9,1)	0,713
Labetalol + metildopa, n (%)	0 (0)	2 (18,2)	
Labetalol + nifedipino, n (%)	1 (33,3)	2 (18,2)	

Los resultados se expresan como media ± DE o n (%). En el caso de PCOR: cociente proteína creatinina en orina se expresa como mediana [RIQ] PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo. MoM, múltiplos de la mediana. AAS: ácido acetil salicílico. PE: preeclampsia.

**5.17.- Inmunofenotipado: caracterización de las poblaciones de células linfocitarias (*Natural Killer*) en sangre periférica y comparación entre las gestantes con gestación normal y las que presentaron preeclampsia.**

El estudio del inmunofenotipado se ha realizado en un total de 61 gestantes de la población GESMAR de forma trimestral. Los resultados se han comparado en función de la presencia o ausencia de preeclampsia al final de la gestación, constituyendo así dos grupos de estudio, *Preeclampsia* (-) aquellas gestantes, hipertensas o no, pero con evolución normal de la gestación y *Preeclampsia* (+) aquellas gestantes que han presentado preeclampsia o preeclampsia añadida en la evolución de su gestación.

**Tabla 94:** Porcentaje y número de células NK en sangre periférica que expresan los receptores NKG2A, NKG2C en el 1<sup>er</sup> trimestre de gestación.

1 <sup>er</sup> TRIMESTRE	Preeclampsia (-) N= 52	Preeclampsia (+) N= 9	p
% células NK	8 (5,8-12,6)	12,9 (7,7-16,3)	0,17
Nº células NK	121 (91-226)	291 (159-325)	<b>0,034</b>
% células NK-NKG2A	55 (33,7-65,1)	38,1(33,4-62,3)	0,39
Nº células NK-NKG2A	60 (36-106)	96 (55-110)	0,12
% células NK-NKG2C	14,3 (5,2-31)	14,5(5,8-18,4)	0,63
Nº células NK-NKG2C	18 (5-40)	18 (11-71)	0,48

Datos expresados como mediana [RIQ].

Como se muestra en la tabla 94 y en figura 20 ya en el primer trimestre de gestación se observa que el número total de células NK circulantes se encuentra incrementado en las gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia respecto a las que presentaron una gestación normal. Estas diferencias se observaron igualmente en el segundo trimestre de embarazo (tabla 95). En el tercer trimestre, con solamente 5 gestantes con preeclampsia estudiadas, las diferencias no mostraron significación estadística (tabla 96).

**Tabla 95:** Porcentaje y número total de células Natural Killer. Porcentaje y número de células NK en sangre periférica que expresan los receptores NKG2A, NKG2C en el 2º trimestre de gestación.

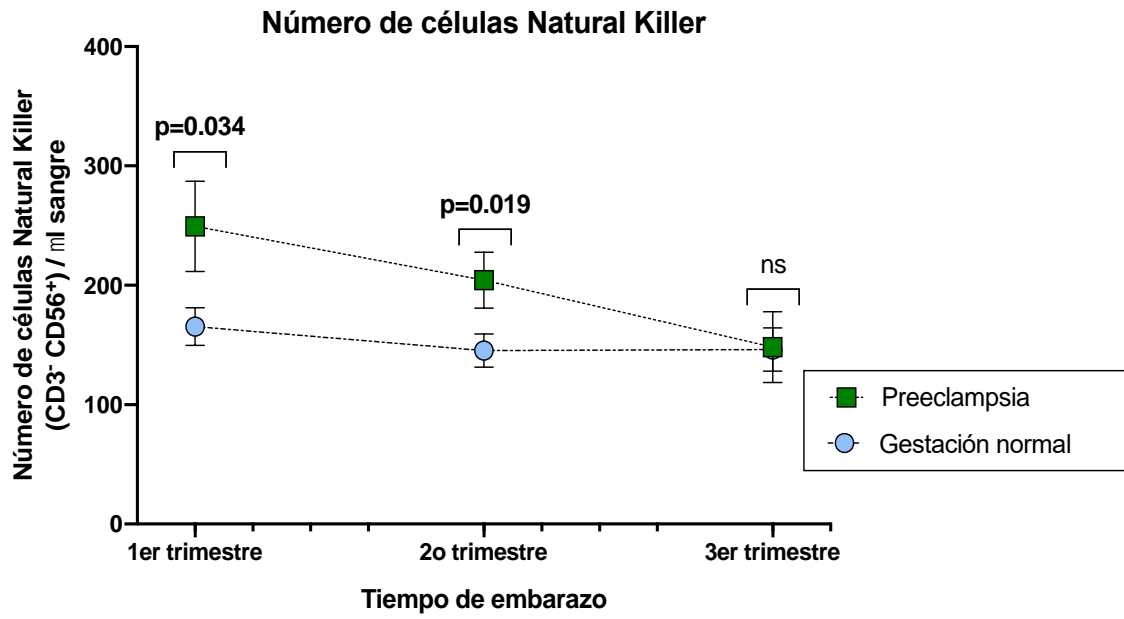
<b>2º TRIMESTRE</b>	<b>Preeclampsia (-)</b> <b>N= 40</b>	<b>Preeclampsia (+)</b> <b>N= 8</b>	<b>p</b>
<b>% células NK</b>	7,7 (5,6-11,6)	11,2 (7,2-14,5)	0,13
<b>Nº células NK</b>	132 (82-185)	210 (144-263)	<b>0,019</b>
<b>% células NK-NKG2A</b>	58,7 (43,3-69,6)	45,4 (36,3-62,8)	0,31
<b>Nº células NK-NKG2A</b>	58 (44-98)	87 (74-103)	0,08
<b>% células NK-NKG2C</b>	14,2 (7,2-29,4)	15,7(6,2-32,2)	0,83
<b>Nº células NK-NKG2C</b>	17 (8-35)	26 (13-48)	0,37

Datos expresados como mediana [RIQ].

**Tabla 96:** Porcentaje y número total de células Natural Killer. Porcentaje y número de células NK en sangre periférica que expresan los receptores NKG2A, NKG2C en el 3º trimestre de gestación.

<b>3º TRIMESTRE</b>	<b>Preeclampsia (-)</b> <b>N= 28</b>	<b>Preeclampsia (+)</b> <b>N= 5</b>	<b>p</b>
<b>% células NK</b>	7,8 (4,7-11,6)	7,0 (5,3-9,4)	0,82
<b>Nº células NK</b>	121 (70-192)	143 (89-210)	0,73
<b>% células NK-NKG2A</b>	60,5 (42,7-71,1)	67,9 (44,8-77,9)	0,45
<b>Nº células NK-NKG2A</b>	63 (43-92)	74 (58-135)	0,25
<b>% células NK-NKG2C</b>	13 (8,5-30,9)	20,7 (14,6-37,1)	0,37
<b>Nº células NK-NKG2C</b>	17 (6-48)	30 (16-61)	0,27

Datos expresados como mediana [RIQ].



**Figura 20:** Número de células NK totales en sangre periférica y su evolución trimestral en gestantes con preeclampsia y gestantes con desarrollo normal del embarazo.

### 5.18.- Valores de presión arterial según MAPA de 24 horas en gestantes normotensas en los diferentes trimestres de la gestación.

En las tablas 97, 98 y 99 se muestran los parámetros de PA clínica (periférica - central) y ambulatoria, y los parámetros de rigidez arterial de las gestantes normotensas que han presentado un desarrollo normal de la gestación. Estas determinaciones pueden ser consideradas como valores de referencia de normalidad en función de la edad gestacional.

**Tabla 97:** Valores de referencia de la PA clínica (periférica y central) en función de la edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	PA clínica periférica			PA clínica central		
	14	22	34	14	22	34
<b>PAS (mmHg)</b>	87-134 (123)	84-134 (120)	89-128 (121)	77-123 (110)	75-115 (107)	78-117 (109)
<b>PAD (mmHg)</b>	45-85 (78)	42-80 (73)	45-83 (77)	42-87 (79)	44-81 (75)	46-84 (79)
<b>PAM (mmHg)</b>	60-97 (91)	60-91 (88)	60-93 (91)	57-98 (89)	55-91 (85)	34-92 (88)
<b>FC (lpm)</b>	56-111 (101)	59-111 (102)	64-109 (107)			

Los resultados se expresan como valor máximo y mínimo, entre paréntesis (media +2 DE). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latido por minuto.

**Tabla 98:** Valores de referencia de la PA ambulatoria en función de la edad gestacional.

MAPA-24h Edad gestacional (semanas)	día			noche		
	14	22	34	14	22	34
<b>PAS (mmHg)</b>	97-140 (129)	93-148 (129)	95-136 (131)	83-136 (119)	82-117 (115)	84-135 (122)
<b>PAD (mmHg)</b>	56-89 (82)	56-87 (79)	56-86 (83)	46-74 (69)	47-74 (66)	49-82 (73)
<b>PAM (mmHg)</b>	70-103 (96)	69-102 (94)	70-101 (97)	60-92 (84)	61-88 (80)	62-97 (88)
<b>FC (lpm)</b>	66-104 (101)	61-106 (103)	64-109 (108)	51-93 (89)	42-93 (92)	50-94 (94)

Los resultados se expresan como valor máximo y mínimo, entre paréntesis (media +2 DE). PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, PP: presión de pulso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, lpm: latido por minuto.

**Tabla 99:** Valores de referencia de los parámetros de rigidez arterial en función de la edad gestacional.

Edad gestacional (semanas)	Parámetros de rigidez arterial		
	14	22	34
<b>Presión de Aumento (mmHg)</b>	-1-16 (13)	-3-16 (12)	-3-13 (12)
<b>IAx (75-lpm) (%)</b>	-15-40 (36)	-12-40(35)	-6-41 (38)
<b>VOP (m/s)</b>	4.1-9.7 (8)	4,1-9,3 (8)	4-8,5 (8)
<b>PP periférica (mmHg)</b>	27-57 (55)	26-59 (56)	29-69 (56)
<b>PP central (mmHg)</b>	18-44 (41)	17-49 (41)	18-45 (40)

Los resultados se expresan como valor máximo y mínimo, entre paréntesis (media +2 DE).IAx: Índice de aumento ajustado a 75 lpm. PP: presión de pulso

## **6. DISCUSIÓN**





## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Descripción de la población de estudio: justificación

En este trabajo se han estudiado 144 mujeres gestantes con seguimiento trimestral durante la gestación hasta la finalización con el parto. De las 144 gestantes, 20 (14%) estaban diagnosticadas previamente de HTA crónica, y de ellas el 80% estaban en tratamiento antihipertensivo en el primer trimestre de embarazo, coincidiendo con el momento del reclutamiento.

La población de estudio presenta características diferenciales entre las gestantes normotensas y las que padecen HTA crónica. En éstas últimas, además del antecedente de HTA, destacan algunas diferencias clínicas relevantes como un mayor IMC basal, o el porcentaje de múltiparas superior que en gestantes normotensas. La edad en el momento de la gestación, o el antecedente de preeclampsia previa, no mostraron diferencias significativas entre ambas poblaciones, aunque respecto a este último se observó una tendencia mayor en la cohorte de gestantes afectas de HTA crónica.

Otra diferencia relevante en la población estudiada hace referencia al origen étnico, con una presencia elevada de gestantes de origen no caucásico, representando así a una población heterogénea desde el punto de vista racial, como corresponde a nuestra población de referencia. La población no caucásica de nuestro estudio representa el 31% de las gestantes normotensas y el 55% de las gestantes con HTA crónica, datos que contrastan con las características demográficas procedentes de otros estudios, donde la mayoría son de origen caucásico<sup>61,83,136</sup>. Dentro de la cohorte de gestantes normotensas, en las caucásicas existe una incidencia de preeclampsia del 3,5% mientras que en las no caucásicas la incidencia alcanza el 13,2%. Esta mayor incidencia ha sido previamente descrita<sup>137,138,139</sup>. Las no caucásicas presentan un mayor IMC y una menor edad en el momento de la gestación. Dentro de la población hipertensa, las gestantes de origen caucásico tienen una incidencia de preeclampsia añadida de 44,4% y las no caucásicas del 63,6%, sin que existan diferencias en relación al IMC ni a la edad en el momento de la gestación.

En el análisis de la población global, la incidencia de preeclampsia en las gestantes normotensas fue del 6,4% (8/116) y en todos los casos su forma de presentación fue de aparición tardía, mientras que la incidencia de preeclampsia añadida en las gestantes con HTA crónica fue del 55% (11/20), 8 de las cuales presentaron preeclampsia tardía y 3 presentaron preeclampsia precoz.

Dadas las diferencias basales entre ambas poblaciones, se estimó oportuno separarlas en dos cohortes diferenciadas: gestantes normotensas (cohorte A) y gestantes con HTA crónica (cohorte B). Con esta separación pudimos establecer similitudes y diferencias en el comportamiento de los parámetros hemodinámicos, analíticos e inmunológicos y su evolución en el transcurso de la gestación, en especial entre aquellas gestantes normotensas que desarrollarán preeclampsia, y las gestantes con HTA crónica que desarrollarán preeclampsia añadida, respectivamente.

Son muchos los estudios publicados en los últimos años que intentan encontrar marcadores clínicos, biológicos o ecográficos<sup>140, 62, 57</sup> que permitan predecir en el primer trimestre qué gestante desarrollará preeclampsia a lo largo de su gestación y, de esta forma, iniciar tratamiento antiagregante de forma precoz con ácido acetil salicílico (AAS) como profilaxis de la preeclampsia. El AAS permite reducir la aparición de preeclampsia en un 70%<sup>141</sup>, especialmente las formas precoces, pero su administración debe iniciarse antes de las 16 semanas de gestación.

La naturaleza heterogénea de la preeclampsia, y el desconocimiento de su etiología, hacen que sea difícil encontrar un método de detección precoz, sencillo, eficaz y reproducible. En este trabajo se intenta determinar cuál de los marcadores hemodinámicos, analíticos o inmunológicos ofrecen una mejor capacidad de predicción para el desarrollo de preeclampsia o de preeclampsia añadida, especialmente en las primeras semanas de gestación.

## **6.2. Predicción de preeclampsia en gestantes normotensas:**

### **6.2.1. Predicción a partir de parámetros hemodinámicos**

#### ***Presión arterial clínica (periférica y central)***

En nuestro trabajo se han analizado los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales) de forma trimestral a todas las gestantes incluidas en el estudio. Las diferencias de la PA (sistólica, diastólica y media) son significativas, desde el primer trimestre, entre las gestantes con una gestación normal y las que posteriormente desarrollaron preeclampsia. Aunque los niveles de PA estaban dentro de los valores de normalidad, estas diferencias permitirían identificar de forma precoz, en el primer trimestre, a aquellas gestantes con mayor riesgo de presentar trastornos hipertensivos a lo largo del embarazo.

Encontramos una elevada capacidad de predicción de la PAM periférica clínica para el desarrollo de preeclampsia ya en el primer trimestre. De todos los parámetros hemodinámicos evaluados, la PAM clínica es el que presenta mayor capacidad de predicción

para preeclampsia, y el punto de corte en 80,3 mmHg muestra una sensibilidad del 100% y una especificidad del 73%.

Poon y col.<sup>42</sup> demostraron que la PAM obtenida entre las 11<sup>a</sup> y 13<sup>a</sup> semanas de gestación se relaciona de forma estrecha con la presencia y gravedad del trastorno hipertensivo del embarazo. Mas recientemente, Gasse y col.<sup>61</sup> han establecido que la PAM obtenida en el primer trimestre es el mejor predictor de preeclampsia. Hauspurgy col.<sup>143</sup> describen en una población de 8.899 gestantes de bajo riesgo para el desarrollo de preeclampsia (nulíparas sin HTA ni DM) cómo los niveles de PA en la primera visita (11,6 semanas) se asociaban de forma independiente con el riesgo de preeclampsia. En gestantes con cifras de PA normal-alta (PAS=130-139 y/o PAD=80-89 mmHg)<sup>131</sup> la prevalencia de preeclampsia era del 15,8%, tres veces superior a la observada en las gestantes con PA óptima (PA <120 y PA <80 mmHg). Además, la diferencia de PA sistólica o diastólica superior a 5 mmHg entre la 1<sup>a</sup> y la 2<sup>a</sup> visita, también se asoció al incremento del desarrollo de la preeclampsia, independientemente de los niveles de PA basales. En nuestro estudio, las gestantes normotensas presentan un incremento significativo de la PA tanto clínica (periférica y central) como ambulatoria según MAPA de 24 horas en su primer trimestre de gestación. Esta diferencia se mantiene después de ajustar por IMC, antecedentes de preeclampsia en gestaciones previas y raza caucásica, parámetros con significación estadística en el análisis univariado.

Posiblemente lo que refleje este incremento de PAM clínica, objetivable ya en el primer trimestre, no sea tanto su elevación como marcador predictor, sino su falta de descenso fisiológico, propio de las primeras semanas de embarazo, debida a la vasodilatación sistémica que se produce en la gestación.

Existen pocos estudios que analicen el comportamiento de la PA en mujeres gestantes predominantemente caucásicas y de bajo riesgo para el desarrollo de preeclampsia. En un meta-análisis<sup>60</sup> donde se incluyeron 34 estudios con un total de 60.599 gestantes, la determinación de la PAM en el segundo trimestre de gestación resultó ser el parámetro con mejor capacidad para la predicción de preeclampsia en gestantes de bajo riesgo, con un área bajo la curva de 0,76. Estudios más recientes<sup>61</sup> muestran como la PAM clínica determinada en el primer trimestre tiene una aceptable capacidad de predicción para preeclampsia, diferenciando entre preeclampsia precoz y tardía. En otro estudio<sup>144</sup>, la capacidad predictiva de la PAM clínica aumentó a medida que avanzaba la gestación, siendo máxima a las 37 semanas.

Merece destacar en nuestro estudio la sistemática seguida para la determinación de la PA clínica, que se realizó siguiendo las recomendaciones de las guías de HTA vigentes<sup>131</sup>: entorno tranquilo, reposo durante 10 minutos, en sedestación, con la espalda bien apoyada, minimizando la actividad ambiental, el brazo apoyado sobre la mesa a la altura del corazón, sin ropa que oprima, con las piernas sin cruzar y el manguito de tamaño adecuado al perímetro braquial.

Se ha sugerido que la PA central podría ser un mejor predictor de eventos cardiovasculares futuros en población general en relación a la PA periférica, aunque se requieren más estudios<sup>145,146</sup>. Los parámetros de la PA central en la población gestante de nuestro trabajo no aportan un mejor valor pronóstico al que ofrecen los parámetros periféricos. Diversos estudios realizados en gestantes de predominio asiático<sup>82,77,79</sup> muestran que la PA central disminuye, de forma más pronunciada que la PA periférica, en las primeras semanas de la gestación<sup>84</sup>, provocando una mayor diferencia entre parámetros periféricos y centrales entre el segundo y tercer trimestre. Curiosamente, en otro estudio en 61 mujeres gestantes, aquellas que desarrollaron trastornos hipertensivos presentaron un menor descenso de la PA central entre el segundo y el tercer trimestre respecto a las que tuvieron un embarazo normal<sup>147</sup>. En nuestro estudio, el cálculo de la diferencia entre PA periférica y central, como reflejo de esta pérdida de descenso de la PA central, no mostró diferencias significativas entre las gestantes con desarrollo normal de su gestación y las que desarrollaron posteriormente preeclampsia. El resto de parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales) con excepción de la PP, han mantenido una buena capacidad de predicción de preeclampsia a lo largo de la gestación, aunque debe destacarse, por su importancia clínica, la capacidad de predicción obtenida en el primer trimestre, es decir, cuando la preeclampsia no está clínicamente establecida.

### ***Presión ambulatoria (MAPA-24h)***

La utilización de la MAPA de 24 horas en la población general se considera una herramienta muy útil y con buena capacidad para la predicción del riesgo cardiovascular y lesión de órgano diana, en comparación con las lecturas de PA en la consulta o las automedidas realizadas en domicilio<sup>148,149</sup>.

Sin embargo, en la práctica obstétrica actual, la realización de MAPA de 24 horas no está bien definida. En gestantes con complicaciones hipertensivas, la MAPA de 24 horas ha demostrado tener una buena correlación con la aparición de proteinuria y con el retraso de crecimiento intrauterino, y mejor que la determinación de PA clínica<sup>69,150</sup>. Un ensayo aleatorio

reciente<sup>151</sup> concluyó que el uso de la MAPA en gestantes permite reducir la inducción al parto por causas hipertensivas, y ayuda a descartar la HTA aislada en la consulta.

La preeclampsia está considerada como una de las causas de HTA nocturna, definida como PAS  $\geq$  120 y/o 70 mmHg<sup>152</sup>, y para su diagnóstico es necesaria la realización de la MAPA de 24 horas. La hipertensión nocturna y la ausencia del descenso tensional en las horas de descanso se relacionan con los trastornos hipertensivos del embarazo<sup>64</sup>. Salazar y col.<sup>72</sup> mostraron en una población de 87 gestantes de elevado riesgo para el desarrollo de preeclampsia (33% hipertensas, 15% diabéticas) cómo la presencia de HTA nocturna en el segundo trimestre de gestación, especialmente la PAD, supone un alto riesgo para el desarrollo de preeclampsia.

En nuestro estudio, los parámetros de PA ambulatoria mostraron diferencias significativas desde el primer trimestre entre las gestantes con desarrollo normal y las que presentaron preeclampsia, pero su capacidad para la predicción de preeclampsia no fue superior a las determinaciones de la PA clínica. Esta equivalencia pronóstica de los valores clínicos en relación a los ambulatorios, se podría explicar por una sistemática exquisita en la determinación de la PA de acuerdo con las recomendaciones vigentes, no siempre posible en otros entornos, que minimiza la posible reacción de alerta en la consulta.

En relación a la falta del descenso de la PA durante las horas de sueño y su asociación con la preeclampsia<sup>75</sup>, en nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias en relación al patrón circadiano entre las gestantes con desarrollo normal de la gestación y las que presentaron preeclampsia.

Otro de los parámetros obtenidos mediante la MAPA 24 horas es la variabilidad de la PA. La variabilidad es una característica inherente de la PA, producto de la interacción compleja entre factores hemodinámicos, hormonales, neuronales y ambientales.<sup>153,154</sup>. El incremento de variabilidad está considerado como un factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular en población general. Un meta-análisis en población gestante<sup>155</sup> muestra que la variabilidad de la PA tiene un fuerte impacto en la predicción del desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo. Este impacto es especialmente notable en la mitad de la gestación, con detección de aquellas gestantes que presentan una mala adaptación a los cambios hemodinámicos propios de la gestación, y que desarrollarán trastornos hipertensivos.

Nosotros hemos determinado la variabilidad de la PA a partir de diferentes métodos para profundizar en el estudio del comportamiento hemodinámico de las gestantes y tratar de predecir el desarrollo de preeclampsia. Pudimos observar que en el primer trimestre la variabilidad de la PAS, en especial la nocturna según la desviación estándar, y la PAS de 24 horas según la desviación estándar ponderada o *Weighted Standard Deviation*, mostraron valores más elevados en las gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia.

Otra de las características observadas en el presente trabajo es la presencia de valores de PA ambulatoria correspondientes al registro diurno más elevados que los valores de PA clínica. Esto confirma hallazgos de otros estudios<sup>68, 156</sup> y podría explicarse, en parte, por la minimización de la reacción de alerta al seguir las recomendaciones de medida de la PA en la consulta. Sin embargo, la diferencia entre PA ambulatoria y la PA clínica fue menor desde el primer trimestre en las gestantes que desarrollaron posteriormente preeclampsia respecto a las que presentaron una gestación normal, de forma estadísticamente significativa. Esto pone de nuevo de manifiesto que los cambios hemodinámicos ocurren de forma precoz en la preeclampsia.

Posiblemente el uso de la MAPA en gestantes de bajo riesgo tenga menos utilidad, siempre que se pueda obtener lecturas de PA clínica siguiendo una sistemática adecuada. El uso de la MAPA sería útil en gestantes con sospecha de HTA enmascarada o de HTA aislada en la consulta, así como en el estudio de HTA nocturna, especialmente en gestantes de elevado riesgo cardiovascular.

### ***Rigidez arterial (IAx-75 lpm, PP, VOP)***

En relación a los parámetros que permiten valorar la rigidez arterial, esto es la PP, el IAx-75 lpm y la VOP, la disminución del IAx-75 lpm y de la VOP durante el embarazo está asociado a una vasodilatación sistémica como consecuencia de la disminución de las resistencias vasculares periféricas propias del proceso de la gestación<sup>1,2</sup>. Por el contrario, el incremento de estos parámetros sugiere una alteración en la respuesta vasodilatadora normal como consecuencia a una disfunción endotelial subyacente.

En nuestro trabajo no se observan cambios estadísticamente significativos en la rigidez arterial en el primer trimestre entre las gestantes con gestación normal y las que desarrollaron posteriormente preeclampsia. Esto difiere de algunos datos publicados en un meta-análisis de estudios observacionales en el que el IAx-75 lpm estaba más elevado desde el primer trimestre en aquellas gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia<sup>157</sup>. En nuestro

estudio, los valores de IAx-75 lpm se mostraron también más elevados desde el primer trimestre en las gestantes que desarrollaron preeclampsia, aunque esta diferencia no alcanzó la significación estadística en ninguno de los trimestres estudiados. Así pues, no podemos confirmar, pero tampoco descartar, un posible valor pronóstico del IAx-75 lpm para el desarrollo posterior de preeclampsia.

La VOP se considera el *gold standard* para la medición de la rigidez arterial y un predictor independiente de morbi-mortalidad cardiovascular<sup>158</sup>, mientras que el IAx tiene más relación con la disfunción endotelial y la resistencia arterial. Respecto a la VOP aparecen datos contradictorios en la literatura, con diferencias de resultados en cuanto a los cambios que se producen durante la gestación y su valor pronóstico para el desarrollo de la preeclampsia. En nuestro estudio, sí observamos una diferencia estadísticamente significativa en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia, detectándose un incremento de la VOP a partir del segundo trimestre. En el primer trimestre, los valores de la VOP también fueron más elevados en aquellas gestantes que desarrollaron preeclampsia, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Resumiendo, en cuanto al valor pronóstico de los parámetros hemodinámicos para el desarrollo de preeclampsia en gestantes normotensas, podemos concluir que la determinación clínica de la PAM periférica en el primer trimestre de gestación con valores superiores a 80 mmHg permite predecir el desarrollo de preeclampsia, siempre que la determinación de la PA se realice de forma correcta siguiendo sistemáticamente las recomendaciones de guías de práctica clínica vigentes<sup>131</sup>.

Por lo tanto, detectar de forma temprana estas alteraciones subclínicas podría ayudar a la identificación precoz de esta población susceptible de presentar preeclampsia. Este hallazgo en cuanto a la PA clínica en gestantes normotensas es exactamente superponible al ya descrito, y por tanto, confirmatorio. Lo que es realmente relevante es que con los datos obtenidos podemos descartar que la determinación de PA ambulatoria mediante MAPA de 24h o la determinación de PA central mediante tonometría de aplanamiento tengan un mayor valor predictivo para el desarrollo de preeclampsia en este colectivo, a la vez que enfatizamos el valor de realizar con el máximo rigor la medida de PA clínica.



## **6.2.2. Predicción a partir de parámetros de laboratorio.**

### ***Bioquímica renal***

Hemos detectado un incremento significativo del cociente albúmina/creatinina y proteína/creatinina en orina en el segundo trimestre, en aquellas gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia. El incremento persistía en el tercer trimestre. Estos valores eran inferiores a los niveles considerados para el diagnóstico de preeclampsia, mostrando como la preeclampsia es un trastorno que se instaura de forma progresiva a lo largo de la gestación. El resto de los parámetros estudiados no mostraron diferencias significativas, a excepción de la glucosa basal en el tercer trimestre, posiblemente más relacionada con la insulinoresistencia fisiológica característica de esta etapa final de la gestación. La incidencia de diabetes gestacional no mostró diferencias significativas entre la población que presentó preeclampsia y la que tuvo una gestación normal. La diabetes gestacional y la preeclampsia comparten muchos factores de riesgo, como edad materna avanzada, nuliparidad, gestación múltiple, raza no caucásica y obesidad previa a la gestación<sup>159</sup>. La diabetes gestacional se incluye a menudo como un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia; sin embargo, requiere de una mayor investigación en este sentido.

En relación al perfil lipídico, se ha descrito que la hipertrigliceridemia puede relacionarse con la presencia de preeclampsia, y contribuye a la disfunción endotelial<sup>160</sup> que caracteriza a la misma. En nuestro estudio no se han detectado cambios en el perfil lipídico entre ambas cohortes de gestantes.

### ***Sistema renina angiotensina***

La complejidad del SRAA es aún mayor en el embarazo debido a su mayor expresión local, en el tejido placentario y en el fetal, y a la situación dinámica que supone la gestación. En este estudio no hemos objetivado cambios significativos en relación al SRAA según las determinaciones estándar de la ARP o los niveles de aldosterona entre ambas poblaciones, mostrándose elevados en todas las gestantes, y de forma más acentuada en aquellas que desarrollaron preeclampsia, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Sin embargo, en nuestro estudio se observó un incremento significativo de la actividad enzimática circulante de la ECA2, vertiente vasodilatadora del SRAA, objetivable desde el primer trimestre. La actividad enzimática de la ECA2 mostró una buena capacidad de predicción para el desarrollo de preeclampsia; un valor superior a 16,45  $\mu\text{L}/\text{h}$  en el primer trimestre de gestación es el mejor predictor para el desarrollo de preeclampsia. Este aumento

de ECA2 contradice el hallazgo en otros estudios<sup>96,105</sup> de la disminución descrita de la Ang 1-7, péptido activo resultante de la acción de la ECA2, en gestantes con preeclampsia. Fuera de la gestación, en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, se ha hipotetizado que la elevación de la ECA2 respondería a un intento de compensar el peor perfil cardiovascular<sup>161,162</sup>. El incremento en la actividad de la ECA2 que hemos encontrado podría estar en relación con un intento de buscar un equilibrio con la vertiente vasoconstrictora del SRAA, representada por la ECA. Así, hemos observado desde el primer trimestre un nivel más elevado de ECA, aunque no significativo, en las gestantes que desarrollaron preeclampsia.

Es necesario profundizar más en el comportamiento del SRAA durante la gestación y valorar su grado de implicación en los diferentes trastornos hipertensivos del embarazo.

### **6.3. Predicción de preeclampsia añadida en gestantes con HTA crónica.**

#### **6.3.1. Predicción a partir de parámetros hemodinámicos**

##### ***Presión arterial clínica (periférica y central)***

La gestación en mujeres con HTA crónica supone un mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones hipertensivas del embarazo, en especial la preeclampsia añadida a HTA crónica. En nuestro trabajo se han analizado trimestralmente los parámetros hemodinámicos clínicos (periféricos y centrales) y ambulatorios, en todas las gestantes con HTA crónica incluidas en el estudio.

Las gestantes con HTA crónica no mostraron cambios estadísticamente significativos en relación a la PA clínica, ni periférica ni central, entre las que presentaron una gestación sin complicaciones y las que desarrollaron preeclampsia añadida. Los parámetros de la PA clínica, en las gestantes con HTA crónica, tienen baja capacidad predictiva para el desarrollo de preeclampsia, tal y como se describe en otro estudio previo<sup>90</sup>.

A medida que avanza la gestación, se observan diferencias de la PA clínica (tanto periférica como central) siendo ya evidentes en el segundo trimestre, mostrando valores significativamente más elevados de la PAD en las gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia añadida. Estos hallazgos confirman lo publicado en otros estudios<sup>60</sup>, en los que gestantes de elevado riesgo cardiovascular, como son las gestantes con HTA crónica, muestran un valor de la PAD con mayor capacidad de predicción para el desarrollo de los trastornos hipertensivos del embarazo, entre ellos la preeclampsia. En las gestantes con HTA

crónica, igual que en las normotensas, los parámetros clínicos de PA central en relación a la PA periférica no fueron superiores en cuanto a la predicción de preeclampsia. Otros trabajos relacionan el antecedente de preeclampsia previa y la presencia de PAM  $\geq 95$  mmHg en la primera visita en gestantes con HTA crónica, con el desarrollo de preeclampsia añadida<sup>89</sup>.

### ***Presión arterial ambulatoria (MAPA-24h)***

En relación a los parámetros ambulatorios determinados en el primer trimestre mediante la MAPA-24 horas, no se observaron diferencias significativas entre las gestantes con desarrollo normal de la gestación y las que desarrollaron preeclampsia añadida. Sin embargo, los parámetros que ofrecieron una mejor capacidad para la predicción de preeclampsia fueron los valores de PAD, especialmente la PAD de 24 horas y la PAD nocturna. Aportaciones recientes de Salazar y col.<sup>72</sup> describen como la presencia de hipertensión nocturna determinada mediante MAPA aumenta notablemente el riesgo de preeclampsia, especialmente en gestantes con elevado riesgo cardiovascular.

En relación al patrón circadiano, el patrón *reductor leve* en el primer trimestre fue más frecuente en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida, en comparación con las gestantes sin complicaciones, 92% versus 33% respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Por lo que respecta a la variabilidad de la PA determinada mediante MAPA-24 horas, no observamos ninguna diferencia significativa entre las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida y las que tuvieron una gestación sin complicaciones.

Así, el uso de la MAPA de 24 horas estaría más indicado en gestantes con elevado riesgo vascular, como son las gestantes de HTA crónica, ya que permite el estudio de la PA nocturna y así identificar a las gestantes con mayor riesgo para el desarrollo de preeclampsia añadida.

### ***Rigidez arterial (IAx-75 lpm, PP, VOP)***

Por lo que respecta a la valoración de la rigidez arterial en las gestantes con HTA crónica, en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas hasta el segundo trimestre, con valores más elevados de la PP (tanto periférica como central) en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida. Los valores de IAx-75 lpm no mostraron diferencias significativas a lo largo de la gestación, pero al igual que en las gestantes normotensas, los valores del IAx-75lpm resultaron más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia añadida desde el primer trimestre. En un trabajo observacional realizado en 97

gestantes con diagnóstico previo de HTA crónica, donde se evaluó la evolución de los parámetros hemodinámicos (periféricos y centrales) a lo largo de la gestación<sup>163</sup>, los autores encontraron diferencias en la PA central, la PA periférica y el IAx-75 lpm a lo largo del embarazo, mostrando valores más elevados en aquellas que posteriormente desarrollaron preeclampsia añadida.

En nuestro estudio, los valores de la VOP estaban más elevados, desde el primer trimestre, en las gestantes que presentaron preeclampsia añadida, aunque hasta el tercer trimestre la diferencia respecto a las gestantes sin preeclampsia añadida no resultó ser estadísticamente significativa.

En gestantes con HTA crónica, la determinación de los parámetros hemodinámicos clínicos o ambulatorios en el primer trimestre, parecen tener menos relevancia, desde el punto de vista predictivo, que en las gestantes normotensas, posiblemente debido a la presencia de lesión endotelial subyacente como consecuencia de la HTA crónica.

### **6.3.2. Predicción a partir de parámetros de laboratorio:**

#### ***Bioquímica renal***

En el primer trimestre, en las gestantes con HTA crónica, parámetros bioquímicos como urea, creatinina, potasio y ácido úrico en suero y el cociente proteína/creatinina en orina fueron más elevados en las gestantes que desarrollaron preeclampsia. La elevación de estos parámetros renales, como consecuencia de la preeclampsia establecida, se ha descrito ampliamente en la literatura. Sin embargo, la elevación de estos parámetros bioquímicos en el primer trimestre, antes de la instauración clínica de la preeclampsia y su elevado valor pronóstico para el desarrollo de la misma, no había sido descrito previamente.

En las gestantes, el filtrado glomerular se incrementa en un 40-60%, especialmente al inicio de la gestación, como consecuencia del incremento del gasto cardíaco y del flujo plasmático renal<sup>1,2</sup>. Por otro lado, la estimación de la función renal en gestantes no está bien definida, de manera que las ecuaciones utilizadas en la práctica clínica habitual como la MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)<sup>164</sup> o la CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*)<sup>130</sup> son inexactas y subestiman la tasa del filtrado glomerular<sup>165</sup> siendo recomendado su cálculo mediante el aclaramiento de creatinina de orina de 24 horas<sup>166</sup>, aunque también su precisión es limitada. Nosotros hemos estimado el filtrado glomerular mediante la fórmula de CKD-EPI en todas las gestantes con HTA crónica. En el primer

trimestre, las gestantes que presentaron preeclampsia añadida presentaban un FGe inferior respecto las que presentaron una gestación normal ( $111 \pm 17.7$  vs  $132 \pm 3,6$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>;  $p=0,003$ ). Estas diferencias persistieron en el segundo y en el tercer trimestre, traduciéndose en la ausencia del incremento del filtrado glomerular que ocurre de forma fisiológica en el embarazo.

Así, en base a nuestros resultados podemos concluir que en gestantes con HTA crónica, la determinación en el primer trimestre de los parámetros renales, en especial la urea y la creatinina plasmática, podrían ayudar a distinguir a aquellas gestantes que tienen más riesgo de desarrollar preeclampsia añadida, dentro de una población con un elevado riesgo de base.

En resumen, se puede concluir que existen parámetros hemodinámicos y/o parámetros analíticos presentes ya desde el primer trimestre de la gestación, es decir, antes de la instauración clínica de la preeclampsia, que alertan sobre qué gestantes, *a priori*, tendrían un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia a lo largo de la gestación. Además, podemos establecer diferencias en cuanto a qué marcadores presentan mayor capacidad de predicción para el desarrollo de preeclampsia y a qué tipo de gestantes es procedente su aplicación. En el primer trimestre, en las gestantes sin antecedentes de HTA, los parámetros hemodinámicos clínicos son los que presentan mayor capacidad de predicción y, por el contrario, en gestantes con HTA crónica, los parámetros bioquímicos, son los que presentan una mayor capacidad de predicción.

Estos marcadores, determinados de forma rutinaria en el primer trimestre de la gestación, servirían de ayuda a la hora de seleccionar a la población con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia o preeclampsia añadida con el fin de iniciar de forma precoz tratamiento profiláctico con AAS antes de las 16<sup>a</sup> semana de gestación, la única medida hasta la fecha que ha demostrado prevenir la preeclampsia de forma eficaz.

#### **6.4. Valores de referencia de PA periférica clínica y ambulatoria en gestantes normotensas.**

En este trabajo se muestran los valores de PA clínica (periférica y central) así como los valores de la PA ambulatoria determinados trimestralmente en las 116 gestantes sin antecedentes de HTA que tuvieron un desarrollo normal de su gestación. Estos valores pueden ser utilizados como parámetros de referencia de la normalidad y permiten su aplicación a las gestantes en

función de la edad gestacional. Del mismo modo, se aportan también los parámetros de rigidez arterial en dicha población.

Hay pocos datos disponibles sobre los valores y objetivos de la MAPA en gestantes. Hasta ahora, los valores de referencia de normalidad de la PA ambulatoria en función de la edad gestacional, se basan en estudios de hace varias décadas y con un número modesto de participantes, especialmente en el primer y último trimestre<sup>68</sup>. De esta forma contribuimos a proporcionar estos parámetros de referencia con una muestra poblacional homogénea en los diferentes trimestres de gestación y que permitirán facilitar el seguimiento de las gestantes.

### **6.5. Predicción de preeclampsia a partir de parámetros inmunológicos.**

El mecanismo inmunológico que puede favorecer la preeclampsia está poco estudiado. En la literatura existen varios trabajos que describen la implicación de las células *NK* en la aparición de la preeclampsia<sup>167,168,169</sup>. La naturaleza de los receptores y ligandos de las *NK* puede contribuir al normal desarrollo de la gestación, o por el contrario, estar implicada en los mecanismos favorecedores de preeclampsia. Parece que la activación aberrante de las *NK*, tanto localmente en la decidua como sistémicamente en la sangre materna, puede favorecer el desarrollo de la preeclampsia<sup>121</sup>. El porcentaje de células *NK* en sangre periférica refleja el porcentaje de células *NK* presentes en el útero<sup>170</sup>. En relación al grado de implicación de las *NK* en los trastornos hipertensivos de embarazo, lo interesante es poder detectar estos cambios inmunológicos en sangre periférica en las primeras semanas de la gestación. En 61 gestantes de la totalidad de la muestra, se realizó trimestralmente la determinación del inmunofenotipado en sangre periférica. En el estudio destacamos cómo en el primer trimestre, el número total de células *NK* están más elevadas en las gestantes que posteriormente desarrollaron preeclampsia. Estas diferencias significativas se encuentran en el primer y en el segundo trimestre, mientras que en el tercer trimestre, a pesar que presentan mayor número de células, la diferencia no es estadísticamente significativa, posiblemente en relación a la reducción del tamaño muestral. Bachmayer y col.<sup>128</sup> muestran como las gestantes que desarrollan preeclampsia presentan un porcentaje superior de *NK* en sangre periférica al final de la gestación con expresión de los receptores *NKG2A* y *NKG2C* respecto a las gestantes que presentan una gestación sin complicaciones. En nuestro estudio, la expresión de estos dos receptores por las *NK* no mostró cambios significativos entre ambos grupos, en ninguno de los trimestres estudiados.

El papel de la inmunidad natural en relación al desarrollo de los trastornos hipertensivos del embarazo y su nivel de implicación en la aparición de la preeclampsia merece de un estudio más profundo y de una buena caracterización de los diferentes receptores inhibidores y activadores de las NK.

#### **6.6. Limitaciones y fortalezas.**

A pesar de la estrecha monitorización durante el análisis prospectivo a lo largo de la gestación, no se pudieron evitar pérdidas de seguimiento por diferentes circunstancias, comportando que la población de estudio fuera menor a la prevista. Otra de las limitaciones es la falta del estudio de los factores antiangiogénicos, que hubiese ayudado a profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la preeclampsia y valorar si existen diferencias entre gestantes con o sin antecedentes de HTA.

El almacenamiento de las placentas para su evaluación posterior tras el parto no pudo realizarse, y hubiese resultado interesante analizar la expresión de la ECA y ECA2 en el tejido placentario como muestra de la actividad local del SRAA y poder correlacionar con el desarrollo o no de preeclampsia, así como los factores hemodinámicos, para tal vez ampliar el conocimiento acerca de los mecanismos fisiopatológicos de la preeclampsia.

Otra limitación es la falta de automedidas de la presión arterial (AMPA) obtenidas por las propias gestantes en su domicilio, que hubiesen permitido establecer una correlación entre la PA ambulatoria – no de 24 horas - y la PA clínica.

Entre las fortalezas, debemos destacar que nuestro estudio se ha realizado con determinación simultánea de la PA clínica (periférica y central) y la PA ambulatoria en una población de gestantes bien caracterizada, diferenciando gestantes sin antecedentes de HTA y gestantes con HTA crónica, con el fin de obtener resultados de mayor precisión en ambas poblaciones y favorecer su aplicabilidad en la práctica clínica diaria, analizando además datos de variabilidad y patrones circadianos de la PA, así como diferentes medidas de rigidez arterial.

Por otro lado, hemos aportado información relevante en cuanto a los aspectos diferenciales de los factores predictores de preeclampsia entre la población gestante normotensa y con HTA crónica. Todo ello ha permitido, además, ofrecer valores de referencia de PA clínica (periférica y central) y PA ambulatoria de 24 horas, así como parámetros de rigidez arterial para población normotensas que han presentado una gestación sin complicaciones.

## **7. CONCLUSIONES**





## **Conclusiones**

- 1.- Los marcadores de predicción precoz para el desarrollo de preeclampsia difieren entre gestantes normotensas y gestantes con HTA crónica.
  
- 2.- En gestantes normotensas, la PAM clínica determinada en el primer trimestre es el mejor predictor para la detección de preeclampsia, superior a la determinación de la PAS, PAD o el incremento de la PA.
  
- 3.- En gestantes normotensas, ni la PA central ni la determinación de la PA ambulatoria mediante MAPA-24 h aportan información adicional a la medida de la PA periférica clínica, siempre y cuando ésta última se determine aplicando estrictamente las recomendaciones establecidas.
  
- 4.- En gestantes normotensas, la determinación de la actividad enzimática de la ECA2 en el primer trimestre parece ser el mejor parámetro de laboratorio para predecir el desarrollo de preeclampsia.
  
- 5.- En gestantes con HTA crónica, los parámetros plasmáticos de bioquímica renal en el primer trimestre, en concreto las concentraciones de urea y creatinina, permiten diferenciar a aquellas gestantes con más riesgo de presentar preeclampsia añadida.
  
- 6.- Los parámetros de rigidez arterial (PP, VOP e IAx75 lpm) no aportan valor adicional en relación a la predicción de la preeclampsia en la población total de gestantes.



## **8. LÍNEAS DE FUTURO**



## **LÍNEAS DE FUTURO.**

Nuestros resultados permiten buena capacidad para la predicción de preeclampsia ya en el primer trimestre de gestación. La determinación de la PA clínica, en especial de la PAM periférica en gestantes normotensas, y los parámetros renales en sangre en gestantes con antecedentes de HTA crónica, van a permitir la detección de aquellas gestantes con más riesgo de padecer preeclampsia o preeclampsia añadida. Sería recomendable, en cualquier caso, la validación de estos datos obtenidos en el primer trimestre de gestación en una población más extensa.

En relación al comportamiento del SRAA y su grado de implicación en el desarrollo de los diferentes trastornos hipertensivos del embarazo, será interesante profundizar en el estudio del SRAA, tanto en su vertiente vasoconstrictora mediante la actividad circulante de la ECA y Ang II en sangre periférica como en la vertiente vasodilatadora, determinando la actividad circulante de la ECA2 y su metabolito principal, Ang 1-7 en sangre periférica. Además, poder correlacionar estos resultados obtenidos en sangre periférica con la expresión local del SRAA en el tejido placentario y cordón podría ser una línea de investigación atractiva.

Otra línea de investigación potencial que, a la luz de nuestros resultados, sería interesante desarrollar, es el papel inmunológico en el desarrollo de preeclampsia, especialmente el relativo a la inmunidad natural como las células NK y la heterogenicidad de sus receptores.

Así pues, profundizar en el estudio tanto del SRAA como del inmunofenotipado de acuerdo con lo sugerido por nuestros resultados preliminares, introduce nuevas líneas de investigación para ampliar el conocimiento de esta entidad.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**





## BIBLIOGRAFÍA

1. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014 Sep 16;130(12):1003-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029. PMID: 25223771.
2. Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH (1993) Early pregnancy changes in hemodynamics and volumen homeostasis are consecutive adjustments triggered by primary fall in sistemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol*; 169 (6): 1382-92
3. Clapp JF 3rd, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol*. 1997 Dec 1;80(11):1469-73. doi: 10.1016/s0002-9149(97)00738-8. PMID: 9399724.
4. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol*. 1967 Jun 1;98(3):394-403. PMID: 5621454.
5. Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2000 Feb;24(1):11-4. doi: 10.1016/s0146-0005(00)80047-6. PMID: 10709851.
6. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int*. 1980 Aug;18(2):152-61. doi: 10.1038/ki.1980.124. PMID: 7003196.
7. Alper AB, Yi Y, Webber LS, Pridjian G, Mumuney AA, Saade G, Morgan J, Nuwayhid B, Belfort M, Puschett J. Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol*. 2007 Nov;24(10):569-74. doi: 10.1055/s-2007-986697. Epub 2007 Oct 1. PMID: 17909992.
8. Dunlop W, Davison JM. The effect of normal pregnancy upon the renal handling of uric acid. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977 Jan;84(1):13-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.1977.tb12459.x. PMID: 843466.
9. Carbillon L, Uzan M, Uzan S. Pregnancy, vascular tone, and maternal hemodynamics: a crucial adaptation. *Obstet Gynecol Surv*. 2000 Sep;55(9):574-81. doi: 10.1097/00006254-200009000-00023. PMID: 10975484.
10. Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, Pelland N. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Jan 15;151(2):191-6. doi: 10.1016/0002-9378(85)90010-9. PMID: 3970084.

11. Melchiorre K, Sharma R, Thilaganathan B. Cardiac structure and function in normal pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012 Dec;24(6):413-21. doi: 10.1097/GCO.0b013e328359826f. PMID: 23000697.
12. Michael E. Hall, Eric M. George, Joey P. Granger, El corazón durante el embarazo, *Revista Española de Cardiología*, Volume 64, Issue 11, 2011,Pages 1045-1050,ISSN 0300-8932, <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.07.009>.
13. Marín-Iranzo R. Hipertensión arterial en el embarazo. *Hipertensión.* 2006;23:222-231.
14. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Nov 10;335(7627):974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17975258; PMCID: PMC2072042.
15. Cifková R. Cardiovascular sequels of hypertension in pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2018;7 (10):e009300.
16. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2010 Aug 21;376(9741):631-44. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6. Epub 2010 Jul 2. PMID: 20598363.
17. Powrie RO. A 30-year-old woman with chronic hypertension trying to conceive. *JAMA.* 2007 Oct 3;298(13):1548-58. doi: 10.1001/jama.298.13.1548. PMID: 17911500.
18. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88. PMID: 24150027.
19. Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D. et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):S1-S22. PMID: 10920346.
20. Sibai BM, Caritis S, Hauth J; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What we have learned about preeclampsia. *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):239-46. doi: 10.1016/s0146-0005(03)00022-3. PMID: 12889591.
21. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

- 2013 Sep;170(1):1-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.05.005. Epub 2013 Jun 7. PMID: 23746796.
22. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009 Jun;33(3):130-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.02.010. PMID: 19464502.
  23. WHO World Health Organization. Global Program to Conquer Preeclampsia/Eclampsia. 2002.
  24. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9. PMID: 16581405.
  25. Campbell OM, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Strategies for reducing maternal mortality: getting on with what works. *Lancet.* 2006 Oct 7;368(9543):1284-99. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69381-1. PMID: 17027735.
  26. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada G. Análisis de la morbimortalidad materna en las pacientes con preeclampsia grave, síndrome HELLP que ingresaron en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétricoa. *GClin Invest Gin Obst.* 2009;36(4):132-39.
  27. Tucker MJ, Berg CJ, Callaghan WM, Hsia J. The Black-White disparity in pregnancy-related mortality from 5 conditions: differences in prevalence and case-fatality rates. *Am J Public Health.* 2007 Feb;97(2):247-51. doi: 10.2105/AJPH.2005.072975. Epub 2006 Dec 28. PMID: 17194867; PMCID: PMC1781382.
  28. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013 Nov 7;347:f6564. doi: 10.1136/bmj.f6564. PMID: 24201165; PMCID: PMC3898425.
  29. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Oct;124(4):771-781. doi: 10.1097/AOG.0000000000000472. PMID: 25198279.
  30. Bateman BT, Bansil P, Hernandez-Diaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Feb;206(2):134.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.10.878. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22177190; PMCID: PMC4103984.
  31. Hipertensión en el embarazo, Obstetricia y ginecología: noviembre de 2013 - Volumen 122 - Número 5 - p 1122-1131 doi: 10.1097 / 01.AOG.0000437382.03963.88.

32. Mammaro A, Carrara S, Cavaliere A, Ermito S, Dinatale A, Pappalardo EM, Militello M, Pedata R. Hypertensive disorders of pregnancy. *J Prenat Med*. 2009 Jan;3(1):1-5. PMID: 22439030; PMCID: PMC3279097.
33. Mulrow CD, Chiquette E, Ferrer RL, Sibai BM, Stevens KR, Harris M, Montgomery KA, Stamm K. Management of chronic hypertension during pregnancy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2000 Aug;(14):1-4. PMID: 11019692; PMCID: PMC4781134.
34. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Aug;100(2):369-77. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02128-2. PMID: 12151166.
35. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2008 Jul;112(1):135-44. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181778cfc. PMID: 18591319.
36. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Dec;18(6):583-6. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x. PMID: 11844193.
37. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028. PMID: 22018452.
38. Menzies, Jennifer BSc 1,5 ; Magee, Laura A. MD, FRCPC 1 , 2 , 3 , 4 ; Li, Jing MSS 4 ; MacNab, Ying C. PhD 2,4 ; Yin, Ruihua MSc 5 ; Stuart, Heather BSc 1 ; Baraty, Brandon BSc 1 ; Lam, Elaine BSc 1 ; Hamilton, Trevor BSc 6 ; Lee, Shoo K. MBBS, PhD 7 ; von Dadelszen, Peter MBChB, DPhil para el Grupo de estudio Preeclampsia Integrated Estimate of RiSk (PIERS) Institución de pautas de vigilancia y resultados adversos en la preeclampsia, *Obstetricia y ginecología: julio de 2007 - Volumen 110 - Número 1 - p 121-127* doi: 10.1097 / 01.AOG.0000266977.26311.f0
39. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, Gruslin A, Kyle P, Lee SK, Moore MP, Moutquin JM, Smith GN, Walker JJ, Walley KR, Russell JA, von Dadelszen P. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(4):447-62. doi: 10.1080/10641950701521742. PMID: 18066963
40. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005 Feb 26-Mar 4;365(9461):785-99. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2. PMID: 15733721.

41. Thilaganathan B. Association of Higher Maternal Blood Pressure With Lower Infant Birthweight: Placental Cause or Cardiovascular Effect? *Hypertension*. 2016 Mar;67(3):499-500. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06880. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26831198.
42. Guy GP, Ling HZ, Garcia P, Poon LC, Nicolaides KH. Maternal cardiovascular function at 35-37 weeks' gestation: relation to maternal characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):39-45. doi: 10.1002/uog.17311. PMID: 27671837.
43. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378. PMID: 28067440.
44. Ogge G, Chaiworapongsa T, Romero R, Hussein Y, Kusanovic JP, Yeo L, Kim CJ, Hassan SS. Placental lesions associated with maternal underperfusion are more frequent in early-onset than in late-onset preeclampsia. *J Perinat Med*. 2011 Nov;39(6):641-52. doi: 10.1515/jpm.2011.098. Epub 2011 Aug 17. PMID: 21848483; PMCID: PMC3213694.
45. Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jan;210(1):66.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2013.09.010. Epub 2013 Sep 11. PMID: 24036400.
46. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013 Mar;39(3):627-31. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02010.x. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23107382.
47. Cudihy D, Lee RV. The pathophysiology of pre-eclampsia: current clinical concepts. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Oct;29(7):576-82. doi: 10.1080/01443610903061751. PMID: 19757258.
48. Ness RB, Sibai BM. Shared and disparate components of the pathophysiologies of fetal growth restriction and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jul;195(1):40-9. doi: 10.1016/j.ajog.2005.07.049. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16813742.
49. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Nov;161(5):1200-4. doi: 10.1016/0002-9378(89)90665-0. PMID: 2589440.
50. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5):1077-85. doi: 10.1161/01.HYP.0000187899.34379.b0. Epub 2005 Oct 17. PMID: 16230516.

51. Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y, Xu J, Kingdom J, Many A, Zamudio S, Caniggia I. Increased expression of sFlt-1 in in vivo and in vitro models of human placental hypoxia is mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006 Oct;291(4):R1085-93. doi: 10.1152/ajpregu.00794.2005. Epub 2006 Apr 20. PMID: 16627691; PMCID: PMC6428068.
52. Kovo M, Schreiber L, Ben-Haroush A, Gold E, Golan A, Bar J. The placental component in early-onset and late-onset preeclampsia in relation to fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2012 Jul;32(7):632-7. doi: 10.1002/pd.3872. Epub 2012 May 4. PMID: 22565848.
53. Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv*. 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028. PMID: 22018452.
54. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London: RCOG Press; 2010 Aug. PMID: 22220321.
55. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122-1131. doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88. PMID: 24150027.
56. Narang K, Enninga EAL, Gunaratne MDSK, Ibirogba ER, Trad ATA, Elrefaei A, Theiler RN, Ruano R, Szymanski LM, Chakraborty R, Garovic VD. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1750-1765. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011. Epub 2020 May 30. PMID: 32753148; PMCID: PMC7260486.
57. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Greco E, Wright A, Maclagan K, Poon LC, Nicolaides KH. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jun;51(6):743-750. doi: 10.1002/uog.19039. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29536574.
58. Cosmi E, Fanelli T, Visentin S, Trevisanuto D, Zanardo V. Consequences in infants that were intrauterine growth restricted. *J Pregnancy*. 2011;2011:364381. doi: 10.1155/2011/364381. Epub 2011 Mar 20. PMID: 21547088; PMCID: PMC3087146.

59. Baschat AA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG*. 2004 Oct;111(10):1031-41. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00273.x. PMID: 15383103.
60. Cnossen JS, Vollebregt KC, de Vrieze N, ter Riet G, Mol BW, Franx A, Khan KS, van der Post JA. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008 May 17;336(7653):1117-20. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE. Epub 2008 May 14. PMID: 18480117; PMCID: PMC2386627.
61. Gasse C, Boutin A, Coté M, Chaillet N, Bujold E, Demers S. First-trimester mean arterial blood pressure and the risk of preeclampsia: The Great Obstetrical Syndromes (GOS) study. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:178-182. doi: 10.1016/j.preghy.2017.11.005. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29175170.
62. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009 May;53(5):812-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127977. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19273739.
63. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013;31:1731-68.
64. Brown MA, Davis GK, McHugh L. The prevalence and clinical significance of nocturnal hypertension in pregnancy. *J Hypertens*. 2001 Aug;19(8):1437-44. doi: 10.1097/00004872-200108000-00012. PMID: 11518852.
65. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members:. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961. Erratum in: *J Hypertens*. 2019 Feb;37(2):456. PMID: 30379783.
66. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KL, Dennison Himmelfarb C, et al.



AC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA.

Guideline for the Prevention, Detection Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guideline of Hypertension. 2018;71:1269 -334.

67. Bilo G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring: a mandatory approach in high-risk pregnancy? *J Hypertens.* 2016 Nov;34(11):2140-2. doi: 10.1097/HJH.0000000000001113. PMID: 27681245.
68. Mark A. Brown, Arlene Robinson, Lucy Bowyer, Megan L. Buddle, Allison Martin, Jane L. Hargood, Greg M. Cario, Ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy: What is normal?, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 178, Issue 4, 1998, Pages 836-842, ISSN 0002-9378, [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(98\)70501-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(98)70501-0).
69. Brown MA. Is there a role for ambulatory blood pressure monitoring in pregnancy? *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2014 Jan;41(1):16-21. doi: 10.1111/1440-1681.12106. PMID: 23651133.
70. Liro M, Gasowski J, Wydra D, Grodzicki T, Emerich J, Narkiewicz K. Twenty-four-hour and conventional blood pressure components and risk of preterm delivery or neonatal complications in gestational hypertension. *Blood Press.* 2009;18(1-2):36-43. doi: 10.1080/08037050902836753. PMID: 19353410.
71. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisnieguez BC, Balbín E, Leiva Sisnieguez CE, Stavile RN, March CE, Grassi F, Santillan C, Cor S, Carbajal HA. Significance of masked and nocturnal hypertension in normotensive women coursing a high-risk pregnancy. *J Hypertens.* 2016 Nov;34(11):2248-52. doi: 10.1097/HJH.0000000000001067. PMID: 27490952.
72. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisnieguez CE, Leiva Sisnieguez BC, Balbín E, Stavile RN, March C, Olano RD, Soria A, Yoma O, Prudente M, Torres S, Grassi F, Santillan C, Carbajal HA. Nocturnal hypertension in high-risk mid-pregnancies predict the development of preeclampsia/eclampsia. *J Hypertens.* 2019 Jan;37(1):182-186. doi: 10.1097/HJH.0000000000001848. PMID: 30015756.
73. Burnier M, Coltamai L, Maillard M, Bochud M. Renal sodium handling and nighttime blood pressure. *Semin Nephrol.* 2007 Sep;27(5):565-71. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.007. PMID: 17868794.

74. Aksornphusitaphong A, Phupong V. Risk factors of early and late onset preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Mar;39(3):627-31. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02010.x. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23107382.
75. Gupta HP, Singh RK, Singh U, Mehrotra S, Verma NS, Baranwal N. Circadian pattern of blood pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India.* 2011 Aug;61(4):413-7. doi: 10.1007/s13224-011-0062-3. Epub 2011 Sep 22. PMID: 22851823; PMCID: PMC3295869.
76. Ilic A, Ilic DJ, Tadic S, Stefanovic M, Stojisic-Milosavljevic A, Pavlovic K, Redzek A, Velicki L. Influence of non-dipping pattern of blood pressure in gestational hypertension on maternal cardiac function, hemodynamics and intrauterine growth restriction. *Pregnancy Hypertens.* 2017 Oct;10:34-41. doi: 10.1016/j.preghy.2017.05.003. Epub 2017 May 13. PMID: 29153687.
77. Fujime M, Tomimatsu T, Okaue Y, Koyama S, Kanagawa T, Taniguchi T, Kimura T. Central aortic blood pressure and augmentation index during normal pregnancy. *Hypertens Res.* 2012 Jun;35(6):633-8. doi: 10.1038/hr.2012.1. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22297477.
78. Elvan-Taspinar A, Franx A, Bots ML, Koomans HA, Bruinse HW. Arterial stiffness and fetal growth in normotensive pregnancy. *Am J Hypertens.* 2005 Mar;18(3):337-41. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.10.020. PMID: 15797650.
79. Hausvater A, Giannone T, Sandoval YH, Doonan RJ, Antonopoulos CN, Matsoukis IL, Petridou ET, Daskalopoulou SS. The association between preeclampsia and arterial stiffness. *J Hypertens.* 2012 Jan;30(1):17-33. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834e4b0f. PMID: 22134391.
80. Carty DM, Neisius U, Rooney LK, Dominiczak AF, Delles C. Pulse wave analysis for the prediction of preeclampsia. *J Hum Hypertens.* 2014 Feb;28(2):98-104. doi: 10.1038/jhh.2013.64. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23863803.
81. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuroendocrinol.* 1998;19: 232-252.
82. Fukushima T, Eguchi K, Ohkuchi A, Miyashita H, Kario K. Changes in Central Hemodynamics in Women With Hypertensive Pregnancy Between Before and After Delivery. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016 Apr;18(4):329-36. doi: 10.1111/jch.12670. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26395088.

83. O' Callaghan KM, Hennessy Á, Malvisi L, Kiely M. Central haemodynamics in normal pregnancy: a prospective longitudinal study. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):2102-2108. doi: 10.1097/HJH.0000000000001768. PMID: 30044310.
84. Iacobaeus C, Andolf E, Thorsell M, Bremme K, Jörneskog G, Östlund E, Kahan T. Longitudinal study of vascular structure and function during normal pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):46-53. doi: 10.1002/uog.17326. PMID: 27731532.
85. Pickering TG, Hall JE, Appel LI et al Recommendations for blood pressure measurement in human and experimental animals: part 1: Blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; 111(5):697-716.
86. Alessia Hypertensive Disorders of Pregnancy Alessia Mammaro, Sabina Carrara, Alessandro Cavaliere, Santina Ermito, Angela Dinatale, Elisa Maria Pappalardo, Mariapia Militello, Rosa Pedata. *Journal of Prenatal Medicine* 2009; 3 (1): 1-5.
87. Mulrow CD, Chiquette E, Ferrer RL, et al Management of Chronic Hypertension During Pregnancy. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2000;14:1-4.
88. Battarbee AN, Sinkey RG, Harper LM, Oparil S, Tita ATN. Chronic hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jun;222(6):532-541. doi: 10.1016/j.ajog.2019.11.1243. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31715148.
89. Lecarpentier E, Tsatsari V, Goffinet F, Cabrol D, Sibai B, Haddad B. Risk Factors of Superimposed Preeclampsia in Women with Essential Chronic Hypertension Treated before Pregnancy *PLOS ONE* May 2013 | Volume 8 | Issue 5.
90. Rovida PL, Pagani G, Gerosa V, Gregorini ME, Platto C, Valcamonico A, Lojacono A, Frusca T. PP173. The role of mean artery blood pressure in the prediction of pre-eclampsia in pregnancies complicated with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens*. 2012 Jul;2(3):333-4. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.284. Epub 2012 Jun 13. PMID: 26105494.
91. Nielsen AH, Schauser KH, Poulsen K. Current topic: the uteroplacental renin-angiotensin system. *Placenta*. 2000 Jul-Aug;21(5-6):468-77. doi: 10.1053/plac.2000.0535. PMID: 10940196.
92. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin system. *Front Neuroendocrinol*. 1998 Jul;19(3):232-52. doi: 10.1006/frne.1998.0166. PMID: 9665837.

93. Irani RA, Xia Y. Renin angiotensin signaling in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):47-58. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.005. PMID: 21266264; PMCID: PMC3275085.
94. Valdés S G. El embarazo humano: paradigma biológico de tolerancia y adaptación [Human pregnancy, a biological paradigm of tolerance and adaptation]. *Rev Med Chil.* 2011 Mar;139(3):400-5. Spanish. Epub 2011 Aug 25. PMID: 21879176.
95. Ghadhanfar E, Alsalem A, Al-Kandari S, Naser J, Babiker F, Al-Bader M. The role of ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas1 receptor axis in glucocorticoid-induced intrauterine growth restriction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017 Dec 29;15(1):97. doi: 10.1186/s12958-017-0316-8. PMID: 29321064; PMCID: PMC6389120.
96. Merrill DC, Karoly M, Chen K, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrine.* 2002 Aug;18(3):239-45. doi: 10.1385/ENDO:18:3:239. PMID: 12450315.
97. Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Apr;288(4):F614-25. doi: 10.1152/ajprenal.00410.2003. PMID: 15753325.
98. AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Qwitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med.* 2001 Sep;7(9):1003-9. doi: 10.1038/nm0901-1003. PMID: 11533702.
99. Qwitterer U, Fu X, Pohl A, Bayoumy KM, Langer A, AbdAlla S. Beta-Arrestin1 Prevents Preeclampsia by Downregulation of Mechanosensitive AT1-B2 Receptor Heteromers. *Cell.* 2019 Jan 10;176(1-2):318-333.e19. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.050. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30503206.
100. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta.* 2008 Sep;29(9):763-71. doi: 10.1016/j.placenta.2008.06.011. Epub 2008 Aug 8. PMID: 18687466; PMCID: PMC2614866.
101. Li X, Shams M, Zhu J, Khalig A, Wilkes M, Whittle M, Barnes N, Ahmed A. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. Angiotensin II stimulates the release of vasorelaxants. *J Clin Invest.* 1998 Jan 15;101(2):442-54. doi: 10.1172/JCI119881. PMID: 9435317; PMCID: PMC508584.
102. Valdés G, Neves LA, Anton L, Corthorn J, Chacón C, Germain AM, Merrill DC, Ferrario CM, Sarao R, Penninger J, Brosnihan KB. Distribution of angiotensin-(1-7)

- and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2006 Feb-Mar;27(2-3):200-7. doi: 10.1016/j.placenta.2005.02.015. Epub 2005 Apr 25. PMID: 16338465.
103. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004 Oct 1;383(Pt 1):45-51. doi: 10.1042/BJ20040634. PMID: 15283675; PMCID: PMC1134042
  104. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Med Clin (Barc)*. 2008 Jul 12;131(6):230-6. Spanish. doi: 10.1157/13124619. PMID: 18674503; PMCID: PMC7094457.
  105. Brosnihan KB, Neves LA, Anton L, Joyner J, Valdes G, Merrill DC. Enhanced expression of Ang-(1-7) during pregnancy. *Braz J Med Biol Res*. 2004 Aug;37(8):1255-62. doi: 10.1590/s0100-879x2004000800017. Epub 2004 Jul 20. PMID: 15273828
  106. Anton L, Merrill DC, Neves LA, Diz DI, Corthorn J, Valdes G, Stovall K, Gallagher PE, Moorefield C, Gruver C, Brosnihan KB. The uterine placental bed Renin-Angiotensin system in normal and preeclamptic pregnancy. *Endocrinology*. 2009 Sep;150(9):4316-25. doi: 10.1210/en.2009-0076. Epub 2009 Jun 11. PMID: 19520788; PMCID: PMC2736074.
  107. Elsheikh A, Creatsas G, Mastorakos G, Milingos S, Loutradis D, Michalas S. The renin-aldosterone system during normal and hypertensive pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Jan;264(4):182-5. doi: 10.1007/s004040000104. PMID: 11205704.
  108. Swiatkowska-Stodulska R, Kmiec P, Stefanska K, Sworczak K. Renin –angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of pregnancy- induced hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.2018; 126:362-66.
  109. Jensen F, Wallukat G, Herse F, Budner O, El-Mousleh T, Costa SD, Dechend R, Zenclussen AC. CD19+CD5+ cells as indicators of preeclampsia. *Hypertension*. 2012 Apr; 59(4):861-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188276. Epub 2012 Feb 21. PMID: 22353610.
  110. Hubel CA, Wallukat G, Wolf M, Herse F, Rajakumar A, Roberts JM, Markovic N, Thadhani R, Luft FC, Dechend R. Agonistic angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postpartum women with a history of preeclampsia. *Hypertension*.

- 2007 Mar;49(3):612-7. doi: 10.1161/01.HYP.0000256565.20983.d4. Epub 2007 Jan 8. PMID: 17210828.
111. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R, Kintscher U, Rudolph B, Hoebeke J, Eckert D, Mazak I, Plehm R, Schönemann C, Unger T, Budde K, Neumayer HH, Luft FC, Wallukat G. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):558-69. doi: 10.1056/NEJMoa035717. PMID: 15703421
112. Masuyama H, Nakatsukasa H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Correlation between soluble endoglin, vascular endothelial growth factor receptor-1, and adipocytokines in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Jul;92(7):2672-9. doi: 10.1210/jc.2006-2349. Epub 2007 Apr 10. PMID: 17426083.
113. Fitzgerald DJ, Rocki W, Murray R, Mayo G, FitzGerald GA. Thromboxane A2 synthesis in pregnancy-induced hypertension. *Lancet*. 1990 Mar 31;335(8692):751-4. doi: 10.1016/0140-6736(90)90869-7. PMID: 1969511.
114. Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, van Kamp GJ, Heinen AG, Dekker GA. Vasoactive mediators in pregnancy-induced hypertensive disorders: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Dec;179(6 Pt 1):1559-64. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70024-9. PMID: 9855596.
115. Ober C. HLA and pregnancy: the paradox of the fetal allograft. *Am J Hum Genet*. 1998 Jan;62(1):1-5. doi: 10.1086/301692. PMID: 9443885; PMCID: PMC1376816
116. Le Bouteiller P, Blaschitz A. The functionality of HLA-G is emerging. *Immunol Rev*. 1999 Feb;167:233-44. doi: 10.1111/j.1600-065x.1999.tb01396.x. PMID: 10319265
117. Zhao, Y., Li, X. Tolerancia inmunitaria cruzada: concepción y su posible importancia en la tolerancia al trasplante. *Cell Mol Immunol* **7**, 20-2 (2010). <https://doi.org/10.1038/cmi.2009.101>
118. Wallace AE, Fraser R, Gurung S, Goulwara SS, Whitley GS, Johnstone AP, Cartwright JE. Increased angiogenic factor secretion by decidual natural killer cells from pregnancies with high uterine artery resistance alters trophoblast function. *Hum Reprod*. 2014 Apr;29(4):652-60. doi: 10.1093/humrep/deu017. Epub 2014 Feb 12. PMID: 24522839; PMCID: PMC3949498.
119. Dosiou C, Giudice LC. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev*. 2005 Feb;26(1):44-62. doi: 10.1210/er.2003-0021. PMID: 15689572.

120. LaMarca B, Cornelius D, Wallace K. Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. *Physiology (Bethesda)*. 2013 Jul;28(4):225-33. doi: 10.1152/physiol.00006.2013. PMID: 23817797; PMCID: PMC3742131.
121. Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamura R, Fukuhara R, Yamada K, Kimura H, Fukuyama A, Kamoi M, Tanaka K, Mizunuma H. Changes of NK cells in preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2012 Apr;67(4):278-86. doi: 10.1111/j.1600-0897.2012.01120.x. Epub 2012 Feb 26. PMID: 22364232
122. Marchal-Bras-Goncalves R, Rouas-Freiss N, Connan F, Choppin J, Dausset J, Carosella ED, Kirszenbaum M, Guillet J. A soluble HLA-G protein that inhibits natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Transplant Proc*. 2001 May;33(3):2355-9. doi: 10.1016/s0041-1345(01)02020-6. PMID: 11377558.
123. Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cells in human health and disease. *Clin Immunol*. 2006 Jan;118(1):1-10. doi: 10.1016/j.clim.2005.10.011. Epub 2005 Dec 5. PMID: 16337194.
124. Rodgers JR, Cook RG. MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity. *Nat Rev Immunol*. 2005 Jun;5(6):459-71. doi: 10.1038/nri1635. PMID: 15928678.
125. Crespo I, Paiva A, Couceiro A, Pimentel P, Orfão A, Regateiro F. Immunophenotypic and functional characterization of cord blood dendritic cells. *Stem Cells Dev*. 2004 Feb;13(1):63-70. doi: 10.1089/154732804773099263. PMID: 15068694.
126. Feyaerts D, Kuret T, van Cranenbroek B, van der Zeeuw-Hingrez S, van der Heijden OWH, van der Meer A, Joosten I, van der Molen RG. Endometrial natural killer (NK) cells reveal a tissue-specific receptor repertoire. *Hum Reprod*. 2018 Mar 1;33(3):441-451. doi: 10.1093/humrep/dey001. PMID: 29447367.
127. Higai K, Suzuki C, Imaizumi Y, Xin X, Azuma Y, Matsumoto K. Binding affinities of NKG2D and CD94 to sialyl Lewis X-expressing N-glycans and heparin. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(1):8-12. doi: 10.1248/bpb.34.8. PMID: 21212510.
128. Bachmayer N, Sohlberg E, Sundström Y, Hamad RR, Berg L, Bremme K, Sverremark-Ekström E. Women with pre-eclampsia have an altered NKG2A and NKG2C receptor expression on peripheral blood natural killer cells. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Sep;62(3):147-57. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00724.x. Erratum in: *Am J Reprod Immunol*. 2009 Nov;62(5):348. PMID: 19694640.

129. Cornelius DC, Wallace K. Decidual natural killer cells: A critical pregnancy mediator altered in preeclampsia. *EBioMedicine*. 2019 Jan;39:31-32. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.12.053. Epub 2018 Dec 27. PMID: 30594551; PMCID: PMC6355436.
130. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.
131. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019 Feb;72(2):160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004. PMID: 30704723.
132. Shennan AH, Kissane J, de Swiet M. Validation of the SpaceLabs 90207 ambulatory blood pressure monitor for use in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Oct;100(10):904-8. doi: 10.1111/j.1471-0528.1993.tb15104.x. PMID: 8217971.
133. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964. Erratum in: *J Hypertens*. 2013 Dec;31(12):2467. PMID: 24029863.
134. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K, Mancia G, Parati G. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *J Hypertens*. 2007 Oct;25(10):2058-66. doi: 10.1097/HJH.0b013e32829c6a60. PMID: 17885548.
135. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens*. 2005 Mar;23(3):505-11. doi: 10.1097/01.hjh.0000160205.81652.5a. PMID: 15716690.
136. Vollebregt KC, Vollebregt KC, Boer K, Van Der Post JA, Wolf H. Association of three different techniques to measure blood pressure in the first trimester with the development of hypertensive disorders of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013 Jan;92(1):53-60. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01510.x. PMID: 22881432.



137. Ananth CV, Duzyj CM, Yadava S, Schwebel M, Tita ATN, Joseph KS. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension*. 2019 Nov;74(5):1089-1095. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31495278.
138. Khalil A, Rezende J, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Maternal racial origin and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Mar;41(3):278-85. doi: 10.1002/uog.12313. PMID: 23023978.
139. Ghosh G, Grewal J, Männistö T, Mendola P, Chen Z, Xie Y, Laughon SK. Racial/ethnic differences in pregnancy-related hypertensive disease in nulliparous women. *Ethn Dis*. 2014 Summer;24(3):283-9. PMID: 25065068; PMCID: PMC4171100.
140. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8-15. doi: 10.1159/000341264. Epub 2012 Aug 16. Erratum in: *Fetal Diagn Ther*. 2013;34(1):43. PMID: 22906914.
141. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurason S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.
142. Poon LC, Kametas NA, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides KH. Mean arterial pressure at 11(+0) to 13(+6) weeks in the prediction of preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Apr;51(4):1027-33. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104646. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18259003.
143. Hauspurg A, Parry S, Mercer BM, Grobman W, Hatfield T, Silver RM, Parker CB, Haas DM, Iams JD, Saade GR, Wapner RJ, Reddy UM, Simhan H. Blood pressure trajectory and category and risk of hypertensive disorders of pregnancy in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Sep;221(3):277.e1-277.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.031. Epub 2019 Jun 27. PMID: 31255629; PMCID: PMC6732036.
144. Mayrink J, Souza RT, Feitosa FE, Rocha Filho EA, Leite DF, Vettorazzi J, Calderon IM, Sousa MH, Costa ML, Baker PN, Cecatti JG; Preterm SAMBA study group. Incidence and risk factors for Preeclampsia in a cohort of healthy nulliparous

- pregnant women: a nested case-control study. *Sci Rep.* 2019 Jul 2;9(1):9517. doi: 10.1038/s41598-019-46011-3. PMID: 31266984; PMCID: PMC6606578.
145. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M; CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006 Mar 7;113(9):1213-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595496. Epub 2006 Feb 13. PMID: 16476843.
  146. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(15):1865-71. doi: 10.1093/eurheartj/ehq024. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20197424.
  147. Szczepaniak-Chichel L, Markwitz W, Tykarski A. Difference between central and peripheral blood pressure in healthy and hypertension-complicated pregnancy. *Blood Press Monit.* 2016 Apr;21(2):103-10. doi: 10.1097/MBP.0000000000000170. PMID: 26683378.
  148. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
  149. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E, Office versus Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.
  150. M. Peek, A. Shennan, A. Halligan, P.C. Lambert, D.J. Taylor, M. De Swiet, Hypertension in pregnancy: Which method of blood pressure measurement is most predictive of outcome?, *Obstetrics & Gynecology*, Volume 88, Issue 6, 1996, Pages 1030-1033, ISSN 0029-7844, [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(96\)00350-X](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(96)00350-X).
  151. Rhodes CA, Beevers DG, Churchill D. A randomized trial of ambulatory blood pressure monitoring versus clinical blood pressure measurement in the management of hypertension in pregnancy. A feasibility study. *Pregnancy Hypertens.* 2018

- Jan;11:142-144. doi: 10.1016/j.preghy.2017.09.006. Epub 2017 Sep 12. PMID: 29523267.
152. T. Gijón-Conde, M. Gorostidi, J.R. Banegas, A. de la Sierra, J. Segura, E. Vinyoles, J.A. Divisón-Garrote, L.M. Ruilope, Documento de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) sobre monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA) 2019, Hipertensión y Riesgo Vascular, Volume 36, Issue 4, 2019, Pages 199-212, ISSN 1889-1837. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2019.05.002>.
153. Rosei EA, Chiarini G, Rizzoni D. How important is blood pressure variability? Eur Heart J Suppl. 2020 Jun;22(Suppl E):E1-E6. doi: 10.1093/eurheartj/suaa061. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32523429; PMCID: PMC7270898.
154. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head GA, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion JM, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, vanMontfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014 Jul;32(7):1359-66. doi: 10.1097/HJH.0000000000000221. PMID: 24886823.
155. Kasim HH, Masri MA, Noh NA, Mokhtar A, Mokhtar RH. Clinical implications of blood pressure variability (BPV) in pregnancies: a review. Horm Mol Biol Clin Investig. 2019 Feb 4;39(3):/j/hmbci.2019.39.issue-3/hmbci-2018-0060/hmbci-2018-0060.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0060. PMID: 30712023.
156. Halligan A, O'Brien E, O'Malley K, Mee F, Atkins N, Conroy R, Walshe JJ, Darling M. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure measurement in a primigravid population. J Hypertens. 1993 Aug;11(8):869-73. doi: 10.1097/00004872-199308000-00014. PMID: 8228211.
157. Osman MW, Nath M, Breslin E, Khalil A, Webb DR, Robinson TG, Mousa HA. Association between arterial stiffness and wave reflection with subsequent development of placental-mediated diseases during pregnancy: findings of a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2018 May; 36(5):1005-1014. doi: 10.1097/HJH.0000000000001664. PMID: 29334489.

158. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos, Wilkinson L, Setruijker-Boudier H. European Networks for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27: 2588-2605 )
159. Schneider S, Freerksen N, Röhrig S, Hoeft B, Maul H. Gestational diabetes and preeclampsia--similar risk factor profiles? *Early Hum Dev.* 2012 Mar;88(3):179-84. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2011.08.004. Epub 2011 Sep 3. PMID: 21890288.
160. E. Ferriols, C. Rueda, R Gamero, M. Vidal, A. Payá, RCarreras, JA. Flores-le Roux, J. Pedro-Botet. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables, *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, Volume 28, Issue 5, 2016, Pages 232-244, ISSN 0214-9168, <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.04.003>.
161. Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/mas axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Jun;298(6):F1297-305. doi: 10.1152/ajprenal.00110.2010. Epub 2010 Apr 7. Erratum in: *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Dec;299(6):F1515. PMID: 20375118; PMCID: PMC2886811.
162. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, Mojal S, Fernández E, Soler MJ; NEFRONA study. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Jul;30(7):1176-85. doi: 10.1093/ndt/gfv025. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25813276; PMCID: PMC7107869.
163. Webster LM, Myers JE, Nelson-Piercy C, Mills C, Watt-Coote I, Khalil A, Seed PT, Cruickshank JK, Chappell LC. Longitudinal changes in vascular function parameters in pregnant women with chronic hypertension and association with adverse outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 53:638-648. doi: 10.1002/uog.19021. Epub 2019 Mar 14. PMID: 29380922.
164. Levey AS, Bosch JP, Breyer J, Green T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
165. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The kidney in normal pregnancy and preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011 Jan;31(1):4-14. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.10.002. PMID: 21266261.

166. Côté AM, Lam EM, von Dadelszen P, Mattman A, Magee LA. Monitoring renal function in hypertensive pregnancy. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):318-29. doi: 10.3109/10641950902968676. PMID: 19943769.
167. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and pre-eclampsia. *J Reprod Immunol*. 2007 Dec;76(1-2):40-4. doi: 10.1016/j.jri.2007.03.009. Epub 2007 May 4. PMID: 17482272.
168. Ahn H, Park J, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Immunologic characteristics of preeclampsia, a comprehensive review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Apr;65(4):377-94. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00913.x. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20825381.
169. Moffett A, Colucci F. Uterine NK cells: active regulators at the maternal-fetal interface. *J Clin Invest*. 2014 May;124(5):1872-9. doi: 10.1172/JCI68107. Epub 2014 May 1. PMID: 24789879; PMCID: PMC4001528.
170. Park DW, Lee HJ, Park CW, Hong SR, Kwak-Kim J, Yang KM. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Feb;63 (2):173-80. doi: 10.1111/j.1600-0897.2009.00777.x. PMID: 20064145.