

# Trastornos hipertensivos del embarazo: Preeclampsia.

*Elena Serrano Pérez de Ávila*

*11/04/2024*

## ÍNDICE

- 1.- Introducción: Trastornos hipertensivos del embarazo.
- 2.- Etiopatogenia de la preeclampsia: Placentación anómala.
- 3.- Factores de riesgo asociados a PE: Patología multifactorial y poligénica.
- 4.- Fisiopatología: Manifestaciones maternas y fetales.
- 5.- Prevención: Cribado de PE en el 1er Trimestre. Fármacos implicados en la prevención de PE.
  - 5.1- Cribado de PE en el 1er Trimestre: Modelos multivariantes. Modelo utilizado en nuestro hospital.
  - 5.2- Fármacos implicados en la prevención de PE.
- 6.- Diagnóstico de preeclampsia. Otras herramientas.
  - 6.1- Marcadores angiogénicos.
    - 6.1.2- Utilidad de los marcadores de preeclampsia: Rule out vs rule in.
  - 6.2- Modelo FullPIERS.
- 7.- Clasificación de la PE. Criterios de gravedad.
- 8.- Finalización de la gestación en pacientes con diagnóstico de PE. Manejo de la PE con criterios de gravedad.
  - 8.1- Manejo de la PE sin criterios de gravedad.
  - 8.2- Manejo de la PE con criterios de gravedad. Medidas generales y tratamiento.
- 9.- Bibliografía.

## **1.- Introducción: Trastornos hipertensivos del embarazo.**

Los trastornos hipertensivos del embarazo afectan hasta a un 10% de las gestaciones. Existen diferentes clasificaciones para diferenciarlos, pero de forma general se trata de un amplio espectro que comprende las siguientes patologías: hipertensión crónica primaria o secundaria, hipertensión gestacional, preeclampsia (PE), preeclampsia superpuesta a una hipertensión crónica, eclampsia, síndrome de HELLP, hipertensión de bata blanca, hipertensión transitoria e hipertensión enmascarada. Como grupo, forman parte de la tríada mortal, junto con la hemorragia y la infección, que contribuye en gran medida a la morbilidad materna.

La PE es una enfermedad multisistémica caracterizada por la existencia de un daño endotelial que precede al diagnóstico clínico y afecta a alrededor de un 3% de las gestaciones en el mundo. Se estima que afecta a entre un 1-2% de los embarazos en nuestro medio. El 75% de los casos son leves y el 25% severos. Los casos de PE precoz son el 10% del total. En los siguientes apartados se desarrollará en mayor profundidad la PE.

## **2.- Etiopatogenia de la preeclampsia: Placentación anómala.**

La PE se trata de un trastorno multifactorial y poligénico que debe entenderse como un síndrome que afecta a diferentes órganos y sistemas y tiene como origen una placentación anómala. Parece que el factor desencadenante de la mala placentación es un defecto en el reconocimiento inmunológico del trofoblasto por la parte materna. El tejido placentario es necesario para el desarrollo de la enfermedad, pero el feto no lo es. Sin importar la causa desencadenante, todo se traduce en un daño vascular generalizado, vasoespasmo, trasudación plasmática y secuelas isquémicas y trombóticas. Cualquier teoría sobre el origen de la PE debe tener en cuenta que los trastornos

hipertensivos del embarazo son más probables en mujeres con las siguientes características:

- Exposición por primera vez a las vellosidades coriónicas (primigestas).
- Exposición a una superabundancia de vellosidades coriónicas (embarazos gemelares).
- Trastornos preexistentes acompañados de activación de las células endoteliales o inflamación (hipertensión pregestacional).
- Predisposición genética a la hipertensión durante el embarazo (antecedentes familiares de primer grado).

Ahora bien, antes de explicar la placentación tanto normal como anómala, hay que señalar que la PE puede clasificarse en temprana y tardía en función de si se inicia antes o después de las 34 semanas de gestación respectivamente. Parece ser que estas dos entidades tienen vías fisiopatológicas y etiológicas diferentes, siendo la PE temprana la que tiene su origen en este fallo de placentación.

Existe una teoría descrita por Redman et al. (2015), conocida como el “trastorno de dos fases”, que explica esta patología:

- Fase I: Síndrome placentario: remodelación vascular defectuosa.

Para entender esta patología es preciso explicar la formación e implantación normal de la placenta humana, que se caracteriza por la remodelación extensa de las arteriolas espirales dentro de la decidua basal.

El blastocisto está formado por la masa celular interna y el trofoectodermo. La formación placentaria comienza en el trofoectodermo, que da lugar a la capa de células trofoblásticas. Al octavo día tras la fecundación, tras una implantación inicial, el trofoblasto se diferencia en una capa externa llamada sincitiotrofoblasto y otra interna conocida como citotrofoblasto. La primera se encarga de facilitar el intercambio de gases, nutrientes y desechos entre la madre y el feto; producir hormonas como la hCG y el lactógeno placentario; y proteger al feto del sistema

inmunológico de la madre. El citotrofoblasto está formado por células germinales para el sincitiotrofoblasto, por lo que no cuenta con funciones de transporte.

Después de la implantación, las células del trofoblasto se diferencian en dos vías principales: el trofoblasto vellosos, que genera las vellosidades coriónicas con función de transporte, y el trofoblasto extraveloso, que se clasifica en intersticial y endovascular. El intersticial rodea las arterias espirales e invade la decidua y penetra en el miometrio, y el endovascular penetra en la luz de las arterias espirales.

El desarrollo vascular uteroplacentario avanza en dos etapas. Primero, antes de la semana 12, las arterias espirales son invadidas y modificadas hasta el borde entre la decidua y el miometrio. Después, entre la semana 12 y 16, se produce cierta invasión de los segmentos intramiometriales de las arterias espirales. El trofoblasto endovascular fomenta la apoptosis del endotelio nativo y reemplaza la luz vascular con células de origen fetal. El material fibrinoide sustituye al músculo liso y al tejido conjuntivo de la media vascular. Esta remodelación convierte las arterias espirales musculares de luz estrecha en vasos uteroplacentarios dilatados de baja resistencia.

La implantación anormal se caracteriza por invasión incompleta de la pared arteriolar espiral por el trofoblasto extraveloso. Esto da lugar a que los vasos deciduales, se revistan de células del trofoblasto endovascular, pero no por el trofoblasto miometrial. Por lo tanto, las arteriolas miometriales más profundas no pierden su revestimiento endotelial ni su tejido musculoelástico, siendo el diámetro promedio de sólo el 50% del de los vasos correspondientes a las placentas sanas. En el embarazo, las arteriolas espirales demasiado estrechas impiden la circulación placentaria, reducen la perfusión y crean un ambiente hipóxico. Esta placentación defectuosa predispone a la mujer a padecer hipertensión gestacional, preeclampsia, nacimiento prematuro, restricción del crecimiento fetal y desprendimiento prematuro de placenta.

- Fase II: Síndrome materno: disfunción celular endotelial.

Los cambios descritos en la fase previa incitan una respuesta inflamatoria generalizada que dan lugar a la disfunción celular endotelial. Los leucocitos en la circulación materna al activarse de forma extrema producen citocinas como el

factor alfa de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucinas que contribuyen a la tensión oxidativa generalizada, produciendo radicales de oxígeno tóxicos para las células endoteliales vasculares. Esto provoca un vasoespasmo que aumenta la resistencia vascular causando hipertensión. Por otro lado, se produce un desequilibrio de las prostaglandinas, produciéndose menor cantidad de prostaciclina endotelial (PGI<sub>2</sub>) que conlleva una peor amortiguación a vasopresores como la angiotensina II y la noradrenalina. También se reduce la producción de óxido nítrico (NO), que es el compuesto que mantiene la vasodilatación por presión baja característica de la perfusión fetoplacentaria normal. El NO regula los efectos del factor de crecimiento placentario (PIGF) y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), desencadenando un desequilibrio angiogénico con mayor producción de sustancias antiangiogénicas. La proteína PIGF promueve la viabilidad de las células endoteliales y la angiogénesis.

La proteína receptor tirosina cinasa 1 tipo fms (Flt-1/VEGFR-1), es una proteína transmembrana receptora de VEGF y PIGF. Su variante soluble sFlt-1, la cual carece de fracción transmembrana y citosólica, es una proteína con función antiangiogénica. sFlt-1 es antagonista de VEGF y PIGF e impide su unión con los receptores VEGFR, imposibilitando así el funcionamiento y transmisión de la información de manera adecuada e induciendo la disfunción endotelial. Así pues, se produce una reducción de PIGF y VEGF; y un aumento de sFlt-1. Otro péptido antiangiogénico que está aumentado es la endoglina soluble (sEng), que inhibe la fijación de diversos factores de crecimiento.

Otras secuelas son: la producción de macrófagos espumosos presentes en la aterosclerosis placentaria, la activación de la coagulación microvascular generalizada, que se manifiesta con trombocitopenia, y la mayor permeabilidad capilar generalizada, que se refleja como edema y proteinuria.

Otra teoría es la pérdida de tolerancia inmunitaria materna a los antígenos placentarios paternos y fetales dado que los cambios histológicos en la interfase materno-placentaria en las mujeres con preeclampsia sugieren rechazo agudo del injerto. La falta de regulación de la tolerancia explicaría el riesgo elevado cuando aumenta la carga antigénica paterna. Un ejemplo es el embarazo molar completo, que posee un complemento diploide de cromosomas del padre. Por otro lado, las mujeres que se han expuesto antes a antígenos paternos,

como un embarazo previo de la misma pareja, están “inmunizadas”, al contrario que las multíparas embarazadas por una pareja nueva, que tienen mayor riesgo de padecer preeclampsia.

La implantación y deciduización endometrial normal activan una población particular de células inmunitarias maternas que tienen funciones críticas. Destacan los linfocitos citolíticos naturales deciduales (dNK), que carecen de funciones citotóxicas hacia el feto y representan hasta el 70% de los leucocitos deciduales en el primer trimestre. Producen citocinas específicas como la IL8 y la proteína 10 inducible por interferón (ip-10) para regular la invasión trofoblástica y factores angiogénicos como el VEGF y el PlGF para promover la remodelación de las arterias espirales. Por otro lado, se encuentran los macrófagos M2 que contrarrestan las respuestas proinflamatorias y fomentan la reparación tisular, los linfocitos T reguladores, que son esenciales para promover la tolerancia inmunitaria y los linfocitos cooperadores tipo 2 que fomentan la inmunidad humoral con la producción de anticuerpos frente a la inmunidad celular por parte de los linfocitos cooperadores tipo 1 (Th1), predominantes en la preeclampsia, que producen citocinas inflamatorias.

### **3.- Factores de riesgo asociados a PE: Patología multifactorial y poligénica.**

La PE es un síndrome multifactorial y poligénico. La causa exacta se desconoce, pero una vez explicada la placentación anómala que tiene lugar en esta patología se pueden presuponer cuáles son algunos de los factores de riesgo que predisponen a desarrollar PE. Según esto los factores de riesgo implicados en la PE son los siguientes:

- Edad materna mayor a 35 años: Se plantea que la PE podría incidir en mujeres mayores de 35 años, debido a los efectos crónicos en el sistema vascular que experimenta deterioro, lo que lleva a la eventual esclerosis de los vasos. Esto puede comprometer el flujo sanguíneo necesario durante el embarazo, generando una insuficiencia circulatoria que da lugar a una isquemia útero-placentaria.

- Nuliparidad: Exposición por primera vez a tejido trofoblástico.
  
- Raza negra: En los últimos años, se han realizado estudios sobre la asociación entre la raza negra y la PE utilizando tecnologías moleculares. Se ha encontrado que las mujeres de minorías étnicas, como afroamericanas e hispanas, tienen niveles bajos de vitamina D, lo que puede contribuir al desarrollo de PE. Además, se han identificado polimorfismos genéticos, como el gen HLA-G y el gen ERAP2, que están relacionados con un mayor riesgo de PE en mujeres afroamericanas. Otros estudios sugieren que factores angiogénicos, como los factores de crecimiento endotelial y placentario, también desempeñan un papel importante en la patogénesis de la PE en esta población.
  
- Antecedentes familiares de PE/ factores genéticos: Existe riesgo incidente para PE en mujeres con madre y/o hermanas con diagnóstico de PE. Se han estudiado cientos de genes por su posible relación con la PE. Sin embargo, a causa de la expresión fenotípica tan compleja de la PE, es poco probable que un solo gen sea el culpable.
  
- Obesidad (IMC >30): El sobrepeso y la obesidad al inicio de la gestación se asocian a un incremento del riesgo de padecer algún estado hipertensivo del embarazo. Este riesgo es mayor en obesas que en gestantes con sobrepeso y aumenta progresivamente a medida que aumenta el IMC materno. Son datos apoyados por los resultados de estudios previos recogidos por Fernández-Alba y cols. en 2018, así como en el metaanálisis publicado por Wang y cols. en 2013. Dicho metaanálisis encuentra una OR ajustada de 1,70 de preeclampsia en gestantes con sobrepeso y una OR ajustada de 2,93 en gestantes obesas. La relación de causalidad aún no está completamente esclarecida, pero se ha observado que la obesidad y la hipertensión durante el embarazo comparten ciertos aspectos fisiopatológicos. Estos incluyen el incremento del estrés oxidativo, la presencia de dislipidemia, un aumento en la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteraciones en la función endotelial y un estado proinflamatorio marcado por un incremento en los niveles de proteína C reactiva.
  
- Hipertensión crónica.

- Diabetes.

- Hipercolesterolemia.

Patologías como la hipertensión, la obesidad, la diabetes, la hipercolesterolemia o la presencia de un síndrome metabólico completo son factores de riesgo implicados en el desarrollo de PE tardía.

- Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera previo: Disfunción endotelial de base no diagnosticada (preclínico).

- Óbito fetal previo.

- Embarazo múltiple: Superabundancia de tejido trofoblástico, además de posible relación con técnicas de reproducción.

- Embarazo molar: Superabundancia de tejido trofoblástico. En el embarazo molar completo también puede producirse la posible pérdida de tolerancia inmune ya explicada en apartado previo.

-Técnicas de reproducción asistida: Las técnicas de reproducción asistida y, más concretamente, la fecundación in vitro con ovodonación, aumentan el riesgo de preeclampsia. Esto es debido a que, en estos casos, el 100% del material genético del feto será extraño, aumentando las probabilidades de un mal reconocimiento inmunológico por parte de la madre. Por ello, en algunas ocasiones se utilizan inmunosupresores al inicio del embarazo en estas pacientes, hasta conseguir una adecuada placentación.

- Trisomía 13: El gen sFlt-1 se encuentra en el cromosoma 13. Estas mujeres tienen una concentración sérica elevada de factores antiangiogénicos que repercuten en la placenta.

- Enfermedades autoinmunes: síndrome antifosfolípido (SAF), lupus eritematoso sistémico (LES).

- Enfermedad renal.

#### **4.- Fisiopatología: Manifestaciones maternas y fetales.**

##### **4.1- Manifestaciones maternas:**

La PE afecta a diferentes órganos y sistemas. Entre ellos destacan los siguientes:

- Sistema cardiovascular: Se produce un aumento de la poscarga cardíaca impuesta por la hipertensión, un descenso de la precarga cardíaca por la menor expansión patológica del volumen y un aumento del filtrado de líquido intravascular en el espacio extracelular que se manifiesta como edema. Con el inicio de la PE el gasto cardíaco desciende. Tiene lugar la remodelación del ventrículo izquierdo, siendo la hipertrofia concéntrica el patrón más frecuente. Esto da lugar a una disfunción diastólica en el 40% de las mujeres con preeclampsia que puede derivar en un edema pulmonar cardiogénico, motivo por el cual hay que tener cuidado con el aporte excesivo de líquidos en estas pacientes. Se observa un mayor remodelado y patrón de hipertrofia concéntrica cuando la preeclampsia tiene un inicio temprano.

- Sangre: En la preeclampsia se produce una alteración de la relación tromboxano-prostaciclina, que da lugar a una hipergregabilidad plaquetaria y, por lo tanto, a un descenso en el conteo de plaquetas, dando lugar a una plaquetopenia cuando la enfermedad evoluciona. Esta plaquetopenia es muy característica de la preeclampsia grave. Los hematíes, a su paso por los vasos estenóticos, van a sufrir lesiones mecánicas y rotura, apareciendo signos de hemólisis como la elevación de la LDH en la analítica. También se pueden ver esquistocitos en frotis sanguíneo.

- Riñón: En la preeclampsia, la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular disminuyen debido al aumento de la resistencia en las arteriolas renales. Esto causa elevación de la creatinina sérica y proteinuria, resultado del edema de la célula endotelial y disfunción del endotelio en el podocito renal. Estudios

muestran una disminución en la expresión de proteínas específicas del podocito en mujeres con preeclampsia. La detección de podocitos y productos podocitarios en la orina sugiere una patología más grave de lo esperado. En casos raros, la preeclampsia puede provocar insuficiencia renal aguda.

- Hígado: A nivel hepático, la lesión endotelial causa daño vascular, llevando a fibrosis hepática similar a la cirrosis. Se observa necrosis hepatocelular con depósitos de fibrina, lo que puede provocar distensión hepática y dolor en el hipocondrio derecho. En casos graves, puede producirse rotura hepática. Esta lesión hepática se refleja en análisis de laboratorio con elevación de las transaminasas, lo cual es característico de estados graves de preeclampsia.

- Sistema nervioso central: Hay dos teorías respaldadas por la disfunción endotelial que explican la patología cerebral en mujeres con preeclampsia. Por un lado, la hipertensión arterial aguda y pronunciada desencadena una sobre regulación de la circulación cerebral, lo que puede provocar vasoespasmo y eventualmente infarto. Por otro lado, a nivel capilar, las elevaciones súbitas de la presión arterial generan un aumento en la presión hidrostática, lo que resulta en hiperperusión y extravasación de plasma, causando edema cerebral. Estas anomalías se manifiestan como el síndrome de encefalopatía reversible posterior. Se cree que la cefalea y los escotomas son causados por la hiperperusión cerebrovascular, especialmente en los lóbulos occipitales. Las convulsiones son un diagnóstico de eclampsia y se originan debido a una actividad neuronal excesiva o sincrónica anormal en el cerebro. La evidencia sugiere que las convulsiones prolongadas pueden causar daño cerebral y disfunción cerebral posterior.

- Otros: sistema endocrino, alteraciones de líquidos y electrolitos, etc.

#### **4.2- Manifestaciones fetales:**

- Crecimiento intrauterino restringido (CIR). Como consecuencia de la insuficiencia placentaria el aporte de oxígeno y nutrientes al feto es pobre.

- Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI).

- Prematuridad y consecuencias derivadas de la misma. El tratamiento definitivo de la PE es la finalización del embarazo lo que en ocasiones da lugar a una prematuridad iatrógena.

- Óbito fetal.
- Enfermedades metabólicas: síndrome metabólico en la edad adulta.

### **5.- Prevención: Cribado de PE en el 1er Trimestre. Fármacos implicados en la prevención de PE.**

Actualmente, el cribado de PE en el primer trimestre de embarazo está justificado debido a que se ha demostrado que la administración de AAS a dosis bajas antes de la semana 16 reduce la posibilidad de desarrollar la enfermedad antes de la semana 37 de gestación. Este cribado dependerá de las herramientas con las que cuente cada centro. La tasa de detección (TD) y la tasa de falsos positivos (TFP) dependerá del modelo seleccionado.

#### **5.1- Cribado de PE en el 1er Trimestre: Modelos multivariantes. Modelo utilizado en nuestro hospital.**

Se ha observado que la combinación de marcadores biofísicos y bioquímicos, como la presión arterial (PA), el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt), el PIGF y la PAPP-A, aumenta la detección temprana de la PE. Se han desarrollado algoritmos que calculan el riesgo individual de desarrollar PE antes de una determinada edad gestacional combinando el riesgo a priori según los factores de riesgo maternos con los marcadores biofísicos y bioquímicos. Estos algoritmos muestran una alta tasa de detección (TD) de PE, tanto para partos pretérmino como a término, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 10%. Los modelos de cribado propuestos se basan en estudios prospectivos que validan su eficacia en la predicción de la PE. La incorporación de determinaciones de PIGF durante el primer trimestre ha mostrado mejoras significativas en la detección de PE precoz. En definitiva, cuantos más ítems incluya el modelo, mayor será la TD. Las instituciones deben seleccionar un modelo de cribado que se ajuste a sus recursos y necesidades organizativas, considerando la anamnesis materna, la toma de PA y la inclusión de marcadores bioquímicos y biofísicos para una detección temprana y precisa de la PE.

A continuación tabla en la que se exponen las tasas de detección en función del método de cribado utilizado:

TD de PE (28). TD IC95% para una TFP del 10%

Método cribado	PE < 34	PE < 37	PE global
Historia materna	58 (49-67)	50 (44-56)	41 (38-44)
PAPP-A	60 (51-69)	55 (49-61)	44 (40-47)
PIGF	73 (64-81)	66 (60-72)	47 (43-50)
PAPP-A, PIGF	77 (69-84)	67 (61-73)	48 (45-51)
PAM	65 (56-73)	60 (54-66)	48 (45-51)
IPAUt	70 (61-78)	59 (53-65)	44 (41-47)
PAM, IPAUt	80 (71-86)	70 (65-76)	52 (49-55)
PAM, IPAUt, PAPP-A	80 (71-86)	68 (62-74)	52 (48-55)
PAM, IPAUt, PIGF	89 (81-94)	77 (71-82)	54 (51-57)
PAM, IPAUt, PAPP-A, PIGF	88 (81-93)	75 (69-80)	54 (50-56)

*TD: tasa de detección; TFP: tasa de falsos positivos; PE: preeclampsia; PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo; PAM: presión arterial media; IPAUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas; PIGF: factor de crecimiento placentario.*

En nuestro hospital (Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada) el modelo utilizado tiene en cuenta los siguientes ítems:

- Evaluación doppler de las arterias uterinas.
- Valoración de factores de riesgo.
- Cuantificación de la PAPP-A
- Medición de la tensión arterial (dos mediciones en cada brazo).

Se introducen en el software Astraia los datos correspondientes a cada marcador y se obtiene el riesgo de padecer PE a término y pretérmino. Si el riesgo de padecer PE pretérmino es mayor a 1/100 se pauta de forma preventiva la aspirina a dosis bajas hasta la semana 36.

## 5.2- Fármacos implicados en la prevención de PE.

Actualmente, el único tratamiento definitivo para la PE es la finalización del embarazo. Sin embargo, existen varios tratamientos que tienen como objetivo prevenir la manifestación de la enfermedad; por ejemplo, el uso de ácido acetil salicílico (AAS) o aspirina a baja dosis se utiliza ampliamente como profilaxis en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, recientemente ha habido un interés creciente en la prevención y tratamiento de la PE con estatinas, especialmente con pravastatina. No obstante, por el momento, sólo el AAS es efectivo y utilizado en la actualidad. A continuación diferentes tratamientos preventivos propuestos para la PE:

- Aspirina (AAS): Estudio ASPRE.

El mayor nivel de evidencia publicado acerca de la capacidad del AAS para la prevención de PE lo encontramos en el estudio ASPRE. Aquellas mujeres con un riesgo superior a 1/100, obtenido por los modelos anteriormente descritos, participaron en el ensayo aleatorizado doble ciego con AAS (150 mg/día) versus placebo desde la semana 11-14 hasta la semana 36. El uso de AAS se asoció a un 62% de reducción en la incidencia de PE pretérmino, sin hallarse una reducción de la incidencia significativa en el riesgo de PE a término.

En aquellos casos con alto riesgo de PE se recomienda inicio de tratamiento con AAS 150 mg/día (preferiblemente por la noche), idealmente antes de la semana 14 y no más allá de las 16 semanas de embarazo, de forma continuada hasta las 36 semanas de gestación. No es necesario iniciar la AAS antes de las 11 semanas de gestación. Dado que más allá de la semana 16 de gestación ha finalizado la placentación, no tendría utilidad iniciar su uso a partir de esta semana.

Un argumento en contra del cribado para la PE podría ser que, si el AAS a dosis bajas es seguro durante el embarazo, podría administrarse a todas las mujeres embarazadas. Sin embargo, aunque los efectos adversos pueden no ser evidentes cuando se trata a una pequeña proporción de la población, podrían hacerse más aparentes si se administrase a un número mayor de pacientes. Un estudio de cohortes poblacionales realizado en Italia incluyó a 186.425 pacientes

tratados con AAS a dosis bajas, en comparación con 186.425 controles. Se encontró que la tasa de hospitalización debido a sangrado gastrointestinal mayor o hemorragia cerebral era significativamente más alta después del inicio del tratamiento (RR de AAS: 5,58 [IC95%: 5,39-5,77] vs. RR de control: 3,60 [IC95%: 3,48-3,72]). Por lo tanto, es crucial seleccionar el subgrupo de mujeres embarazadas con un mayor riesgo de desarrollar PE para su tratamiento con AAS.

#### - Estatinas: Estudio STATIN.

Son varios los ensayos clínicos que actualmente están en fase de realización y se espera que, una vez finalizados, sus resultados aporten datos que clarifiquen el papel de la pravastatina en la prevención de la PE y corroboren su seguridad. Entre los estudios en fase de realización, hay uno que se está llevando a cabo en Indonesia, que tiene como objetivo comparar en gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia, el efecto de dosis bajas de aspirina (grupo control) versus dosis bajas de aspirina más pravastatina (grupo de tratamiento); en el resto pravastatina se compara con placebo. Dentro de este grupo se encuentra el estudio STATIN (RandomiSed conTrolled trial with prAvasTatin versus placebo for preventIoN of preeclampsia) es un estudio realizado por la Fetal Medicine Foundation (FMF) y Fundación para la Formación e Investigación sanitaria (FFIS) para evaluar los posibles efectos preventivos de la pravastatina en mujeres con un alto riesgo de desarrollar preeclampsia de inicio tardío.

El tratamiento profiláctico con pravastatina parece reducir el riesgo de desarrollar PE, así como también potencialmente disminuir el riesgo de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro y admisión en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

El paso limitante de la síntesis de colesterol es la reducción de HMG-CoA a mevalonato, una reacción catalizada por la HMG CoA reductasa. Las estatinas son inhibidores competitivos de esta enzima, lo que efectivamente reduce los niveles de colesterol en la sangre. Muchos estudios indican que las estatinas, especialmente la pravastatina, aumentan el nivel de PIGF, lo que disminuye el nivel de sFlt1, revirtiendo así los efectos de los factores antiangiogénicos que conducen a la PE. Otros estudios sugieren que la pravastatina mejora la

captación de arginina microsomal, induciendo así la síntesis de NO, lo que tiene un efecto positivo en la microcirculación.

- Metformina: La metformina inhibe al factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  al reducir la actividad de la cadena de transporte mitocondrial de electrones. Además, reduce la actividad de sFlt-1 y sEng. Un estudio de Racine et al. de 2021 que evalúa la exposición a metformina y su relación con el riesgo de desarrollar un trastorno hipertensivo del embarazo en pacientes con diabetes tipo 2 señala que las mujeres que recibieron metformina tenían menos probabilidades de desarrollar PE con criterios de gravedad. Sin embargo, no existen otros estudios clínicos.

- Antitrombóticos: Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM). Los infartos placentarios y la trombosis de las arterias espirales son secuelas de la PE, es por esto que se ha estudiado el posible beneficio del uso de HBPM en mujeres con cribado de alto riesgo de PE. Sin embargo, un metanálisis llevado a cabo en 2016 por Rodger et al. concluyó que la HBPM no parece reducir el riesgo de complicaciones recurrentes del embarazo mediadas por la placenta en mujeres en riesgo.

- Calcio: La suplementación de calcio se considera una intervención atractiva y segura para prevenir la PE y posiblemente la HTA en la descendencia. La administración de suplementos de calcio a altas dosis ( $\geq 1$  g/día) podría reducir el riesgo de PE y parto pretérmino en mujeres con ingesta baja de calcio. Esta acción se basa en su capacidad para reducir la liberación de hormona paratiroidea y el calcio intracelular en el músculo liso, lo que a su vez podría prevenir la vasoconstricción y el parto prematuro. Además, el calcio podría aumentar los niveles de magnesio y mejorar el flujo sanguíneo en el útero. Aunque se necesita más investigación, la evidencia actual sugiere que la suplementación de calcio en la segunda mitad del embarazo puede reducir la presión arterial, aunque no necesariamente previene la PE. No se han encontrado efectos adversos significativos asociados con la suplementación de calcio hasta el momento.

- Antioxidantes: Vitaminas C, D Y E. La patogénesis de la PE implica un desequilibrio entre la actividad oxidante y antioxidante. Por lo tanto, se plantea que los antioxidantes naturales, como las vitaminas C, D y E, podrían ayudar a reducir esta oxidación. Sin embargo, no existen estudios (vitaminas vs placebo) que avalen esta teoría.

## **6.- Diagnóstico de preeclampsia. Otras herramientas.**

A pesar de una mejorada comprensión de la biología de la PE, la patología sigue definiéndose clínicamente por la aparición de hipertensión arterial en mujeres previamente normotensas después de la semana 20 de gestación, acompañada de al menos uno de los siguientes criterios: proteinuria, disfunción orgánica materna clínica o analítica o restricción del crecimiento intrauterino.

Cabe destacar que la PE puede diagnosticarse en ausencia de proteinuria. La proteinuria no es criterio de gravedad de la PE, es un marcador de daño renal. También hay que recordar que existen casos de preeclampsia que cursan sin hipertensión. La PE sin HTA es una PE angiogénica o preclínica.

Así, la heterogeneidad de la presentación inicial de PE, complica el diagnóstico preciso y los casos atípicos continúan siendo un reto en la práctica diaria. Es por esto, que han surgido diferentes herramientas que son útiles para el manejo de esta patología. Algunas de ellas son los marcadores angiogénicos y el modelo PIERS, que se explicarán más adelante. Ambos deben entenderse como una herramienta para estratificar el riesgo, no como una prueba diagnóstica, ayudando así en el manejo de esta patología y sus posibles complicaciones y en la toma de decisiones. Por lo tanto, es importante no confundir papel pronóstico con diagnóstico. No deben utilizarse en solitario, sino que deben complementarse con una evaluación materna y fetal.

### **6.1- Marcadores angiogénicos:**

Durante el embarazo, la placenta expresa los factores de crecimiento de la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), regulando así la angiogénesis placentaria y el remodelado de las arterias espirales. Como se ha mencionado anteriormente, la PE de inicio temprano está relacionada con

episodios repetidos de isquemia/reperfusión, que generan estrés oxidativo. El daño oxidativo conlleva inflamación, apoptosis y la liberación de restos celulares a la circulación materna, así como factores anti-angiogénicos y citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, pese a que la PE de inicio tardío no parece tener relación con la implantación placentaria, sigue estando vinculada con la alteración de la síntesis de proteínas pro- y anti-angiogénicas. La proteína receptor tirosina cinasa 1 tipo fms (Flt-1 o VEGFR-1), es una proteína transmembrana receptora de VEGF y del factor de crecimiento placentario (PlGF). Su variante soluble sFlt-1, la cual carece de fracción transmembrana y citosólica, es una proteína con función anti-angiogénica. sFlt-1 es antagonista de VEGF y PlGF e impide su unión con los receptores VEGFR, imposibilitando así el funcionamiento y transmisión de la información de manera adecuada e induciendo la disfunción endotelial. Las concentraciones de sFlt-1 se mantienen estables al inicio y desarrollo del embarazo y posteriormente se inicia un aumento constante a partir del tercer trimestre hasta el parto. Por este motivo, no se considera un buen marcador predictor de PE en el primer trimestre de gestación. Con respecto al segundo trimestre de gestación, la información ofrecida por diversos estudios sobre su capacidad predictiva es inconsistente. La proteína PlGF promueve la viabilidad de las células endoteliales y la angiogénesis. En mujeres con embarazos normales, se produce un aumento ininterrumpido de sus niveles plasmáticos durante los dos primeros trimestres de embarazo, con un pico máximo entre las semanas 29 a 32, y decaen a continuación cuando el parto está próximo. Su disminución se cree que es debida al incremento de sFlt-1 entre las semanas 33 y 36, hasta que finaliza el embarazo. De hecho, las concentraciones de ambos biomarcadores presentan una correlación negativa en un embarazo normal. Por el contrario, las mujeres con PE presentan una desregulación de los niveles séricos de estas proteínas, presentando elevados niveles de sFlt-1 y bajos de PlGF. Los altos niveles de la proteína sFlt-1 inducen vasoconstricción y daños en el endotelio vascular que pueden desembocar en la limitación del crecimiento fetal y el desarrollo de PE. En el caso de los embarazos múltiples, se ha observado que los niveles de sFlt-1 y el cociente sFlt-1/PlGF se ven incrementados en embarazos sin complicaciones con respecto a embarazos de feto único con las mismas características.

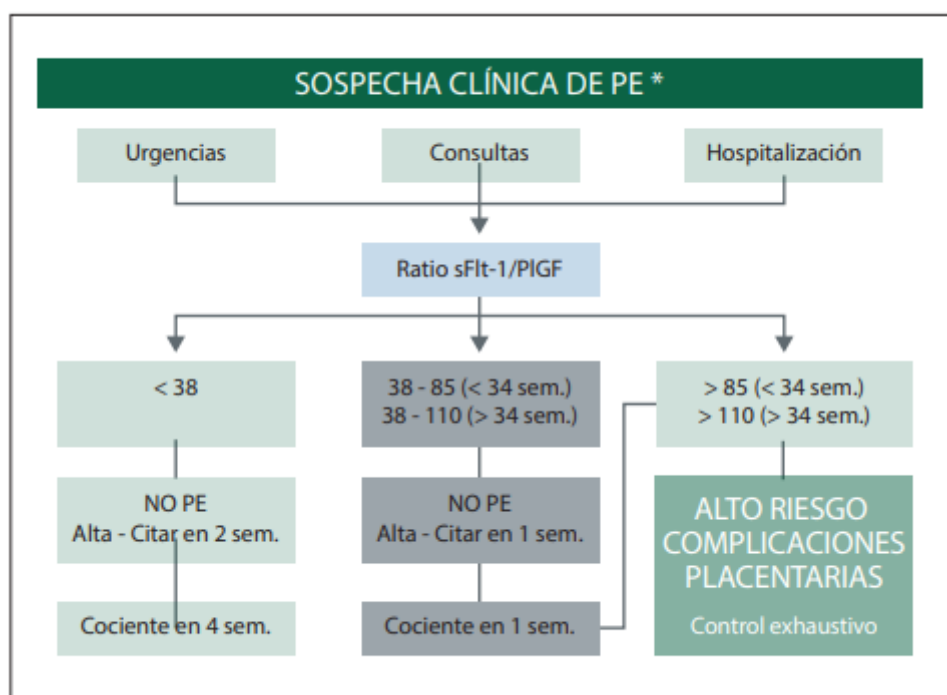
El cociente sFlt-1/PIGF ha sido propuesto como otra estrategia para la predicción de PE y un instrumento para proveer información pronóstica ya que refleja los cambios en las dinámicas fisiopatológicas de ambos biomarcadores. La presencia de un cociente sFlt-1/PIGF elevado, que supere unos umbrales preestablecidos, se asocia con un incremento del riesgo de PE, por lo que la mayoría de los autores proponen la determinación de este biomarcador como técnica de apoyo en el diagnóstico y seguimiento de gestantes con sospecha de PE hasta la semana 36+6.

### **6.1.2- Utilidad de los marcadores de preeclampsia: Rule out vs rule in.**

Si el ratio sFlt-1/PIGF es inferior a 38, el valor predictivo negativo (VPN) de desarrollar PE en menos de una semana es del 99,3% (IC95%: 97,9-99,9), con una sensibilidad del 80,0% (IC95%: 51,9-95,7) y una especificidad del 78,3% (IC95%: 74,6-81,7). La opción de descartar PE en las siguientes 4 semanas es algo menor pero, aún así, es de utilidad en la práctica clínica, ya que es del 94,3%. De esta manera, la implementación del ratio sFlt-1/PIGF ha demostrado reducir los ingresos hospitalarios y, por todo ello, la guía NICE la recomienda dentro del arsenal diagnóstico de la PE, por ser una opción coste-efectiva en pacientes con sospecha clínica de PE.

Al contrario que en el caso del despistaje de PE, su uso en el diagnóstico de la enfermedad no está soportado por una evidencia tan alta, dado su bajo valor predictivo positivo (VPP). Si el ratio sFlt-1/PIGF es superior a 38, la posibilidad para el desarrollo de resultado adverso es del 63,2% (VPP) (IC95%: 28,6-46,4). En la actualidad, sin ser una opción coste-efectiva, se presenta como una herramienta que puede ayudar al diagnóstico de la enfermedad y nos permite estratificar a las pacientes en función del valor del ratio y del riesgo de complicaciones. No hay un consenso global acerca de su uso en el manejo de estas pacientes con sospecha de PE, pero se han propuesto algoritmos de trabajo basados en la opinión de expertos. Dejar constancia de que, aunque estos marcadores son de utilidad en nuestra práctica habitual, a día de hoy el diagnóstico de la PE sigue siendo clínico y, de igual manera, la decisión de finalizar la gestación debe basarse en la clínica de la paciente.

En el caso de que no se haya diagnosticado todavía una PE pero exista sospecha existen guías de práctica clínica que utilizan como guía el cociente sFlt-1/PIGF para diferenciar entre riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto de desarrollar PE; y en base a eso establecer una recomendación. A continuación tablas que figuran en la guía de asistencia práctica (GAP) de “Trastornos hipertensivos en la gestación” de la SEGO:



Ratio sFlt-1/PIGF (FP/FT)	Interpretación	Tiempo hasta parto (FP)	Conducta obstétrica
Bajo: < 38	Descartar PE: 1 sem.: VPN ≈ 99% 4 sem.: VPN ≈ 95%	Sin modificar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tranquilizar a la paciente</li> <li>No se necesitan más determinaciones (a menos que aparezca una nueva sospecha)</li> </ul>
Intermedio: 38-85/38-110	Riesgo de PE: 4 sem.: VPP ≈ 40%	El 20% de las mujeres siguen embarazadas después de 1 mes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visita de seguimiento y repetición de la prueba en 1-2 sem.</li> <li>Educación de la madre sobre signos y síntomas de la PE</li> </ul>
Alto: > 85/> 110	Muy probable diagnóstico de PE (o trastorno relacionado con la insuficiencia placentaria)	El 15% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 sem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento intensivo materno-fetal</li> <li>&lt; 34 sem.: considerar la remisión a un centro especializado y maduración fetal</li> <li>≥ 37 sem.: considerar disminuir los criterios clínicos necesarios para indicar la finalización del embarazo</li> </ul>
Muy alto: > 655/> 201	Muy probables complicaciones a corto plazo y la necesidad del parto	El 30% de las mujeres siguen embarazadas después de 2 días	<ul style="list-style-type: none"> <li>Valorar ingreso hospitalario</li> <li>Vigilancia estrecha; aumentar frecuencia de controles</li> <li>&lt; 34 sem.: maduración fetal</li> </ul>

FP: fase precoz (< 34 semanas de gestación); FT: fase tardía (≥ 34 + 0 semanas de gestación); VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; PE: preeclampsia; sem.: semanas. (Nivel de evidencia moderado, nivel de recomendación fuerte).

Un escenario frecuente en la práctica clínica diaria y el que genera mayor debate es aquel en el que la gestante tiene marcadores de riesgo intermedio. Esta guía establece que se debe de dar una visita de seguimiento y repetición de la prueba en 1-2 semanas. Otra propuesta podría ser establecer un control en 24-48 horas de forma ambulatoria en consultas o bien a través de urgencias.

Esta guía da indicaciones de los pasos a seguir cuando existe sospecha de PE. No va dirigida a aquellos casos en los que el diagnóstico ya está establecido. Además, no hace referencia sobre si se deben solicitar o no los marcadores de PE a partir de la semana 37. Solamente diferencia entre PE temprana de PE tardía, pues existen diferentes puntos de corte para determinar el riesgo según si estamos por debajo o por encima de la semana 34.

Ante la sospecha de PE deberá solicitarse una analítica con perfil de PE (sangre y orina) que incluya marcadores de PE siempre y cuando sea por debajo de la semana 37. Ante una PE ya diagnosticada deberá establecerse el criterio de gravedad. En el caso de que no existan criterios de gravedad el manejo debe ser ambulatorio.

## **6.2- Modelo FullPIERS.**

Se explica en el apartado de PE con criterios de gravedad.

## **7.- Clasificación de la PE. Criterios de gravedad.**

Existen diferentes clasificaciones de la PE. Por un lado, está aquella que diferencia PE temprana (< 34 semanas) de PE tardía ( $\geq$  34 semanas). Y, por otro, la que distingue entre PE con o sin criterios de gravedad.

Es ampliamente aceptado que la PE temprana y tardía son dos entidades que tienen etiologías diferentes y deben ser consideradas como diferentes formas de la enfermedad. Como ya se ha explicado en el apartado de etiopatogenia, la PE temprana parece estar principalmente relacionada con un fallo en la remodelación vascular placentaria y se manifiesta a través de una resistencia vascular elevada y bajo gasto cardíaco, mientras que la PE tardía podría estar más relacionada con factores constitucionales maternos y se caracteriza por una resistencia vascular disminuida y alto gasto cardíaco. Valensise H. et al. publicaron en 2008 un estudio realizado en la Universidad Tor Vergata de Roma

que tiene como resultado que las pacientes con PE tardía tienen un índice de masa corporal (IMC) pregestacional más alto en comparación con ambos grupos, el de resultado normal (gestación sin PE) y la PE temprana. La prevalencia de notch bilateral en las arterias uterinas a las 24 semanas fue mayor en comparación con el resultado normal y menor en comparación con la PE temprana.

En cuanto a los criterios de gravedad, es frecuente referirse a la PE sin criterios de gravedad como PE leve, pero este término debe evitarse ya que incluso en ausencia de características de gravedad, la morbimortalidad está significativamente incrementada. Cuando aparece uno o más de los siguientes criterios se establece el diagnóstico de PE con criterios de gravedad, siendo obligado el ingreso de la paciente.

- HTA severa refractaria (cifras TAS >160 y/o TAD >110 de manera mantenida pese a 3 fármacos hipotensores a dosis intermedias o 2 fármacos hipotensores a dosis máximas).
- Pródromos de eclampsia persistentes: hiperreflexia con clonus o cefalea intensa o alteraciones visuales o estupor o epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho o náuseas o vómitos.
- Oliguria (500 ml en 24 horas o < 90 ml/ 3h) o insuficiencia renal (creatinina sérica > 1,2 mg/dL o urea > 40 mg/dL).
- Edema agudo de pulmón.
- GOT o GPT por encima del doble del límite alto de la normalidad.
- Trombocitopenia (<100.000 mm<sup>3</sup>).
- Hemólisis: esquistocitosis, elevación LDH > 600 UI/l, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina.
- CID/ alteración de las pruebas de coagulación: TP <60%, TTPa >40 seg.

Cabe destacar que la proteinuria no es un criterio de gravedad.

Es en estas pacientes donde adquiere importancia el uso del sulfato de magnesio, no limitando su uso únicamente a las pacientes que desarrollan eclampsia.

Así pues, la PE sin criterios de gravedad o PE leve no requiere un ingreso hospitalario sino un seguimiento más estrecho de forma ambulatoria.

## **8.- Finalización de la gestación en pacientes con diagnóstico de PE.**

La PE no consiste en pautar tratamiento antihipertensivo, sino que se trata de saber cuándo finalizar la gestación ya que este es el verdadero tratamiento de esta patología. En la práctica clínica diaria surgen muchas preguntas cuando se trata de gestantes con PE: ¿deben solicitarse marcadores de preeclampsia a todas las gestantes con una tensión elevada aislada?; ¿hay que realizar doppler materno-fetal en urgencias?; ¿es necesario ingresar las PE a término sin criterios de gravedad?; ¿hay que cursar marcadores de preeclampsia en una PE a término?; ¿qué actitud debe seguirse con marcadores de riesgo intermedio?; ¿qué es lo más importante a la hora de decidir?, etc.

El objetivo principal en el momento del diagnóstico de PE es establecer el riesgo y detectar la progresión del cuadro hacia PE con criterios de gravedad o complicaciones fetales. Se debe tener en cuenta que la evolución de la enfermedad puede ser rápida y que el tratamiento es la finalización de la gestación. El abordaje de esta patología dependerá de la detección de criterios de gravedad o no en la gestante.

### **8.1- Manejo de la PE sin criterios de gravedad.**

En la PE sin criterios de gravedad la finalización de la gestación debe programarse a partir de las 37 semanas. El protocolo de “Trastornos hipertensivos de la gestación” del Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves dice lo siguiente: “En una gestación complicada por una hipertensión gestacional o una preeclampsia sin criterios de gravedad, la finalización debe ser a término, es decir, a partir de la 37 SG y antes de la 40 SG según características clínicas de la paciente y el índice de bishop.” Aquí tiene cabida una pregunta de las formuladas en el párrafo previo: ¿se deben ingresar las PE a término sin criterios de gravedad que lleguen a urgencias o deben remitirse a consulta para programar su finalización desde allí? El ingreso de todas las gestantes con PE

sin criterios de gravedad a término supondría un número de ingresos considerable ya que se trata de una patología prevalente que podría tener como consecuencia un aumento de la tasa de inducciones. Es por ello, que la siguiente pregunta que surge es: ¿se considera esto yatrogenia?

En una paciente con diagnóstico de PE establecido lo primordial es determinar la existencia o no de criterios de gravedad para establecer la actitud terapéutica adecuada. Es también importante determinar los marcadores de PE si la gestante no está a término ya que también puede guiar el manejo. No obstante, no está tan clara la utilidad de los mismos en gestantes a término. Hay estudios publicados que señalan que a partir de la semana 36 no está indicado solicitarlos. Es frecuente que haya un error de concepto en el que se emplean los marcadores de PE como prueba principal de manejo, pero debe quedar claro que son solo una herramienta de ayuda, principalmente en casos en los que se sospecha una PE y todavía no se tiene el diagnóstico de PE.

Sin embargo, en otros centros los protocolos no contemplan la finalización de la PE sin criterios de gravedad entre la semana 37 y 40 de gestación como indica nuestro hospital, sino que establecen que sea en la semana 37. Este es el caso del Hospital Clínic de Barcelona. Además, en su protocolo de “Hipertensión y gestación” no viene reflejada la solicitud de marcadores de preeclampsia a partir de esta semana puesto que la actitud a seguir es la finalización, el cociente sFlt-1/PIGF no va a influir en el manejo.

El estudio HYPITAT demostró que la finalización de la gestación en caso de PE leve a las 37 semanas reducía la morbilidad materna respecto a la conducta expectante (RR 0,71 [IC95%: 0,59-0,86],  $p < 0,0001$ ). La edad gestacional al parto fue 1.2 semanas menor y la tasa de cesáreas fue menor en el grupo de finalización de la gestación. Este estudio también demostró que la actitud activa no empeoraba los resultados neonatales y reducía los costes económicos. Este planteamiento es reforzado por estudios más recientes que apuntan a que posiblemente las ventajas de finalizar la gestación sean mayores que los posibles riesgos neonatales, ya que el 75% de las mujeres que superan las 37 semanas progresan a PE con criterios de gravedad.

Una solución alternativa al ingreso en aquellas pacientes que acuden a la Urgencia con PE sin criterios de gravedad a término podría ser una cita ambulatoria de control a las 24-48 horas.

## **8.2- Manejo de la PE con criterios de gravedad. Medidas generales y tratamiento.**

### **8.2.1- Medidas generales.**

- Ingreso de forma obligada.
- Reposo relativo.
- Dieta normoproteica, normosódica, normocalórica.
- Control de constantes:
  - PA horaria y, si el control de la PA es adecuado, cada 4-6 h, para permitir el descanso nocturno.
  - Diuresis horaria mediante sonda de Foley y balance hídrico cada 24 horas. Pero si el cuadro está estabilizado, la diuresis es > 40 ml/h y existe implicación por parte de la paciente, podría plantearse la micción espontánea y la cuantificación de diuresis en copa.
  - Control de peso diario.
  - Control de la sintomatología materna y reflejo patelar cada 8 horas.
- Analítica seriada en función del estado de la paciente:
  - Hemograma y fórmula, función hepática (transaminasas, LDH), función renal (creatinina, ácido úrico, urea y aclaramiento de creatinina) y pruebas de coagulación.
  - Si hay LDH aumentada, descartar la presencia de esquistocitos.
  - La proteinuria cuantitativa sólo se realizará en el diagnóstico, no es necesaria la monitorización.
- Valoración del bienestar fetal:
  - Ecografía (valorar biometría fetal, líquido amniótico y doppler fetoplacentario). Si es un feto con CIR, manejo según protocolo.
  - Monitorización cardiotocográfica fetal a partir de la viabilidad cada 12 horas. La variabilidad puede disminuir en presencia de tratamiento con SO<sub>4</sub> Mg.
- Maduración fetal con corticoides.
- Despistaje de estreptococo agalactiae si sobrepasa las 32 semanas.
- Profilaxis antitrombótica con heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas.

– Monitorización hemodinámica en casos seleccionados:

- Pulsioximetría materna.
- Se indicará la monitorización invasiva de la PA en caso de inestabilidad hemodinámica o toma repetida de muestras de sangre arterial (preferentemente de la arteria radial).
- Se indicará la monitorización de la presión venosa central si hay oliguria ( $< 500$  ml/24 h) o balance de líquidos positivo  $> 500$  cc/24 h durante 48 h y hay aumento de 1,5 kg en 1 semana (signos iniciales de complicaciones graves como el edema agudo de pulmón [EAP] o la insuficiencia cardiaca).

– Monitorización respiratoria: saturación O<sub>2</sub> , frecuencia respiratoria.

– Radiografía de tórax +/- ecografía pulmonar +/- gasometría arterial si existen signos de insuficiencia respiratoria. Indicación de oxigenoterapia y necesidad de soporte ventilatorio según evolución.

– Contabilizar la ingesta oral de líquidos y las aportaciones endovenosas en conjunto, con el objetivo de mantener un balance hídrico neutro, cuantificando una entrada total de líquidos menor de 2 litros al día. En base a esto asociar o no fluidoterapia.

- Si la dieta es absoluta, suero fisiológico a 40 ml/h es lo adecuado.
- No se recomienda la reposición volémica para tratar la oliguria en pacientes con función renal normal, dado el riesgo de EAP.
- El tratamiento diurético se indicará si hubiera oligoanuria persistente ( $< 90$  ml/3 h).

### **8.2.2- Tratamiento en PE con criterios de gravedad.**

- Antihipertensivo: está indicado el tratamiento hipotensor en la PE grave con cifras de PAS  $\geq 160$  mmHg o PAD  $\geq 110$  mmHg. El objetivo es prevenir las posibles complicaciones cerebrovasculares y cardiovasculares, que son la principal causa de morbimortalidad materna en los países desarrollados.

- Se debe tener en cuenta que el tratamiento hipotensor no altera el curso natural de la enfermedad, pero puede prevenir complicaciones maternas secundarias a esta. El objetivo del tratamiento es conseguir una PAS por debajo de 150 mmHg y una PAD entre 80-100 mmHg, con la mínima dosis posible. Se recomienda que

la PA no sea inferior a 110/80 mmHg, para evitar la disminución de la perfusión placentaria.

- En la práctica clínica se recomienda iniciar el tratamiento con labetalol en bomba de infusión continua y, solo en el caso de hipertensión refractaria al tratamiento, se recomienda la asociación con otro hipotensor, básicamente la hidralazina, que en la mayoría de los casos consigue mejorar el control. Se recomienda acompañar la primera dosis de hidralazina con una perfusión de 500 ml de solución cristaloides para evitar hipotensiones bruscas maternas.

- Sulfato de magnesio: Se recomienda su uso en todos los casos de PE con criterios de gravedad, aunque no se sabe si la pauta debe interrumpirse tras una primera tanda de 48 h de duración. En cualquier caso, se reanuda en el momento en que se decida la finalización, durante el parto y en las primeras 24 horas tras el parto.

En estas pacientes, el tratamiento definitivo es la finalización de la gestación que debe plantearse de forma coordinada con los servicios de anestesiología y pediatría para optimizar el manejo materno-fetal. La vía del parto preferible es la vaginal, siempre que las condiciones maternas y/o fetales lo permiten y no comporte inducciones largas de más de 24 horas. Realizar una cesárea electiva si edad gestacional < 32 semanas y Bishop < 5.

A partir de las 34 semanas (34-34+6), se debe considerar la finalización del embarazo previa maduración con corticoides.

Antes de las 34 semanas, se debe finalizar el embarazo si se presentan criterios de finalización inmediata, tales como:

- Síntomas de eclampsia que no responden al tratamiento profiláctico con sulfato de magnesio: dolor de cabeza intenso, alteraciones visuales, hiperreflexia con clonus, dolor epigástrico y/o dolor en la región hepática derecha.

- Hipertensión grave que no responde al tratamiento (a pesar de la combinación de dos fármacos antihipertensivos en dosis máxima).

- Fallo multiorgánico: deterioro de la función renal (creatinina  $\geq$  1 mg/dl respecto a los valores basales) con oliguria persistente (< 500 ml durante 12 horas que no responde a una sobrecarga de 500 ml de suero repetida en dos ocasiones) y/o deterioro de la función hepática.

- Complicaciones graves: edema agudo de pulmón, hemorragia cerebral, ruptura hepática, coagulación intravascular diseminada (CID), eclampsia.
- Signos de sufrimiento fetal.
- Desprendimiento de placenta.

Entre las 32 y 33+6 semanas, podría ser útil evaluar el riesgo mediante el modelo predictivo PIERS (Preeclampsia Integrated Estimated of RiSk). La iniciativa PIERS desarrolló una herramienta de libre acceso disponible en internet para calcular el riesgo de desenlaces maternos adversos. Este modelo, que combina la edad gestacional, los signos clínicos y parámetros de laboratorio (contaje de plaquetas, saturación de oxígeno, creatinina y aspartato transaminasa), solo proporciona información para los primeros 7 días y no da información relativa a las complicaciones fetales. Si el riesgo es  $< 5\%$  (VPN 91% y VPP 69%) y no existe ningún criterio de finalización inmediata se tiene una conducta expectante, con revaloración del riesgo a los 7 días si precisa y finalización de la gestación a partir de la semana 34. Si por el contrario el riesgo es  $\geq 5\%$  se finalizará la gestación previa maduración pulmonar fetal. También si el cociente sFlt-1/PIGF fuese  $>$  de 655 estaría indicado finalizar la gestación.

Por debajo de la semana 32 el tratamiento debe ser conservador con control materno-fetal intensivo.

## 9.- Bibliografía.

- 26ª EDICIÓN WILLIAMS OBSTETRICIA. CAPÍTULOS 5, 6, 40 Y 41.
- Guía de Asistencia práctica de trastornos hipertensivos en la gestación (SEGO 2020).
- Protocolo de Estados hipertensivos del embarazo y puerperio. Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada 2020.
- Protocolo de Hipertensión y gestación . Hospital Universitario Clínico de Barcelona 2021.
- Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre- eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;50(4):492–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.18816>.

- Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation* [Internet]. 2021 [citado el 9 de abril de 2024];144(9):670–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34162218/>
- Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia. *Hypertension*. 2008 Nov;52(5):873–80.
- Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular journal of Africa* 2016;27(2):71-8.
- Determinación de Biomarcadores de Preeclampsia sFlt-1 y PIGF. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [Internet]. iacs.es. Disponible en: [https://www.iacs.es/wp-content/uploads/2021/10/IACS\\_PREECLAMPSIA-BIOMARCADORES\\_DEF\\_NIPO.pdf](https://www.iacs.es/wp-content/uploads/2021/10/IACS_PREECLAMPSIA-BIOMARCADORES_DEF_NIPO.pdf)