

## PROTOCOLO DE ESTUDIO

Cribado secuencial de preeclampsia mediante el uso de marcadores  
angiogénicos en el primer trimestre

Versión del protocolo y fecha	Versión: 1. Fecha: 2 de febrero de 2018
Código del Protocolo	IIBSP-PRE-2018-08
Título abreviado	Cribado secuencial de preeclampsia
Promotor	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 78 69 Fax: 93 553 78 12
Investigador Principal	Elisa Llurba Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: ellurba@santpau.cat
<p><b><i>Este Protocolo de Estudio es propiedad del Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y es un documento confidencial. No debe ser copiado o distribuido a otras partes sin autorización escrita previa del Institut de Recerca.</i></b></p>	

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

**Preeclampsia:** Complicación del embarazo que se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial y proteinúria. En la preeclampsia se produce una alteración en el proceso de placentación, lo que puede provocar complicaciones maternas como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hemólisis... Esta alteración puede también tener repercusiones a nivel fetal, provocando retraso de crecimiento intrauterino.

**Eclampsia:** aparición de convulsiones en una mujer embarazada. Suele precederse de hipertensión arterial y proteinúria (preeclampsia)

**Síndrome de HELLP:** complicación obstétrica grave considerada como una variedad de preeclampsia. Consiste en la aparición de anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia.

**Retraso de crecimiento intrauterino:** restricción en el crecimiento fetal a lo largo de la gestación. Puede acompañarse de hipoxia fetal y cambios adaptativos en la distribución vascular fetal.

**Marcadores angiogénicos y antiangiogénicos:** factores de crecimiento vascular y sus respectivos receptores. Son producidos por la placenta y son responsables del proceso de implantación y desarrollo placentarios. Existen factores angiogénicos, que favorezcan la implantación, crecimiento y correcto desarrollo de la placenta, y factores antiangiogénicos, que dificultarán los mecanismos de placentación.

**CRL:** Longitud cráneo raquídea, también llamada longitud cráneo caudal. Medición del feto utilizada en el primer trimestre, desde la cabeza fetal hasta el extremo caudal o raquídeo (se excluyen las extremidades inferiores). Se utiliza para estimar la edad gestacional.

## 1. RESUMEN:

<b>Identificación del promotor</b>	Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau – IIB Sant Pau c/Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel : 93 553 78 69
<b>Título del estudio</b>	Cribado secuencial de preeclampsia mediante el uso de marcadores angiogénicos en el primer trimestre
<b>Código del protocolo</b>	IIBSP-PRE-2018-08
<b>Versión del Protocolo y fecha</b>	Versión: 1. Fecha: 2 de febrero de 2018
<b>Investigador principal</b>	Elisa Llurba Olive Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:ellurba@santpau.cat">ellurba@santpau.cat</a>
<b>Investigadores colaboradores</b>	Juan Parra Roca Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:jparra@santpau.cat">jparra@santpau.cat</a>  Cristina Trilla Solà Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:ctrilla@santpau.cat">ctrilla@santpau.cat</a>  M <sup>a</sup> Carmen Medina Mallén Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:mmedinam@santpau.cat">mmedinam@santpau.cat</a>  Anna Olivella Garcia Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona

	<p>Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:aolivella@santpau.cat">aolivella@santpau.cat</a></p> <p>Josefina Mora Bruges Servicio de Bioquímica Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 90 22 e-mail: <a href="mailto:jmora@santpau.cat">jmora@santpau.cat</a></p> <p>Carmen Garrido Gimenez Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:cgarrido@santpau.cat">cgarrido@santpau.cat</a></p> <p>Obdulia Alejos Abad Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital de la Santa Creu i Sant Pau c/ Sant Antoni Maria Claret, 167 08025 Barcelona Tel: 93 553 70 41 e-mail: <a href="mailto:oalejos@santpau.cat">oalejos@santpau.cat</a></p>
<b>Centros participantes</b>	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
<b>CEIC de referencia</b>	Comité Ético de Investigación Clínica Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
<b>Objetivo principal</b>	Mejorar la sensibilidad del cribado de preeclampsia precoz mediante el uso de marcadores angiogénicos de forma secuencial en las pacientes en rango de riesgo intermedio tras aplicar un sistema de cribado en primer trimestre.
<b>Diseño</b>	Estudio prospectivo de cohortes unicéntrico
<b>Enfermedad en estudio</b>	Insuficiencia placentaria (preeclampsia, eclampsia, Sd. de HELLP) de inicio precoz (< 34 semanas)
<b>Metodología</b>	Se realizará un estudio prospectivo de cohortes en que se determinarán marcadores angiogénicos de preeclampsia a aquellas gestantes con un nivel de riesgo intermedio de PE precoz tras la aplicación de un sistema de cribado validado y empleado en la práctica clínica habitual. Se analizará la efectividad de este sistema de cribado secuencial para predecir la aparición de PE precoz.
<b>Población en estudio y</b>	Pacientes con gestación única, sin anomalías

<b>número total de sujetos</b>	cromosómicas o estructurales y sin infecciones congénitas. Tamaño muestral: 400 pacientes
<b>Calendario. Duración prevista del estudio.</b>	1 de marzo de 2018 a 31 de marzo de 2020
<b>Consideraciones éticas</b>	<p>El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.</p> <p>Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.</p> <p>En cuanto a la confidencialidad de los datos de carácter personal, se seguirá lo establecido en la LOPD 15/1999</p> <p>En lo referente a la obtención, manejo, identificación y almacenamiento de muestras biológicas, será de aplicación lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 y en el Real Decreto 1716/2011.</p> <p>Las muestras biológicas serán incorporadas a la colección con referencia C.0004338, bajo la línea de investigación “Investigación de los factores predictivos y preventivos de las complicaciones maternas y fetales derivadas de las enfermedades placentarias y de las cardiopatías congénitas”, cuya responsable es la Dra. Elisa Llurba.</p>
<b>Fuente de Financiación</b>	Fondo propio del servicio de Ginecología y Obstetricia, código 4580-1278 del IR

## 2. MARCO TEÓRICO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

### Antecedentes

La placenta es el órgano responsable de asegurar un correcto intercambio de oxígeno y nutrientes entre la madre y el feto. Por ello, las alteraciones en el desarrollo placentario pueden producir una insuficiencia o disfunción placentaria, término que describe la incapacidad de la placenta para dar respuesta a las necesidades del feto en crecimiento. A nivel fisiopatológico se produce una disminución del flujo útero-

placentario, lo que a su vez puede provocar una serie de alteraciones tanto en el compartimento materno como en el compartimento fetal.

La insuficiencia placentaria puede manifestarse clínicamente con la aparición de una preeclampsia (PE) y/o un retraso de crecimiento intrauterino (RCI). La preeclampsia y sus complicaciones se producen en un 2-8% de las gestaciones, y son responsables directas del 10-15% de las muertes maternas en el mundo<sup>1</sup>. La severidad de la enfermedad es variable, dependiendo de las características basales de la mujer (raza, edad, patologías asociadas, predisposición genética, sobrepeso...)<sup>2</sup> y del momento de presentación de la misma. De hecho, estudios recientes sugieren que la PE precoz (early onset preeclampsia, de debut antes de las 34 semanas de embarazo) y la PE tardía (late onset preeclampsia, de debut a partir de las 34 semanas) deben considerarse como dos patologías diferentes, con mecanismos fisiopatológicos y consecuencias materno-fetales bien diferenciadas<sup>3,4</sup>.

La forma precoz de la enfermedad es menos frecuente, aunque puede tener severas consecuencias tanto maternas como fetales. Así, las mujeres con PE precoz presentan un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular, complicaciones respiratorias, hepáticas y renales, así como una mayor tasa de mortalidad (42.1/100000 en la PE precoz vs 11.2/100000 en la PE tardía vs 4.2/100000 en las mujeres sin PE)<sup>5</sup>. Esta mayor tasa de complicaciones se observa tanto a corto como a largo plazo, pues las mujeres con antecedente de PE precoz presentan también un incremento del riesgo de enfermedad coronaria e ictus<sup>6,7</sup>.

La PE precoz suele ser más grave, y asocia con frecuencia retraso de crecimiento intrauterino. En muchos casos será preciso finalizar de forma precoz la gestación, ya sea por indicación materna para evitar complicaciones maternas graves como eclampsia, síndrome de HELLP o disfunción multiorgánica, como por indicación fetal en los casos de retraso de crecimiento muy severo con riesgo de muerte intrauterina. De hecho, según datos de la Sociedad Española de Neonatología, el 20.8% de los recién nacidos con peso al nacer inferior a 1500g provienen de gestaciones complicadas con hipertensión arterial<sup>8</sup>. La morbimortalidad neonatal dependerá por tanto de dos factores: la prematuridad, con mayores complicaciones neonatales a mayor grado de prematuridad, y las consecuencias propias de la situación de hipoxia crónica y retraso de crecimiento a la que ha sido expuesto el feto. Diversos estudios que han evaluado los resultados perinatales a corto plazo de los fetos con RCI en comparación con fetos

prematuros sin RCI encuentran una mayor mortalidad en los fetos con RCI (8% vs 1%, OR 8.3, 95% CI 2.4 – 28.7), así como una mayor tasa de leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, íleo meconial y convulsiones<sup>9,10</sup>. Las consecuencias a largo plazo de los niños supervivientes son también importantes, con una mayor tasa de retraso del crecimiento (OR 3.3; 95% CI 1.8 – 6.4) y déficits del neurodesarrollo (OR 5.5, 95% CI 2.8– 11.1) a los 2 años de vida<sup>9</sup>.

En la preeclampsia tardía la afectación tanto materna como fetal suele ser menos grave. Sin embargo, esta forma de la enfermedad es más frecuente, y es por tanto la principal responsable de la morbilidad materna y fetal relacionada con la PE y el RCI. La prematuridad es también una de las principales complicaciones en la PE tardía y se asocia también a numerosas complicaciones neonatales como distrés respiratorio, ictericia neonatal, mayor tasa de ingreso en UCI neonatal<sup>11</sup>. La tasa de complicaciones a largo plazo de estos niños también es superior en comparación con niños nacidos a término, con mayor incidencia de alteraciones del comportamiento retraso, trastorno por déficit de atención y retraso escolar<sup>12</sup>. Por todo ello, pese a ser una entidad de menor gravedad y con mejor pronóstico en general, la preeclampsia tardía contribuye de forma muy significativa a la morbi-mortalidad materna y neonatal.

La insuficiencia placentaria es actualmente una de las complicaciones obstétricas que mayor preocupación provoca entre obstetras y pediatras. Considerando el importante impacto materno-fetal de la enfermedad, los estudios más recientes han centrado sus objetivos en la identificación precoz de las pacientes con mayor riesgo de desarrollar PE. El beneficio potencial de una correcta detección de las pacientes de alto riesgo es doble. Por una parte, permitiría adecuar los controles obstétricos y monitorizar de forma individualizada a las pacientes de alto riesgo. Así se podría realizar un diagnóstico más precoz de PE y planificar el seguimiento y tratamientos adecuados antes de que se produzca una complicación materna o fetal grave. Por otra parte, determinar qué pacientes presentan un riesgo elevado de PE permitiría aplicar estrategias preventivas que han demostrado ser eficaces en este grupo de pacientes. Entre las estrategias propuestas para la prevención de PE destaca principalmente el uso de aspirina antes de las 16 semanas de embarazo. Diversas publicaciones recientes sugieren que la administración precoz de bajas dosis de aspirina en el embarazo podría disminuir el riesgo de desarrollar PE y RCI entre un 50 y un 89%<sup>13,14</sup>.

Las pacientes de alto riesgo son las que más se podrían beneficiar de este tratamiento, por lo que una correcta estratificación del riesgo individual de cada paciente es imprescindible para poder aplicar las estrategias preventivas a una población diana óptima. Por ello, se han descrito diversos sistemas de cribado de PE con tasas de detección diversas según las variables incluidas. Los sistemas más aplicados son modelos multivariantes que incluyen características maternas (edad, paridad, antecedentes médicos como trombofilias, enfermedad renal e hipertensión crónica), variables biofísicas (tensión arterial media, doppler de arterias uterinas) y variables bioquímicas (proteína plasmática A placentaria o PAPP-A –ya determinada para el cribado de aneuploidías de primer trimestre-, y en algunos casos marcadores angiogénicos y antiangiogénicos – factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor soluble tirosin kinasa 1fms-like (sFlt-1)-)<sup>15</sup>. Los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos, recientemente descritos, son sintetizados a nivel de la placenta y son los responsables de regular su crecimiento. Así, un desequilibrio en la expresión de estos marcadores o sus receptores podría provocar un crecimiento y desarrollo placentario inadecuados.

La aplicación universal de estos sistemas de cribado ha sido motivo de gran controversia<sup>16</sup>, aunque actualmente numerosos autores proponen adoptar al menos algún tipo de sistema de cribado específico de PE desde el primer trimestre<sup>17</sup>. Un reconocido grupo de investigación en diagnóstico prenatal de Reino Unido ha descrito un sistema de cribado con una muy alta tasa de detección (TD) para PE precoz (PE < 32 semanas de gestación), con una TD del 100% para un 10% de falsos positivos. La TD para PE tardía (PE > 37 semanas) fue más limitada, con una TD del 43% para un 10% de falsos positivos<sup>15</sup>. Otro grupo de investigación de Barcelona ha reportado asimismo elevadas tasas de detección para PE precoz en particular mediante la aplicación de un sistema de cribado muy similar al del grupo de Reino Unido, aunque sin incluir marcadores angiogénicos, con una TD para PE precoz del 80.8% y del 39.6% para PE tardía, para un 10% de falsos positivos<sup>18</sup>.

Una de las principales limitaciones para aplicar un sistema de cribado en la población general que incluya marcadores angiogénicos y antiangiogénicos es el elevado coste económico de los mismos. Si bien es cierto que permiten mejorar las tasas de detección de PE precoz en un 10-20%, su aplicación universal no es posible en la mayoría de sistemas sanitarios si no es en contexto de investigación.

Por otra parte cabe destacar que la descripción de estos sistemas de cribado de alta sensibilidad para PE precoz ha permitido realizar estudios adicionales respecto a la eficacia de las estrategias preventivas para la aparición de PE, notablemente la aspirina. Así, en el estudio ASPRE del grupo de Reino Unido, Rolnik et al. reportaron una reducción del 62% en la incidencia de PE pretérmino al tratar con aspirina 150mg/d a las pacientes de alto riesgo previamente identificadas mediante un sistema de cribado multivariable que incluía PIGF<sup>19</sup>.

### **Justificación del estudio**

En la insuficiencia placentaria se produce, como hemos dicho, una alteración en el desarrollo placentario que puede provocar complicaciones maternas como la PE o complicaciones fetales como el RCI. Las complicaciones derivadas de la insuficiencia placentaria suponen una importante causa de morbi-mortalidad materna y neonatal, tanto a corto como a largo plazo.

Como hemos visto, disponemos ya de modelos de cribado poblacional con una alta sensibilidad para PE precoz y pretérmino, lo que permite identificar de forma eficaz a las pacientes de alto riesgo. La sensibilidad para las formas tardías de la enfermedad no es tan elevada, aunque habitualmente la PE tardía tiene una menor repercusión materna y neonatal. A su vez, la toma de aspirina a bajas dosis durante la gestación ha demostrado ser eficaz para la prevención de la aparición de PE pretérmino. La toma de aspirina durante la gestación no se ha asociado a ningún efecto secundario destacable para la madre o el feto, por lo que es un tratamiento considerado seguro. Estos datos sugieren por tanto que es posible aplicar un sistema de cribado poblacional para detectar a las pacientes de alto riesgo de desarrollar PE a lo largo de la gestación y tratarlas con aspirina para disminuir de forma eficaz dicho riesgo.

Sin embargo, la principal limitación de los sistemas de cribado más eficaces es el coste económico de los mismos. La mayoría de variables incluidas en estos modelos son fáciles de adquirir, y muchas de ellas se evalúan ya en la práctica clínica habitual de la mayoría de centros mediante una anamnesis personal y obstétrica detallada y la toma de la tensión arterial. El Doppler de arterias uterinas es una técnica bien descrita, reproducible y validada para el cribado de PE, y se realiza

ya de rutina en nuestro servicio. La determinación de la PAPP-A se realiza también habitualmente como parte del cribado de aneuploidías. Por tanto, los únicos marcadores que no se contemplan ya en la práctica clínica habitual son los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos, cuyo coste económico es elevado.

Como hemos visto, disponemos actualmente de un sistema de cribado desarrollado en nuestra población con una sensibilidad elevada para PE precoz<sup>18</sup>. Dicho modelo incluye todas las variables previamente descritas excepto los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos. Actualmente la aplicación de dicho modelo de cribado clasifica a las pacientes en dos grupos de riesgo tanto para PE precoz (< 34 semanas) como para PE tardía. A las pacientes de alto riesgo, se les ofrecerá tratamiento con aspirina y controles obstétricos específicos a su situación de riesgo. Las pacientes de bajo riesgo siguen los controles obstétricos habituales.

Proponemos un estudio para evaluar la efectividad de un sistema de cribado secuencial de PE. Para ello, se aplicará un sistema de cribado universal a todas las pacientes que acudan a la ecografía de primer trimestre basado en la determinación de factores maternos (edad, raza, paridad, antecedentes médicos y obstétricos), factores biofísicos (tensión arterial media y Doppler de arterias uterinas) y factores bioquímicos (PAPP-A). De forma análoga al cribado de aneuploidías, se utilizarán puntos de corte para definir grupos de alto riesgo y bajo riesgo, pero se establecerá además un grupo de riesgo intermedio según los siguientes criterios:

- alto riesgo de PE precoz si riesgo  $\geq 1/50$ , con una TD del 56% para un 5% de FP
- riesgo intermedio de PE precoz si riesgo entre  $1/50$  y  $1/500$

Las pacientes de alto riesgo seguirán el protocolo habitual de cribado de preeclampsia y se les recomendará tratamiento con aspirina 150mg/d hasta la semana 36 de la gestación. Las pacientes de bajo riesgo seguirán los controles habituales de la gestación, según práctica clínica habitual. En las pacientes con riesgo intermedio se determinarán el PIGF y sFlt-1 a partir de la misma muestra extraída para la analítica de primer trimestre y cribado de aneuploidías, sin ser preciso realizar ninguna extracción adicional. El riesgo de PE se ajustará en función del resultado de PIGF y sFlt-1, y a las pacientes que presenten un riesgo alto en ese momento se les propondrá también tratamiento con aspirina y seguimiento en la Unidad de Insuficiencia Placentaria.

## Hipòtesis

### Hipòtesis de trabajo

Es posible realizar un cribado poblacional secuencial de PE manteniendo una elevada TD para PE precoz y reservando la determinación de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos sólo a un subgrupo de pacientes con riesgo intermedio.

### Hipòtesis operativas

- a. La insuficiencia placentaria es una entidad multifactorial en la que intervienen tanto factores maternos como placentarios. La determinación de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos sintetizados a nivel de la placenta permite mejorar la sensibilidad del cribado de PE basado en factores maternos, biofísicos y PAPP-A únicamente.
- b. Un cribado secuencial de PE permitirá limitar los costes de un cribado universal que incluya la determinación de PIGF y sFlt-1 a toda la población, manteniendo tasas de detección de PE muy similares a las descritas para estos modelos de cribado.

## 3. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS:

### Objetivo general

Evaluar la capacidad predictiva de un modelo de cribado de PE basado en la determinación de factores maternos, factores biofísicos y PAPP-A de forma universal a toda la población y con la aplicación secuencial de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos únicamente al grupo de pacientes con un riesgo intermedio de PE.

### Objetivos específicos

#### a. Objetivo Principal

Evaluar la mejora en la capacidad predictiva de un modelo de cribado de PE basado en las características maternas, factores biofísicos y PAPP-A al determinar los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos sólo en las pacientes de riesgo intermedio.

#### b. Objetivos Secundarios

1. Analizar la sensibilidad aislada para la detección de PE precoz de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos en el grupo de riesgo intermedio.
2. Analizar la sensibilidad aislada para la detección de PE precoz de los factores maternos, factores biofísicos y PAPP-A.
3. Analizar los subgrupos de riesgo de PE para los que resulta más efectiva la determinación de los marcadores angiogénicos.

### 4. MÉTODOS:

#### 1. Diseño del estudio

Se realizará un estudio prospectivo de cohortes unicéntrico, con dos cohortes:

- 1) cohorte de grupo intermedio reconvertido a alto riesgo tras la determinación de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos
- 2) cohorte de grupo intermedio reconvertido a bajo riesgo o manteniendo riesgo intermedio tras la determinación los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos

#### 2. Población de estudio. Criterios de inclusión, exclusión

Serán incluidas en el estudio todas las pacientes con una gestación única que acudan a ecografía de primer trimestre en el Departamento de Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau en el periodo comprendido entre el 1 de marzo de 2018 y el 31 de marzo de 2020.

Las gestantes que cumplan los criterios de selección serán invitadas a participar en el estudio.

a. Criterios de inclusión

1. Pacientes con gestación única
2. Pacientes con riesgo intermedio de PE precoz, definido como riesgo entre 1/50 y 1/500.
3. Gestaciones con edad gestacional de menos de 16 semanas, con edad gestacional estimada por ecografía según la longitud cráneo caudal (CRL) en fetos con CRL entre 45 y 80mm<sup>20</sup> y según diámetro biparietal si CRL > 80 mm.
4. Gestaciones en que se haya realizado analítica de primer trimestre entre las 8 y las 14 semanas.
5. Fetos sin sospecha de alteraciones cromosómicas, malformaciones congénitas mayores o infecciones congénitas diagnosticadas en la primera ecografía obstétrica.
6. Pacientes que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado correspondiente.

b. Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acepten participar en el estudio
2. Pacientes con gestaciones múltiples
3. Pacientes que no cumplan todos los criterios de inclusión

c. Criterios de retirada

Si durante el estudio aparece alguno de los siguientes criterios, la paciente será retirada del estudio:

1. Pacientes con seguimiento obstétrico inadecuado o pérdida de seguimiento
2. Pacientes en las que, a lo largo de la gestación, se diagnostique una alteración cromosómica fetal, malformación congénita mayor o infección congénita
3. Muerte perinatal no relacionada con la insuficiencia placentaria o de causa desconocida

Las pacientes que sean retiradas del estudio no serán sustituidas. Sus datos no serán considerados en el análisis estadístico.

### 3. Definición de variables

Se recogerán las variables demográficas y de filiación de la paciente: código asignado a la paciente, fecha de inclusión en el estudio, edad, teléfono de contacto, raza.

#### 3.1. Variables predictivas

a. *Variables de filiación y demográficas:* edad, raza

b. *Variables clínicas de la paciente:*

- Antecedentes personales: peso, altura, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico materno, antecedentes personales de diabetes, hipertensión arterial, enfermedad renal, enfermedades autoinmunes, trombofilia hereditaria o adquirida, gestación mediante técnica de reproducción asistida, tensión arterial el día de la primera ecografía. Se calculará además la tensión arterial media (TAM) mediante la fórmula:  $TAM = ((2 \times \text{tensión arterial diastólica (TAD)}) + \text{tensión arterial sistólica (TAS)})/3$ .
- Antecedentes obstétricos personales: fecha de la última regla, paridad, antecedente de preeclampsia en gestaciones anteriores.
- Tratamiento con aspirina, heparina o antihipertensivos durante la gestación actual.

c. *Variables ecográficas:*

- Doppler de las arterias uterinas. Se registrará el índice de pulsatilidad (IP) de ambas arterias uterinas y se calculará el IP medio<sup>21</sup>.
- Peso fetal estimado en segundo y tercer trimestre según la fórmula de Hadlock y percentil de crecimiento fetal customizado por características maternas según tablas Fetal Test<sup>22</sup>.
- Sexo fetal

d. *Variables analíticas:*

- Marcadores bioquímicos. Se analizarán tres marcadores bioquímicos: 1 marcador de aneuploidías (PAPP-A) y 2 marcadores de angiogénesis placentaria (PIGF y sFlt-1).

En los marcadores de aneuploidías se incluye la proteína plasmática A placentaria (PAPP-A), expresada en múltiplos de la mediana (MoMs). Dicho marcador se determina en la práctica clínica habitual para el cribado de anomalías cromosómicas entre las 8+0 y 13+6 semanas de embarazo.

Respecto a los marcadores angiogénicos, se determinarán las concentraciones del factor de crecimiento placentario (PIGF) y del factor soluble tirosin kinasa 1fms-like (sFlt-1) en las pacientes cuyo riesgo de PE sea considerado intermedio tras aplicar un modelo de cribado que incluya factores maternos, factores biofísicos y PAPP-A. Se calculará también el cociente sFlt-1/PIGF.

Para el análisis de estos marcadores se guardarán muestras de suero (seroteca) de la analítica realizada en primer trimestre para todas las gestantes incluidas en el estudio, con el objetivo de determinar posteriormente sus concentraciones en las pacientes con riesgo intermedio tras realizar el cribado poblacional actualmente utilizado. Las concentraciones de PIGF y sFlt-1 se determinarán mediante inmunoanálisis electroquimioluminiscentes automatizados en el analizador Cobas® e 601 (Roche Diagnostics).

El modelo de cribado de PE que se utilizará es se incluye como una funcionalidad adicional del programa Ssdwlab6, que es el software actualmente utilizado en nuestra unidad para el cribado de aneuploidías (Roche Diagnostics). Para ello se habilitarán las funciones adicionales de dicho software, que incluyen:

### 3.2. Variables de resultado

#### *a. Variables principales de resultado*

Desarrollo de PE y/o RCI en el curso de la gestación.

Para la clasificación de las complicaciones maternas se seguirán los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP)<sup>23-25</sup>. Así, se diagnosticará PE cuando la paciente presente tensión arterial sistólica (TAS)  $\geq 140$  mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD)  $\geq 90$  mmHg en al menos 2 determinaciones separadas por 15 minutos, con uno o más de los siguientes criterios:

- proteinuria (ratio de proteínas/creatinina en muestra aleatoria de orina  $\geq 30$  mg/mmol, o proteinuria  $\geq 300$ mg en orina 24h, o  $>1+$  en dipstick test de orina) en ausencia de infección de orina
- disfunción orgánica materna: La disfunción orgánica puede manifestarse clínicamente (alteraciones neurológicas, fopsias, epigastralgia, cefalea...) o ser diagnosticada a partir de alteraciones analíticas sugestivas de PE (insuficiencia renal si creatinina  $\geq 90$   $\mu\text{mol/L}$  o  $1.02\text{mg/dL}$ ; alteración hepática si elevación de transaminasas con valores de al menos el doble del límite alto de normalidad; complicaciones hematológicas con trombocitopenia  $< 150\ 000/\text{dL}$ , hemólisis y coagulación intravascular diseminada).
- disfunción uteroplacentaria: retraso de crecimiento intrauterino

En ausencia de estos criterios, la aparición de novo de hipertensión arterial aislada en una paciente no hipertensa previamente se clasificará como hipertensión gestacional. En estos casos, el cuadro clínico podrá ser reclasificado como PE cuando aparezca además al menos uno de los criterios previamente descritos.

En pacientes con HTA crónica preexistente, no se diagnosticará PE sobreañadida cuando únicamente se detecte un incremento de tensión arterial. Para el diagnóstico de preeclampsia se precisará la aparición de al menos uno de los criterios previamente descritos.

Se clasificará la PE como precoz cuando ésta sea diagnosticada antes de las 34 semanas de gestación, y como tardía cuando el diagnóstico se produzca después de las 34 semanas. Sólo se considerará la PE como variable resultado cuando el diagnóstico se realice durante la gestación o el parto.

Respecto a los casos en que se detecte proteinuria de nueva aparición en ausencia de hipertensión arterial, se realizará un seguimiento para vigilar la aparición de otros criterios diagnósticos de PE.

Serán considerados como niños con retraso de crecimiento los recién nacidos con peso inferior al percentil 10 según tablas de de peso fetal customizadas según características maternas<sup>22</sup>.

#### *b. Variables secundarias de resultado*

- Variables ecográficas: Doppler de las arterias uterinas (según lo descrito en el apartado 3.1.c).
- Variables analíticas (según lo descrito en el apartado 3.1.d).
- Datos del parto: fecha del parto, edad gestacional, tipo de parto (vaginal, cesárea)
- Datos neonatales: sexo, peso al nacer, puntuación APGAR, pH de arteria y vena umbilical
- Complicaciones maternas y fetales derivadas de la insuficiencia placentaria: eclampsia, desprendimiento prematuro de placenta, prematuridad y muerte fetal intrauterina entre las semanas 20 y 42. La prematuridad se clasificará en dos grupos, precoz y tardía, según el parto suceda antes o después de las 34+0 semanas de gestación.

#### **4. Tamaño de la muestra previsto**

En base a datos previos del servicio se prevé que un 10% de las pacientes a las que se les aplique el sistema de cribado previamente mencionado presentarán un riesgo intermedio de PE precoz según los criterios establecidos para el estudio. En nuestro servicio se realizan unas 3000 ecografías de primer trimestre al año, por lo que se estima que serán candidatas al estudio unas 300 pacientes/año. Considerando sólo las pacientes que acepten participar, se calcula que serán finalmente incluidas en el estudio 400 pacientes.

## 5. Metodología. Fuentes de información

A todas las pacientes que acudan a ecografía de primer trimestre se les realizará un cribado de riesgo de PE según práctica clínica habitual. Para ello, se recogerán los datos demográficos, clínicos y biofísicos utilizados para el cribado.

A aquellas pacientes con riesgo intermedio se les propondrá participar en el estudio, y en caso de que acepten deberán firmar el consentimiento informado correspondiente.

Todas las exploraciones especificadas en el protocolo de estudio, tanto ecográficas como analíticas, se llevarán a cabo durante las visitas habituales de control del embarazo. Por tanto, no se prevé la necesidad de visitas o exploraciones adicionales para realizar el cribado. La determinación de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos se realizará a partir de la muestra de suero de la analítica de primer trimestre. Los resultados serán analizados por el equipo investigador, y únicamente en los casos en que se modifique el estatus de riesgo de la paciente se contactará con ella para concertar una visita de resultados en la que se propondrá realizar tratamiento con aspirina y seguimiento obstétrico en la unidad de Insuficiencia Placentaria de nuestro centro.

A partir del propio software empleado para el cribado de preeclampsia se extraerá una Base de Datos Electrónica (BDE) con los datos clínicos, ecográficos y analíticos de las pacientes incluidas en el estudio. Dicha BDE será anonimizada y codificada. En esta BDE se incluirán además los datos de las variables predictivas y de resultado. El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizará a partir de dicha base de datos.

## 6. Manejo y Análisis de los datos

Todo el equipo investigador participará en la inclusión de pacientes y cada miembro del equipo será el responsable de la entrada de datos de las pacientes que incluya en la BDE.

Para las variables cualitativas/catóricas se calculará el porcentaje (%) y número de casos (n). Para las variables cuantitativas se estimará la media y la desviación estándar.

Para las variables ordinales o cuantitativas que no cumplan la distribución normal se calcularán la mediana y la distancia intercuartil.

Se realizará un análisis estadístico bivalente para estudiar la relación entre las variables dependientes (aparición de PE, aparición de RCI) y las otras variables incluidas en el estudio. La relación entre las variables categóricas y la variable dependiente se analizará mediante tablas de contingencia, y la inferencia se estimará mediante la  $X^2$  o el test exacto de Fisher. La relación entre las variables cuantitativas y la variable dependiente se estudiará mediante el test de t de Student. La relación entre las variables ordinales y la variable dependiente se analizará mediante la U de Mann-Whitney.

Por último, se realizará un estudio multivariante mediante modelo de regresión logística binaria. Se probarán distintos modelos, y sobre el modelo definitivo se calcularán dos índices de validez: bondad de ajuste (test de Howmer-Lemeshow) y discriminación (el área bajo la curva ROC).

Todos los análisis estadísticos se realizarán con el programa IBM SPSS versión 20.0, y se establecerá el nivel de significación estadística habitual de 0.05.

## **7. Control de calidad**

El equipo investigador garantizará la exactitud e integridad de los datos, así como de todos los informes que se le requieran.

El investigador guardará los documentos del estudio hasta al menos 5 años de finalizada su realización.

Ante la solicitud del monitor, auditor, CEIC o autoridad sanitaria, el investigador tendrá disponible todos los archivos relacionados con el estudio, permitiendo el acceso directo a los datos o documentos fuente para la realización de la monitorización, la auditoria, la revisión por el CEIC, así como la inspección del ensayo por las autoridades competentes.

## **8. Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis**

La información relativa al desarrollo y resultado del embarazo será recogida a partir de la historia clínica de los pacientes. Los datos están sujetos a errores de transcripción o lectura por parte de los investigadores. Para disminuir el riesgo de error las variables a

recoger se distribuirán en función de la especialidad de los investigadores. Así, los datos relativos al control del embarazo y los antecedentes maternos serán recogidos por los investigadores del servicio de Ginecología y Obstetricia que participan en el estudio. Los datos relativos al análisis de los marcadores bioquímicos serán recogidos por los investigadores del servicio de Bioquímica.

## **5. PLAN DE TRABAJO (tareas, hitos y cronología del estudio):**

1. Inicio del estudio: 1 de marzo de 2018
2. Fase de inclusión de pacientes: 1 de marzo 2018 – 31 de marzo 2020
3. Inclusión última paciente: 31 de marzo de 2020
4. Recogida de variables de resultado (aparición de preeclampsia): hasta 30 de septiembre de 2020
5. Análisis de resultados: 1 de octubre 2020 – 31 diciembre 2020

## **6. ASPECTOS ÉTICOS:**

### **1. Evaluación beneficio-riesgo de la investigación**

El objetivo del estudio es estudiar y mejorar la aproximación diagnóstica de la PE mediante la detección precoz de las pacientes con mayor riesgo de desarrollar esta complicación. Por ello, se prevé un beneficio potencial para futuras pacientes derivado de los conocimientos que aportará el estudio. Dicho beneficio incluye tanto la posibilidad de mejorar el seguimiento obstétrico de las pacientes consideradas de alto riesgo, como la aplicación de estrategias preventivas de la enfermedad que han demostrado ser eficaces en dicha población. Por ello se prevé un beneficio directo sobre las pacientes que acepten participar en el estudio.

Respecto a la seguridad de la aspirina en el embarazo existen numerosos datos que sugieren que es un fármaco con un buen perfil de seguridad, que no incrementa de forma significativa el riesgo de una complicación hemorrágica obstétrica. Cabe asimismo destacar que la aparición de efectos adversos registrada en el estudio ASPRE fue la misma en ambos grupos de estudio (grupo tratado con aspirina y grupo placebo).

Asimismo, no se ha observado ningún incremento en el riesgo de malformaciones congénitas asociado al tratamiento con aspirina después de las 12 semanas de gestación<sup>26</sup>. Cabe destacar que diversas sociedades científicas ya recomiendan la administración profiláctica de aspirina en las pacientes de alto riesgo, aunque difieren en el sistema de cribado recomendado para definir dicho grupo de riesgo<sup>27-29</sup>. Para una eficacia óptima se recomendarán la misma dosis y momento de administración de la aspirina utilizados en el estudio ASPRE<sup>19,30</sup>.

## **2. Consideraciones éticas, sobre información a los sujetos y consentimiento informado**

El estudio se llevará a cabo siguiendo rigurosamente las recomendaciones éticas internacionales para investigación médica en humanos. El investigador será responsable de garantizar que el estudio se realice de acuerdo con las normas recogidas en la Declaración de Helsinki.

Antes de iniciar el estudio, el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau debe de aprobar el protocolo del estudio, la información que se dará al sujeto y el modelo de consentimiento informado que se utilizará.

Se informará al CEIC de cualquier enmienda posterior al protocolo y se deberá solicitar su opinión en el caso de que fuera necesaria una nueva evaluación de los aspectos éticos del ensayo.

Es responsabilidad del investigador obtener el consentimiento informado de las gestantes. La gestante no podrá participar en ningún procedimiento específico del estudio antes de obtener su consentimiento, y además el de su tutor legal en caso de gestantes menores de edad.

Antes de incluir algún sujeto en el estudio y antes de la obtención del consentimiento informado, el investigador o la persona designada por el mismo, explicará al posible sujeto participante, los objetivos, métodos y riesgos potenciales del estudio y cualquier molestia que éste pueda ocasionar. La explicación acerca de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio se realizarán en un lenguaje entendible.

El posible sujeto participante debe tener tiempo para meditar su decisión de participar en el estudio, y tener la oportunidad de formular preguntas. Después de esta explicación,

y antes de entrar en el estudio, el consentimiento deberá quedar adecuadamente registrado mediante la firma del sujeto.

Como Anexo se presentan el modelo de Hoja de Información para las posibles participantes, el Formulario de Consentimiento informado y el consentimiento informado para la inclusión y conservación de las muestras biológicas en una colección con fines de investigación.

### **3. Consideraciones sobre el tratamiento de las muestras biológicas**

En lo referente a la obtención, manejo, identificación y almacenamiento de muestras biológicas, será de aplicación lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de julio, específicamente en los capítulos III y IV del título V, así como lo dispuesto en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, específicamente en el capítulo I del título II, por el que se establece el tratamiento de muestras biológicas de origen humano con fines de investigación biomédica.

De acuerdo con dichas normativas, la obtención de muestras biológicas con fines de investigación biomédica podrá realizarse únicamente cuando se haya obtenido previamente el consentimiento escrito del sujeto fuente y previa información de las consecuencias y los riesgos que pueda suponer tal obtención para su salud. Dicho consentimiento será revocable.

Las muestras biológicas serán incorporadas a la colección con referencia C.0004338, bajo la línea de investigación “Investigación de los factores predictivos y preventivos de las complicaciones maternas y fetales derivadas de las enfermedades placentarias y de las cardiopatías congénitas”, cuya responsable es la Dra. Elisa Llurba.

### **4. Confidencialidad de los datos**

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de los sujetos, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participe en el estudio tendrán acceso a la identidad de los mismos. Por el mismo motivo, los datos completos de filiación y el consentimiento por escrito se guardarán en el archivo del investigador del centro.

En lo referente a la confidencialidad de los datos del estudio se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de “Protección de Datos de Carácter

Personal”. De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal, los datos personales que se requieren de los pacientes son los necesarios para cubrir los objetivos de este estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad por los investigadores del estudio. El acceso a dicha información será restringido y se realizará siempre bajo condiciones de confidencialidad. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica, sin que la identidad de los sujetos participantes conste en ningún caso.

De acuerdo con la ley vigente, el sujeto participante en el estudio tiene derecho al acceso de sus datos personales y, si está justificado, tiene derecho a solicitar su rectificación o cancelación.

La información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no podrá ser desvelada ni divulgada. Los datos de los pacientes recogidos en la Base de Datos Electrónica durante el estudio serán documentados de manera anónima y disociada, vinculándose a un código (número de paciente), de manera que únicamente el investigador podrá asociar tales datos a una persona identificada o identificable. La base de datos que genere el estudio no contendrá identificación alguna del paciente, más que un código numérico por el que no será posible desvelar su identidad. La información recogida en el estudio, siempre se tratará como datos agrupados y nunca como datos individuales o personales, manteniendo de esta forma el anonimato y la confidencialidad.

## **5. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

El manejo clínico de los pacientes se adecuará a los estándares de tratamiento del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, sin que la realización de este estudio influya en tal proceso.

## **7. PLANES PARA LA DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS:**

Los resultados obtenidos como consecuencia de esta investigación clínica serán revisados y discutidos por el equipo investigador para su posterior publicación.

Los datos obtenidos podrán ser divulgados en forma de conferencia, comunicación a congreso, o publicación, manteniendo siempre la confidencialidad de los sujetos participantes en el estudio.

## **8. RECURSOS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO Y FINANCIACIÓN:**

Para la determinación de los marcadores angiogénicos y antiangiogénicos se utilizarán fondos propios del servicio de Ginecología y Obstetricia, código 4580-1278 del IR.

Gastos previstos para la realización del estudio:

- 3 kits de PIGF.....	3000€
- 3 kits de s-Flt1.....	3000€
Total:	<b>6000€</b>

## **9. MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO:**

Cualquier modificación del protocolo del estudio adoptará siempre la forma de enmienda o addendum por escrito. Para su formalización, se requerirá la aprobación de todas las personas responsables del estudio. En caso de tratarse de modificaciones relevantes, se solicitará la aprobación expresa del Comité Ético de Investigación Clínica.

## **10. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS:**

### **1. Responsabilidades del personal auxiliar**

El personal auxiliar que colabore en el estudio debe ser informado por el investigador principal de sus responsabilidades hacia el sujeto.

## 2. Condiciones de Archivo de los Datos

Los datos obtenidos deberán transcribirse en la Base de Datos Electrónica (BDE) y estos datos se considerarán la información válida para la evaluación posterior de los resultados.

Los documentos correspondientes a este estudio se archivarán hasta cinco años tras la finalización del estudio. En cualquier caso, siempre se mantendrá una lista de identificación de los participantes.

## 3. Informe final

Tras obtener las conclusiones del estudio, se elaborará un informe final que será presentado al CEIC.

## 11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33(3):130-7.
2. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):763-70.
3. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209(6):544.e1-544.e12.
4. Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):133-7.
5. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal morbidity associated with early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):771-81.

6. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129,290 births. *Lancet* 2001;357:2002–6.
7. 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;335:974.
8. Figueras J, Guzmán J, García-Muñoz F, García P, Díaz C, San Feliciano L, Loureiro B, Fernández C, Del Prado N, Grupo SEN1500. Informe anual SEN1500. 2014
9. von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klaritsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcome of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2):130.e1-6.
10. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12(5):383-97.
11. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, Yogev Y. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol* 2009;114(2 Pt 1):253-60.
12. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short term outcomes if infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin perinatol* 2006;30:28-33.
13. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141-6.
14. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, Forest JC, Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction

- with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-14.
15. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):751-755.
  16. American College of Obstetricians and Gynecologists. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee Opinion No. 638. *Obstet Gynecol* 2015;126:e25–7.
  17. Rolnik DL, O'Gorman N, Roberge S, Bujold E, Hyett J, Uzan S, et al. Early screening and prevention of preterm pre-eclampsia with aspirin: time for clinical implementation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):551-556.
  18. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, Gratacos E. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(3):203.e1-203.e10.
  19. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613-622.
  20. Robinson HP. A critical evaluation of sonar “crown-rump length” measurements. *BJOG* 1975;82:702-10.
  21. Gomez O. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-21 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32(2):128-32.
  22. Programa para la elaboracion de una curva personalizada del peso fetal.  
[www.fetaltest.com](http://www.fetaltest.com)
  23. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Assche AV, Moutquin J-M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy:

- statement from the international society for the study of hypertension in pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20(1):IX-XIV.
24. Tranquilli AL, Brown MA, Zeeman GG, Dekker G, Sibai BM. The definition of severe and early-onset preeclampsia. Statements from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Pregnancy Hypertens* 2013;3(1):44-7.
  25. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, Brown MA. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4(2):97-104.
  26. Nakhai-Pour HR, Berard A. Major malformations after first-trimester exposure to aspirin and NSAIDs. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2008;1(5): 605-616.
  27. 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.
  28. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. Committee opinion No. 638. *Obstet Gynecol* 2015; 126: e25-7.
  29. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on hypertension in pregnancy. *The American College of Obstetricians and Gynecologists; Washington (DC):* 2013; 122: 1122–1131.
  30. Tong S et al. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Feb;216(2):95-97

## **ANEXOS:**

Anexo 1: Hoja de información a los sujetos (se presenta en documento aparte)

Anexo 2: Formulario de consentimiento informado (se presenta en documento aparte)

Anexo 3: Hoja de información para la obtención y utilización de muestras biológicas

Anexo 4: Modelo de formulario para la recogida de datos. En él se incluyen las variables que serán recogidas en la entrevista médica de la visita para la primera ecografía obstétrica.

## **Anexo 4:** Modelo de formulario para la recogida de datos.

## Formulario de recogida de datos de la paciente para el cálculo del riesgo de Pre-eclampsia

\*Campos de imprescindible cumplimiento

### Datos de la Paciente

Nombre y Apellidos de la Paciente\*:

Fecha de Nacimiento\*:

CIC:

Raza Blanca  Negra  Marroquí

Este Asia  Sud Asia  Otras

Peso\*(en kg):

Talla\*(en cm):

Biometría

Fecha de la Última Regla (FUR):

CRL\*: mm

Fecha de Medición del CRL\*:

Número de Fetos\*:

Ecografista:

### Factores de Corrección

	Sí	No	No valorado
Fumadora (número de cigarrillos/día si es posible)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes insulina-dependiente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inducción de la Ovulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Marcadores Dicotómicos Maternos

	Sí	No	No valorado
Nulípara*	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antecedentes de hipertensión crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antecedentes de pre-eclampsia en embarazo anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antecedentes de pre-eclampsia en familiar de 1er grado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enfermedad autoinmune tipo Lupus (LES)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Coagulopatía (SAFL)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Tensión Arterial

Primera medición

Tensión arterial sistólica brazo izquierdo\*: mm Hg

Tensión arterial diastólica brazo izquierdo\*: mm Hg

Tensión arterial sistólica brazo derecho\*: mm Hg

Tensión arterial diastólica brazo derecho\*: mm Hg

Registrado por:

Segunda medición (si es posible)

Tensión arterial sistólica brazo izquierdo\*: mm Hg

Tensión arterial diastólica brazo izquierdo\*: mm Hg

Tensión arterial sistólica brazo derecho\*: mm Hg

Tensión arterial diastólica brazo derecho\*: mm Hg

Fecha de la medición\*:

### Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas

IP de la arteria uterina izquierda\*:

Registrado por:

IP de la arteria uterina derecha\*:

Fecha de la medición\*:

### Bioquímica

Valor cuantitativo de la PAPP-A\*:

Valor cuantitativo del PLGF\*:

Fecha medición\*:

Fecha medición\*: