



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Evolución de embarazos en pacientes con preeclampsia previa:
factores de riesgo

Evolution of pregnancies in patients with previous preeclampsia:
risk factors

Autor: Alba Saiz Gutiérrez

Directores: Gema Fernández Fresnedo
Lara Belmar Vega

Santander Mayo 2024

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN

Trastornos hipertensivos del embarazado: definición y clasificación.....	8
Epidemiología y consecuencias de la preeclampsia.....	10
Fisiopatología y factores de riesgo de la preeclampsia.....	12
Cribado de preeclampsia.....	14
Prevención de la preeclampsia.....	16
Recurrencia de preeclampsia en nuevos embarazos.....	16

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	18
-----------------------------------	-----------

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión.....	19
Población analizada.....	19
Variables registradas.....	22
Análisis estadístico.....	24

RESULTADOS

Descripción de la población en función del desarrollo o no de trastorno hipertensivo durante la gestación actual.....	25
Análisis en función del tipo de trastorno hipertensivo desarrollado durante la gestación actual.....	27
Factores asociados con la recurrencia de preeclampsia.....	29

DISCUSIÓN.....	30
-----------------------	-----------

CONCLUSIONES.....	32
--------------------------	-----------

ANEXO 1: Dictamen favorable del CEIm de Cantabria al estudio.....	33
--	-----------

BIBLIOGRAFÍA.....	34
--------------------------	-----------

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Requisitos para una adecuada técnica de medición de la presión arterial.....	8
Tabla 2. Signos de afectación orgánica definitorios de preeclampsia.....	9
Tabla 3. Criterios de preeclampsia grave.....	10
Tabla 4. Criterios diagnósticos de Síndrome de HELLP.....	10
Tabla 5. Cribado de preeclampsia en el primer trimestre de gestación.....	14
Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión.....	19
Tabla 7. Variables registradas.....	22
Tabla 8. Descripción de la población en función del desarrollo o no de trastorno hipertensivo durante la gestación actual.....	26
Tabla 9. Análisis en función del desarrollo o no de preeclampsia durante la gestación actual.....	28
Tabla 10. Factores asociados con el riesgo de desarrollo de preeclampsia durante la nueva gestación. Análisis uni y multivariante.....	29
Figura 1. Trastornos hipertensivos del embarazo.....	8
Figura 2. Mapa mundial con el tamaño de cada territorio dibujado por su superficie terrestre, población y proporción de mortalidad materna.....	11
Figura 3. Cribado de preeclampsia en primer trimestre de gestación.....	15
Figura 4. Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	21

ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
ACV:	Accidente cardiovascular
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
AF	Antecedentes familiares
AP	Antecedentes personales
ATI	Angiotensina I
ATII:	Angiotensina II
CIR	Retraso crecimiento intrauterino
Cr	Creatinina
CV:	Cardiovascular
dl:	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
DPPNI	Desprendimiento prematuro de membrana normalmente inserta
ERC	Enfermedad renal crónica
ECV	Enfermedad cardiovascular
FA	Fosfatasa alcalina
FG	Filtrado glomerular
FIV	Fecundación in vitro
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
gr:	Gramo
HLA	Complejo mayor de histocompatibilidad

HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
IPAUt:	Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas
Kg	Kilogramos
L:	Litro
LDH	Lactato deshidrogenasa
LES	Lupus eritematosos sistémico
nº	Número
NK:	Células natural Killer
m	Metros
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
OMS	Organización mundial de la salud
OR	Odds ratio
PA:	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAM:	Presión arterial media
PAPP-A	Proteína A plasmática asociada al embarazo
PAS	Presión arterial sistólica
PE	Preeclampsia
PIGF	Factor de crecimiento placentario
RCV	Riesgo cardiovascular
RIC	Rango intercuartílico
RPM	Rotura prematura de membrana

s:	Semana
SAF	Síndrome antifosfolípido
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sFlt-1	Tirosina quinasa 1 similar a Fms soluble
TEV	Trofoblasto extravelloso
TRA	Técnicas de reproducción asistida
Treg	Células T reguladoras
Vs	Versus

RESUMEN

Introducción:

Las mujeres con antecedentes de preeclampsia (PE) tienen un mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo en gestaciones posteriores.

Objetivo:

Evaluar la prevalencia de trastornos hipertensivos del embarazo en pacientes gestantes con antecedentes de PE, así como la prevalencia de la PE recurrente y los factores asociados a la misma.

Material y métodos:

Estudio observacional retrospectivo sobre pacientes con antecedentes de PE valoradas en consulta de Nefrología del H.U. Marqués de Valdecilla entre 01/01/2019 y el 31/05/2022.

Resultados:

Se evaluaron 127 pacientes con antecedentes de PE. De ellas, un total de 87 (68,5%) desarrollaron algún tipo de trastorno hipertensivo a lo largo del nuevo embarazo. La edad, el IMC y el intervalo intergenésico reflejaron diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellas otras cuyo embarazo cursó con normalidad. Un total 48 mujeres (37,8%) presentaron PE recurrente, se diferenciaron del resto por presentar mayor edad y una PE de mayor gravedad en el embarazo previo. El análisis univariante identificó como factores de riesgo de PE recurrente ente, la gravedad de la PE en la gestación anterior (OR (IC95%): 2,61; (1,19-5,72), $p=0,017$), y la edad de la paciente OR (IC95%): 1,11; (1,03-1,21), $p=0,010$). Igualmente se identificó el carácter protector de la profilaxis con AAS (OR (IC95%): 0,20; (0,06-0,69), $p=0,011$).

Conclusión:

Una edad elevada y en especial, el hecho de haber padecido una PE grave en un embarazo previo, son los principales factores de riesgo para la PE recurrente. El tratamiento profiláctico con AAS se configura como un importante factor protector para prevenir la PE recurrente.

Palabras clave: Preeclampsia, embarazo, hipertensión, recurrencia.

ABSTRACT:

Introduction:

Women with history of preeclampsia (PE) have an increased risk of developing hypertensive disorders of pregnancy in subsequent pregnancies.

Objectives:

To evaluate the prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in pregnant women with a history of PE, as well as the prevalence of recurrent PE and the factors associated with it.

Material and methods:

Retrospective observational study on patients with history of PE evaluated in the Nephrology Service of the University Hospital Marqués de Valdecilla between 01/01/2019 and 05/31/2022.

Results:

127 patients with history of PE were evaluated. 87 (68.5%) of them, developed some type of hypertensive disorders throughout the new pregnancy. Age, BMI and interpregnancy interval showed statistically significant differences compared to those women whose pregnancy progressed normally. A total of 48 women presented recurrent PE, which were characterized by older age and greater severity of the previous episode of PE. The severity of PE in previous pregnancy (OR (95%CI): 2.61; (1.19-5.72), $p=0.017$), and the age of the patient (OR (95%CI): 1.11; (1.03-1.21), $p=0.010$) were identified as risk factors for recurrent PE in the univariate analysis. Likewise, the prophylaxis with ASA was identified (OR (95%CI): 0.20; (0.06-0.69), $p=0.011$) as a protective factor.

Conclusions:

The severity of PE in the previous pregnancy and maternal age are the main risk factors for recurrent PE. Prophylactic treatment with ASA is an important protective factor to prevent recurrent PE.

Key words: preeclampsia, pregnancy, hypertension, recurrence.

INTRODUCCIÓN

Trastornos hipertensivos del embarazo: Definición y clasificación.

La hipertensión arterial (HTA) en el embarazo se define como presión arterial sistólica (PAS) $\geq$ de 140 mmHg y/o presión arterial diastólica (PAD) $\geq$ de 90 mmHg en dos o más ocasiones consecutivas y separadas por un período de al menos 4 horas¹, utilizando una adecuada técnica de medición que siga las siguientes recomendaciones (Tabla 1):

Tabla 1. Recomendaciones para una adecuada técnica de medición de la presión arterial.

1. Uso de aparatos automáticos validados
2. Mujer sentada con brazo apoyado a la altura del corazón
3. Espalda apoyada y pies, piernas no cruzadas
4. Adecuado tamaño de manguito para el brazo de la gestante
5. Reposo durante al menos 5 minutos
6. No hablar durante la medición
7. Realizar 3 tomas de PA en cada brazo de forma simultánea
8. Desechar la primera toma de cada brazo y realizar la media de las dos siguientes

PA: presión arterial.

En función del momento de aparición, la presencia o ausencia de signos de afectación orgánica y la concordancia entre cifras ambulatorias y en consulta los trastornos hipertensivos del embarazo pueden clasificarse en las categorías que se detallan en la Figura 1.

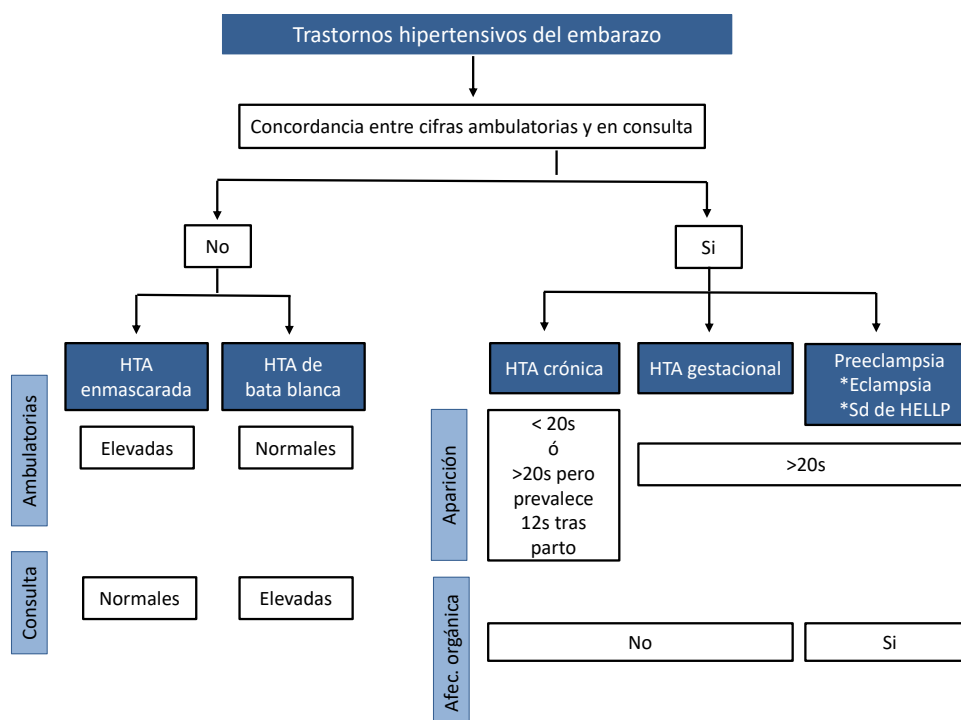


Figura 1. Trastornos hipertensivos del embarazo.

Afec: afectación, HTA: Hipertensión arterial, s: semana, Sd: síndrome. *Subtipos de preeclampsia grave

El diagnóstico de PE se establece ante HTA desarrollada de novo tras la semana 20 de gestación o en las dos semanas posteriores al parto acompañada de al menos uno de los siguientes signos de afectación orgánica²:

Tabla 2. Signos de afectación orgánica definitorios de preeclampsia.

Signos analíticos	Proteinuria	✓ ≥ 300 mg en orina de 24 horas ✓ Ratio proteína/Cr $\geq 0,3$ mg/g en micción aislada ✓ Lectura en tira reactiva de 2+
	Trombopenia	✓ Recuento de plaquetas $< 100.000/\text{mL}$
	Insuficiencia renal	✓ Cr sérica $> 1,1$ mg/dL ✓ Incremento de Cr sérica ≥ 2 en ausencia de enfermedad renal
	Deterioro de función hepática	✓ Incremento de transaminasas ≥ 2 la concentración normal
Signos clínicos	Edema pulmonar	
	Trastornos visuales o cerebrales	
	Dolor en hipocondrio derecho o epigastalgia	

Cr: creatinina, dl: decilitro, g: gramo, mg: miligramo, ml: mililitro.

La clasificación de los cuadros de PE puede establecerse atendiendo a dos criterios ^{1,3,4}:

- En función del momento de aparición se distinguen cuadros de:
 - PE precoz:
 - ✓ Desarrollados antes de la semana 34 de gestación
 - ✓ 10% de los casos de PE
 - ✓ Cuadros de más severidad y mayor incidencia de complicaciones
 - PE tardía:
 - ✓ Debut tras la semana 34 de gestación
 - ✓ 90% de los casos de PE
 - ✓ Generalmente menor gravedad y menor incidencia de complicaciones
- Atendiendo a la gravedad se distinguen casos de:
 - PE grave: Aquella en la que tiene lugar al menos una de las manifestaciones indicadas a continuación (Tabla 3):

Tabla 3. Criterios de preeclampsia grave

PAS $\geq$ 160 mmHg y/o PAD $\geq$ 110 mmHg en 2 ocasiones con al menos 4 horas
Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100.000 \times 10^9/L$)
Deterioro de la función hepática (duplicación de enzimas hepáticas)
Dolor severo persistente en hipocondrio derecho o epigastalgia
Insuficiencia renal progresiva (Cr $> 1,1$ mg/dl, o duplicación de la concentración de Cr sérica)
Edema pulmonar
Cefalea o síntomas visuales

Cr: creatinina, dl: decilitro, L: litro, mg: miligramo, mmHg: milímetros de mercurio, PAD: presión arterial diastólica, PAS: presión arterial sistólica. Adaptado de: ACOG PRACTICE BULLETIN 222

Existen dos variantes de PE grave que requieren una mención especial por su elevada morbimortalidad, estas variantes son: la Eclampsia definida por la aparición de convulsiones no atribuidas a otras causas, y el Síndrome de HELLP caracterizado por la aparición de los tres siguientes criterios que se detallan en la tabla 4 ^{1, 2}:

Tabla 4. Criterios definitorios de Síndrome de HELLP

1. Hemólisis	Esquistocitosis LDH > 600 mg/dl Aumento de bilirrubina Consumo de haptoglobinas
2. Elevación de transaminasas	
3. Trombopenia	Recuento plaquetario $< 100.000 \times 10^9/L$

dl: decilitro, L: litro, LDH lactato deshidrogenasa, mg: miligramo.

Epidemiología de la preeclampsia

Aunque la mayoría de las muertes maternas y perinatales son potencialmente evitables, éste continúa siendo un importante problema de salud especialmente en países con bajos ingresos económicos debido a la falta de accesibilidad a servicios adecuados de atención obstétrica y neonatal. En África y Asia la mortalidad materna en la actualidad continúa siendo entre 100 y 200 veces mayor que en Europa y América del Norte^{5,6}

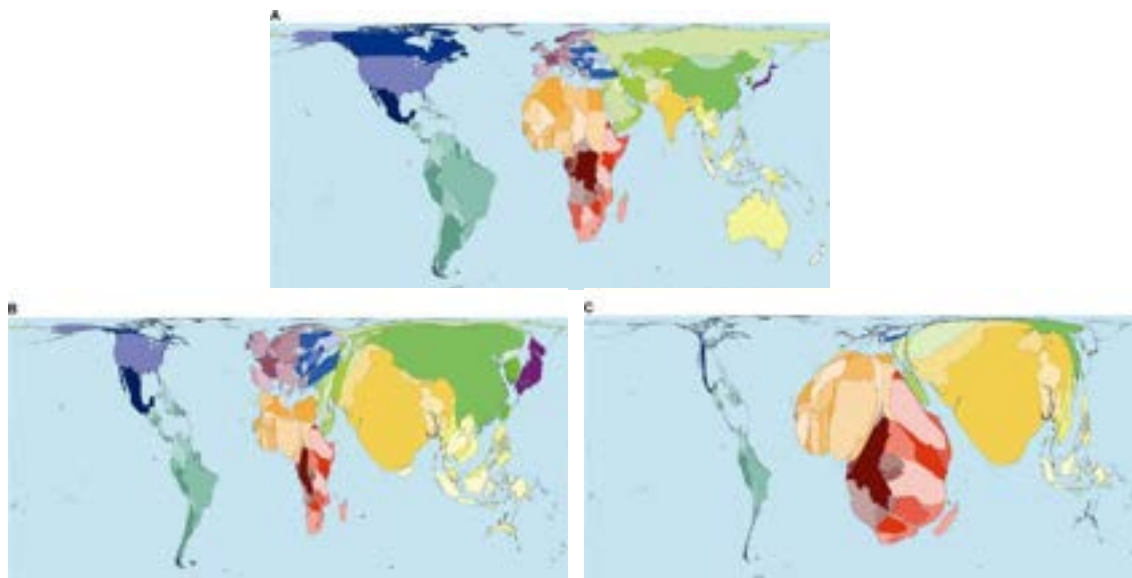


Figura 2. Mapa mundial con el tamaño de cada territorio dibujado por su superficie terrestre, población y proporción de mortalidad materna. (A: Tamaño de cada territorio trazado según su extensión territorial, B: Tamaño de cada territorio trazado según su tamaño de población, C: Tamaño de cada territorio trazado según su proporción de mortalidad materna). Adaptado de Lelia Duley. *Semin Perinatol* 33:130-137 © 2009

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican el 10% de las gestaciones a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente se producen 76.000 muertes maternas a consecuencia del desarrollo de PE lo que viene a representar el 16% de la mortalidad materna a nivel mundial⁷.

En los países desarrollados la PE representa la segunda causa más frecuente de mortalidad materna, producida generalmente por falta de previsión de acontecimientos desfavorables ante la ausencia herramientas totalmente efectivas tanto de cribado como diagnósticas para esta entidad en el momento actual.

Esta patología se asocia igualmente a un incremento de morbimortalidad fetal^{1,2} como consecuencia de su asociación con el desarrollo de crecimiento intrauterino restringido (CIR), la necesidad en ocasiones de finalización de la gestación pretérmino con el consiguiente aumento de las complicaciones a medio plazo relacionadas con el desarrollo neurológico a consecuencia de la prematuridad, y llegados a la edad adulta mayor riesgo de desarrollo de patologías de origen cardiovascular^{8,9,10,11}.

Para la mujer, las consecuencias de la enfermedad tampoco ponen fin tras la finalización de la gestación, a largo plazo, las mujeres que han padecido esta patología presentan mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

Fisiopatología y factores de riesgo de la preeclampsia

En el momento actual la etiología de la PE no se conoce con exactitud, sin embargo, a lo largo de los últimos años diversos avances científicos han conseguido incrementar el conocimiento sobre su fisiopatología en la que parecen intervenir factores placentarios, maternos y fetales^{12,13}.

La principal teoría en la actualidad apunta al desarrollo de una vascularización placentaria anómala en las primeras etapas del embarazo que ocasiona un estado de hipoperfusión relativa que favorece la liberación de factores antiangiogénicos a la circulación materna como tirosina quinasa 1 soluble similar al fms (sFlt-1) y la reducción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PlGF) alterando así la función endotelial sistémica ocasionando el desarrollo de HTA así como el resto de signos/síntomas característicos de la PE y sus diferentes complicaciones^{14,15}.

Durante el curso normal de la gestación, las células citotrofoblásticas migran para invadir el endotelio y la túnica media de las arterias espirales uterinas, convirtiéndose así en vasos de alta capacitancia y baja resistencia lo que facilita el flujo sanguíneo placentario. En mujeres preeclámpicas se produce una secuencia anormal de estos acontecimientos caracterizada por una adecuada infiltración de la porción decidual, pero una deficiente penetración en el segmento miometrial lo que se traduce en hipoperfusión placentaria e hipoxia trofoblástica relativa^{16,17,18,19}.

Aunque se desconoce el claro desencadenante de este desarrollo placentario anómalo, los siguientes factores han sido identificados como posibles contribuyentes:

- **Factores inmunológicos:**

Durante la gestación, las células Natural Killer (NK) se infiltran en la decidua materna en estrecho contacto con las células del trofoblasto extraveloso (TEV) las cuales expresan antígenos HLA de clase I poco frecuentes capaces de ser reconocidos por una variedad de receptores expresados en las células NK, habiéndose postulado esta interacción celular como un posible regulador de la implantación placentaria²⁰.

Otros posibles reguladores de la tolerancia inmunitaria materno-fetal conocidos en la actualidad son las células T reguladoras (Treg) capaces de contrarrestar la respuesta inmunitaria inflamatoria, y las células dendríticas con capacidad de iniciar respuesta inmunológica por células T²¹.

Se postula que el conflicto entre genes maternos y paternos induce una mayor actividad de células NK, una disminución de células Treg y un incremento en el número de células dendríticas ocasionando una alteración en la presentación de los antígenos maternos y fetales a nivel decidual lo que provocaría una implantación anormal o una respuesta inmunológica materna alterada a los antígenos fetales^{22,23}.

- **Inflamación**

Los datos de inflamación se encuentran incrementados en mujeres con PE con respecto a aquellas gestantes con embarazos con curso normal^{24,25}. Se ha postulado que el

incremento de necrosis y apoptosis celulares secundarios a la hipoxia placentaria originada en esta entidad podría provocar liberación de ADN libre de células trofoblásticas a la circulación materna lo cual actuaría como un estimulante de la respuesta inflamatoria sistémica^{26,27}.

- **Factores genéticos**

Pese a que la inmensa mayoría de los casos de PE ocurren de forma esporádica, se sospecha la existencia de factores genéticos que pueden desempeñar un importante papel etiológico en aproximadamente un tercio de los casos de PE²⁸ tal y como sugiere el incremento de riesgo de esta entidad de 2 a 5 veces²⁹ en mujeres primíparas con antecedentes familiares de PE con respecto a aquellas mujeres sin tales antecedentes familiares.

- **Activación del sistema del complemento**

Diversos estudios^{30,31,32,33,34} han objetivado un incremento de los marcadores de activación de la vía alternativa del complemento en mujeres con PE y un incremento del riesgo de esta entidad en caso de mutación en genes codificantes de proteínas reguladoras del complemento en mujeres sin antecedentes de enfermedad autoinmune previa.

- **Sensibilidad aumentada a angiotensina II (AT-II)**

Se han objetivado niveles elevados de anticuerpos (Ac) agonistas contra el receptor de Angiotensina I (AT-I) de angiotensina y una mayor sensibilidad a la AT-II en mujeres con PE lo que podría contribuir al desarrollo de HTA^{35,36,37,38}.

- **Factores ambientales y maternos:**

- ✓ Comorbilidades previas: La presencia previa a la gestación de comorbilidades asociadas con enfermedades cardiovasculares tales como HTA, elevado índice de masa corporal (IMC), diabetes mellitus (DM), enfermedad renal crónica (ERC) o enfermedades autoinmunes han sido asociadas con mayores tasas de desarrollo de PE. Es posible que el daño endotelial preexistente pueda justificar esta asociación^{39,40}.
- ✓ Técnicas de reproducción asistida (TRA): se han objetivado tasas más elevadas de PE en embarazos por fecundación in vitro (FIV) con respecto a embarazos concebidos sin TRA^{41,42}. Esta asociación se ha visto incrementada aún más en los casos de FIV en los que adicionalmente se recurre ovodonación^{43,44}.
- ✓ Ingesta baja de calcio: Diversos estudios epidemiológicos han relacionado la ingesta baja de calcio con el desarrollo de PE, aunque el mecanismo de esta asociación no es bien conocido en el momento actual⁴⁵.

- ✓ Otros factores identificados de riesgo de desarrollo de PE son: Nuliparidad, trastorno hipertensivo en gestación previa, embarazo múltiple, periodo intergenésico > 10 años, edad materna > 40 años.

Cribado de preeclampsia

La identificación de pacientes con riesgo de desarrollo de PE y su detección precoz podrían ser de gran utilidad, permitiendo establecer una vigilancia clínica estrecha a lo largo de la gestación y en el postparto reciente con el fin de instaurar medidas preventivas desde el inicio del embarazo y tratamiento precoz con el objetivo de disminuir la prevalencia de esta enfermedad y sus potenciales complicaciones³⁹.

Con los avances científicos disponibles relativos a la fisiopatología de esta entidad, se ha propuesto la utilización de métodos de cribado de riesgo en el primer trimestre de gestación de algoritmos basados en datos clínicos maternos, parámetros biofísicos y parámetros bioquímicos (Tabla 5)⁴⁶:

Tabla 5. Cribado de preeclampsia en primer trimestre de gestación.

Factores clínicos maternos	Riesgo elevado	✓ Trastorno hipertensivo en gestación previa ✓ HTA crónica ✓ DM ✓ Patología renal ✓ LES ✓ SAF
	Riesgo moderado	✓ Historia familiar de PE ✓ Edad materna $\geq$ 40 años ✓ IMC al inicio de la gestación > 35 ✓ Nuliparidad ✓ Gestación múltiple ✓ Periodo intergenésico >10 años
Factores biofísicos		✓ PA ✓ IPAUt
Factores bioquímicos		✓ PAPP-A ✓ PIGF

DM: diabetes mellitus, IMC: índice de masa corporal, IPAUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, LES: lupus eritematoso sistémico, PA: presión arterial, PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo, PE: preeclampsia, PIGF: factor de crecimiento placentario, SAF: síndrome antifosfolípido.

El modelo básico de cribado estaría compuesto por factores clínicos maternos identificados mediante anamnesis dirigida y toma de PA. Un modelo más complejo introduciría una determinación de PIGF o estudio doppler de arterias uterinas en un segundo tiempo en pacientes seleccionadas de riesgo con los métodos de primer escalón. Por último, el modelo más completo sería aquel modelo multivariante que incluyese PAPP-A o añadiendo PIGF sin necesidad de realizar PAPP-A incrementado así la tasa de detección⁴⁷ (Figura 2).

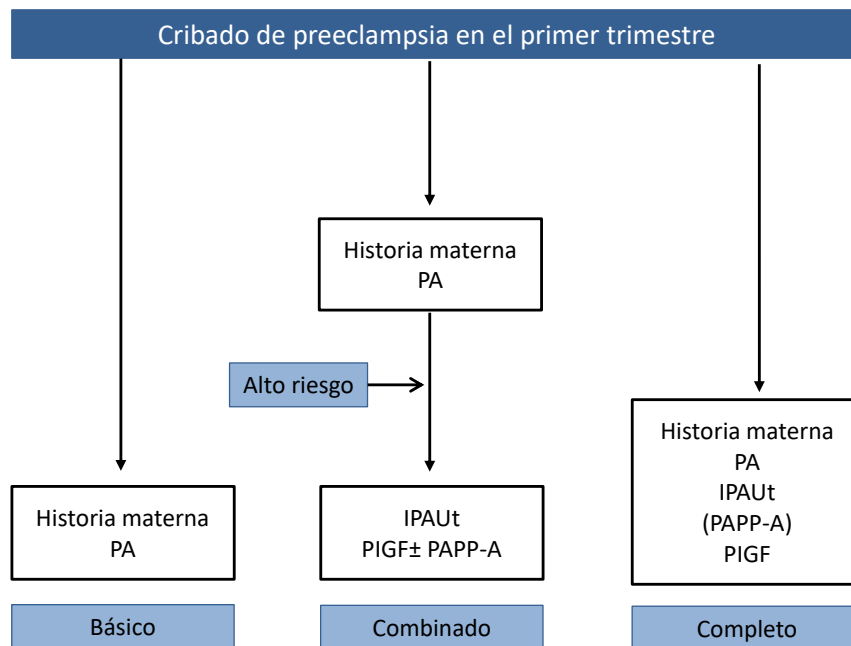


Figura 3. Cribado de preeclampsia en el primer trimestre de gestación

IPAUt: índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, PA: presión arterial, PAPP-A: proteína A plasmática asociada al embarazo, PIGF: factor de crecimiento placentario. Adaptado de Prog Obstet Ginecol 2020;63:244-272⁴⁷

El modelo de cribado utilizado en cada centro depende generalmente de los medios disponibles y sus circunstancias organizativas, variando la tasa de detección y de falsos positivos en función del modelo seleccionado.

Prevención de la preeclampsia

El tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) representa la principal estrategia preventiva disponible en la actualidad frente a la PE. Aunque se desconoce con exactitud el mecanismo de su efecto beneficioso, éste podría encontrarse en relación con la disminución de síntesis de tromboxano plaquetario y la modulación del proceso de inflamación⁴⁸.

Su inicio se encuentra indicado en pacientes con alto riesgo de esta entidad conforme a los resultados obtenidos en el cribado de PE realizado en el primer trimestre de gestación, en las cuales diversos estudios han demostrado que puede llegar a suponer una reducción del riesgo del 10 al 20% tanto de su desarrollo como del desarrollo eventos adversos relacionados con el embarazo^{49,50}.

Aunque con resultados poco consistentes, existe evidencia de posibles efectos adversos relacionados con su inicio antes de la semana 12 de gestación, por lo que se recomienda comenzar la profilaxis en semana ≥ 12 y no más allá de la semana 16 por posible reducción de su potencial efecto beneficioso pasado este periodo^{51,52,53} sin embargo hasta la actualidad ningún ensayo ha comparado de forma directa el inicio temprano vs tardío con AAS para la prevención de PE^{54,55}. Su inicio en pacientes con PE ya establecida no se encuentra indicado, ya que no previene su progresión a cuadros de alta gravedad y por el contrario se encuentra asociado al incremento de complicaciones principalmente de origen hemorrágico^{56,57}.

Existe controversia en cuanto a la dosis óptima de tratamiento ya que hasta la actualidad ningún ensayo ha evaluado la eficacia de dosis >150 mg/24h ni existen metaanálisis que comparen dosis <100 mg/24h vs >100 mg/24h, igualmente tampoco existe un consenso sobre el momento óptimo de su suspensión, aunque la recomendación más apoyada es su suspensión en la semana 36⁴⁶.

El tratamiento profiláctico con bajas dosis de AAS presenta un adecuado perfil de seguridad materno/infantil, sin haberse constatado clara evidencia del riesgo de complicaciones a corto o largo plazo^{53,58,59}.

Otras posibles medidas preventivas se encuentran en fase de estudio⁴⁹.

Recurrencia de preeclampsia en nuevos embarazos

Las mujeres con antecedentes personales de PE tienen un mayor riesgo de desarrollar PE en embarazos posteriores. Las tasas ordinarias informadas de PE recurrente varían entre el 13 y el 18 %^{60, 61}. Cuando la PE previa es grave, se ha informado que la tasa de recurrencia llega al 47%⁶² y si la PE grave se produce en el segundo trimestre de gestación, da lugar a una tasa de recurrencia de hasta el 65% en embarazos posteriores⁶³. El riesgo de recurrencia de la PE depende de la presencia o ausencia de uno o más factores, tales como HTA crónica, intervalo entre embarazos más largo, origen étnico, antecedentes familiares de PE y/o ECV, que su pareja haya tenido un embarazo

preeclámptico en una relación previa, resultados adversos en un embarazo anterior (CIR, DPNNI, muerte fetal), el IMC materno antes del embarazo y la edad gestacional en el momento del parto en el primer embarazo complicado con PE^{64,65,66,67,68,69,70}.

Diversos estudios han constatado cierta asociación entre la gravedad de la PE y el resultado de una nueva PE. Se ha señalado que la PE recurrente es probable que resulte más grave que la PE anterior⁷¹. Para las mujeres con antecedentes de eclampsia en un embarazo anterior, la tasa de recurrencia de la eclampsia es del 1 al 2 %, con una tasa de recurrencia de la PE del 22 al 35%⁷². Las mujeres con antecedentes de síndrome de HELLP tienen un mayor riesgo de sufrir todas las formas de PE en embarazos posteriores, con tasas de síndrome HELLP recurrente del 2 al 19%⁷³. Al mismo tiempo, se ha informado que las mujeres con antecedentes de PE tienen un mayor riesgo de hipertensión gestacional en embarazos posteriores^{74,75}. De otro lado se ha informado de una mayor tasa de pérdida perinatal en mujeres con PE recurrente en comparación con nulíparas que desarrollaron PE, así como mayores tasas de parto prematuro en <35 y <37 semanas entre mujeres con PE recurrente⁷⁶.

Existe cierta controversia en lo que se refiere a si el intervalo entre embarazos se asocia con el riesgo de PE recurrente en el siguiente embarazo⁷⁷. Se ha informado que un intervalo entre embarazos superior a cinco años se ha asociado con un mayor riesgo de recurrencia⁷⁸ y también se ha observado que un intervalo entre embarazos corto, de menos de 18 a 24 meses, se asocia con una mayor tasa de recurrencia de PE, además de otros resultados adversos maternos y fetales⁷⁹. Algunos estudios han sugerido que un intervalo entre embarazos de dos a cinco años puede ser ideal para minimizar el riesgo de PE recurrente⁸⁰.

Aunque una historia de PE previa no predice la recurrencia de PE en embarazos posteriores, la PE previa es uno de los factores de riesgo para el desarrollo de PE recurrente. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y otras directrices han recomendado una intervención clínica que incluya AAS en dosis bajas para su uso en mujeres embarazadas con PE previa con el fin de reducir la incidencia de PE recurrente^{81, 82}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La PE es una enfermedad multisistémica caracterizada por disfunción endotelial y sus consecuencias no finalizan con la finalización del embarazo. El desarrollo en un embarazo previo de un episodio de PE es un factor de riesgo presumiblemente para el desarrollo de trastornos hipertensivos en posteriores embarazos pero es probable que existan otros factores que modifiquen este riesgo e incluso las propias características de la PE previa.

Objetivos

- ✓ Determinar si el haber padecido una PE previa en un embarazo aumenta el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo en embarazos posteriores
- ✓ Analizar la prevalencia de PE recurrente en pacientes con antecedentes de PE en el embarazo previo
- ✓ Determinar si el tipo de PE previa y su gravedad incrementa el riesgo de PE en el siguiente embarazo.
- ✓ Determinar los factores de que incrementa el riesgo de PE en el siguiente embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de inclusión y exclusión

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión (Tabla 6):

Tabla 6. Criterios de inclusión y exclusión.

INCLUSIÓN	Edad >18 años
	PE en gestación previa
EXCLUSIÓN	Primípara
	No trastornos hipertensivos previos
	Trastorno hipertensivo en gestación previa diferente a PE
	Pérdida de seguimiento por aborto precoz o finalización de gestación en otro centro

PE: Preeclampsia

Población analizada

Se realizó un análisis retrospectivo sobre pacientes valoradas en consulta de Nefrología-Prenatal por el Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre 01/01/2019 y el 31/05/2022.

El presente proyecto de investigación ha sido sometido a la aprobación por parte de Comité de ética de Investigación Clínica de Cantabria (CEIm) (número de referencia: 2023.394, como queda expuesto en Anexo 1) tras haber remitido toda la información relativa al proyecto, así como leído y comprendido el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos

(RGPD), el resto de normativa de desarrollo, y las previsiones al respecto contempladas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. No se consideró necesario el consentimiento por escrito de los pacientes debido al carácter observacional retrospectivo del estudio.

En relación con lo anterior, todos los datos obtenidos durante este estudio se almacenaron, analizaron y presentaron de forma agregada y, por tanto, anonimizada. Únicamente los investigadores implicados en el trabajo, durante el tiempo de desarrollo del proyecto, hemos tenido acceso a la información clínica en formato individualizado. El acceso a las historias clínicas se ha realizado con claves de los dos directores del TFG y supervisados en todo momento por ellos. Somos, por tanto, nosotros mismos los responsables directos de preservar la confidencialidad de dicha información en todo momento.

Se evaluaron los datos de 381 pacientes, de las cuales 240 fueron excluidas por ser primigestas o no presentar antecedentes de PE en gestaciones previas.

De las 141 pacientes incluidas en el estudio, 14 sufrieron pérdida de seguimiento. Finalmente fueron analizadas 127 cuyo curso evolutivo en lo que respecta al desarrollo de trastornos hipertensivos durante la gestación actual puede observarse en la Figura 4.

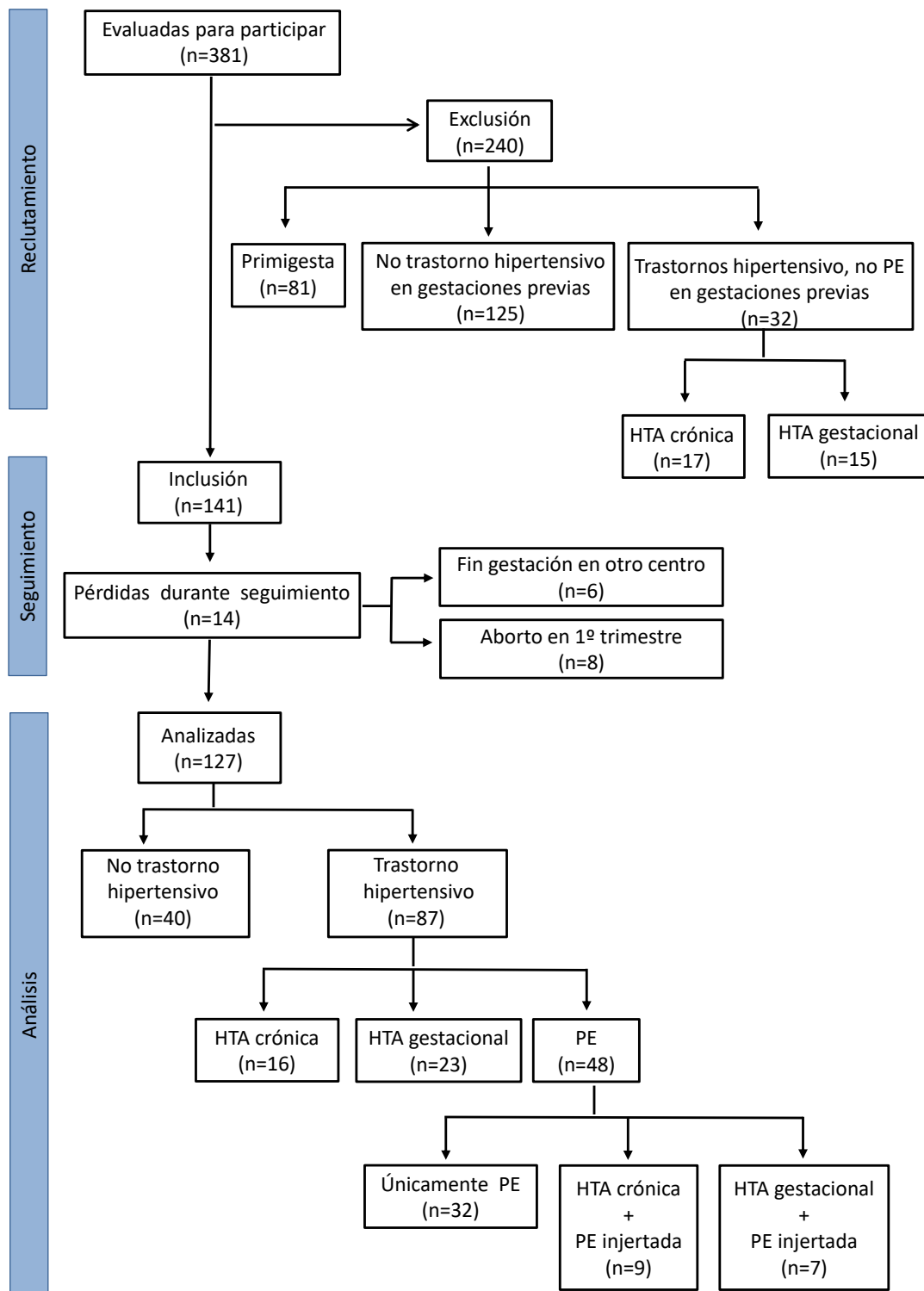


Figura 4. Diagrama de flujo de selección de pacientes

HTA: hipertensión arterial, PE: preeclampsia

Los datos demográficos, antecedentes personales, familiares, obstétricos, datos de la gestación actual y analíticos fueron recogidos de la historia clínica de la paciente.

El diagnóstico y clasificación de la PE se estableció con arreglo a los criterios de del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG)

Variables registradas

Las variables registradas pueden consultarse en la Tabla 7:

Tabla 7. Variables registradas.

Datos generales	• Edad al inicio de la gestación actual • IMC al inicio de la gestación actual • Raza
Ant personales	• HTA • DM • ERC • Enfermedad autoinmune • Trombofilia
Ant. obstétricos	• Nº de gestaciones previas • Abortos involuntarios previos • Años desde la última gestación
AF	• PE • HTA
Episodio de PE previo	• Antiagregación profiláctica • Momento aparición PE (temprana/tardía) • Gravedad PE (leve/grave) • Eclampsia • HELLP • CIR • Aborto • Semana de aborto • Proteinuria máxima

Datos de la gestación actual	Curso de la gestación	• Técnicas de reproducción asistida • Embarazo múltiple • Antiagregación profiláctica • Desarrollo de trastorno hipertensivo • Tipo de trastorno hipertensivo desarrollado • Alteraciones analíticas durante el 3º trimestre de gestación ✓ Trombopenia ✓ Deterioro de función renal ✓ Alteración de pruebas de función hepática ✓ Proteinuria • Signos y síntomas de PE: ✓ Cefalea ✓ Epigastralgia ✓ Fotopsias ✓ Acúfenos ✓ Edemas • Semana de parto • Tipo de parto
	Complicaciones maternas	• Desarrollo de PE • Semana diagnóstico de PE • Momento aparición PE (temprana/tardía) • Gravedad PE (leve/grave) • Eclampsia • HELLP • Hemorragia • DPPNI • RPM • Diabetes gestacional • Edema pulmonar • CIR
	Datos analíticos	• Función renal (Cr, FG) • Función hepática (bilirrubina, GPT, GOT, GGT, FA) • PQ • Proteinuria (mg)

AF: antecedentes familiares, Ant: antecedentes, CIR: retraso del crecimiento intrauterino, Cr: creatinina, DM: diabetes mellitus, DPPNI: desprendimiento prematuro de membrana normalmente inserta, ERC: enfermedad renal crónica, FA: fosfatasa alcalina, FG: Filtrado glomerular, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, GGT: gamma-glutamyl transferasa, GOT: aspartato aminotransferasa, GPT: alanina aminotransferasa, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, mg: miligramos, PE: preeclampsia, PQ: plaquetas, RPM: rotura prematura de membrana.

Análisis estadístico

La normalidad de cada variable se comprobó mediante el método de Kolmogorov-Smirnov o en su caso mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables continuas se describen como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según la distribución se ajustase o no a la normalidad, y las variables categóricas como número y porcentaje. La comparación de proporciones se llevó a cabo mediante la prueba de chi cuadrado o en su caso mediante el test exacto de Fisher. Según se cumpliesen o no los supuestos paramétricos, la comparación de medias entre dos grupos se llevó a cabo mediante la prueba t de Student o en su caso la prueba de Mann-Whitney, y para la comparación de tres o más grupos se utilizó el ANOVA de un factor con la corrección de Bonferroni o, en su caso, la prueba de Kruskal-Wallis. Para determinar la asociación con la aparición de PE recurrente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística univariante evaluando las distintas variables analizadas, y con aquellas que mostraron asociación significativa, se construyó un modelo de regresión logística multivariante. En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error $\alpha < 0,05$. Los análisis se hicieron con el programa SPSS versión 20 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.).

RESULTADOS

Descripción de la población en función del desarrollo o no de trastorno hipertensivo durante la gestación actual

Se evaluó la historia clínica de 127 pacientes con antecedentes de PE en gestaciones anteriores. De ellas, un total de 87 mujeres (68,5%) desarrollaron algún tipo de trastorno hipertensivo a lo largo del embarazo (16 mujeres (12,6%) presentaron HTA crónica, 23 (18,1%) HTA gestacional y 48 (37,8%) PE recurrente), y en las otras 40 mujeres el embarazo cursó con normalidad. Las principales diferencias entre ambos grupos son que las primeras tenían una edad casi 4 años superior ($36,1 \pm 4,6$ vs $32,3 \pm 4,4$ años, $p < 0,001$) y un IMC cinco puntos superior ($30,8 \pm 6,4$ vs $25,8 \pm 4,6$ Kg/m², $p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas en el resto de factores antropométricos, de RCV y antecedentes personales y familiares de riesgo de desarrollo de PE analizados.

En relación a los antecedentes obstétricos del embarazo previo afectado por PE, no se observaron entre ambos grupos diferencias estadísticamente significativas en la forma de finalización del embarazo, el momento de presentación y gravedad de la PE, ni en los resultados perinatales del recién nacido. Tampoco se observó diferencia en el porcentaje de mujeres cuyos factores de riesgo y comorbilidades aconsejaron el uso de AAS como profilaxis en el embarazo previo.

En lo referente a la gestación actual, no se observaron diferencias en el uso de TRA, edad gestacional en el momento del parto, su forma de finalización, ni complicaciones perinatales. Tampoco se observó diferencia significativa en el porcentaje de mujeres tratadas con AAS profiláctico. La única diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos fue que las mujeres que presentaron algún tipo de trastorno hipertensivo en su gestación tenían un intervalo temporal más largo desde su última gestación ($4,0 \pm 2,8$ vs $2,3 \pm 0,9$ años, $p < 0,001$) (Tabla 8).

Tabla 8. Descripción de la población en función del desarrollo o no de trastorno hipertensivo durante la gestación actual.

	Total (n=127)	Tno hipertensivo gestación actual		
		No (n=40)	Si (n=87)	P
Factores antropométricos, FRCV, Antecedentes personales y familiares				
Edad (años) Md ± DE	34,9 ± 4,9	32,3 ± 4,4	36,1 ± 4,6	<0,001
IMC (Kg/m²) Md ± DE	29,2 ± 6,3	25,8 ± 4,6	30,8 ± 6,4	<0,001
HTA n (%)	25 (19,7%)	---	25 (28,7%)	---
DM n (%)	1 (0,8%)	---	1 (1,1%)	---
ERC n (%)	1 (0,8%)	---	1 (1,1%)	---
Enf. autoinmune n (%)	8 (6,3%)	4 (10,0%)	4 (4,6%)	0,259
Trombofilia n (%)	3 (2,4%)	2 (5,0%)	1 (1,1%)	0,233
AF de PE n (%)	12 (9,4%)	4 (10,0%)	8 (9,2%)	1,000
AF de HTA n (%)	60 (47,2%)	19 (47,5%)	54 (62,1%)	0,123
Antecedentes obstétricos				
Abortos involuntarios	46 (36,2%)	15 (37,5%)	31 (35,6%)	0,845
Datos gestación previa con PE				
AAS profiláctico n (%)	9 (7,1%)	2 (5,0%)	7 (8,0%)	0,718
Tipo PE n (%)				0,608
Precoz	21 (16,5%)	8 (20,0%)	13 (14,9%)	
Tardía	106 (93,5%)	32 (80,0%)	74,0 (85,1%)	
Gravedad PE n (%)				0,535
Leve	90 (70,9%)	30 (75,0%)	60 (69,0%)	
Grave	37 (29,1%)	10 (25,0%)	27 (31,0%)	
CIR n (%)	17 (13,4%)	7 (17,5%)	10 (11,5%)	0,404
Muerte Fetal n (%)	3 (2,4%)	2 (5,0%)	1 (1,1%)	0,233
Datos de la gestación actual				
Años desde la última gestación	3,5 ± 2,5	2,3 ± 0,9	4,0 ± 2,8	<0,001
TRA n (%)	5 (3,9%)	1 (2,5%)	4 (4,6%)	1,000
Embarazo múltiple n (%)	1 (0,8%)	1 (2,5%)	---	---
AAS profiláctico n (%)	113 (89,0%)	37 (92,5%)	76 (87,4%)	0,724
Semana parto Md ± DE	37,9 ± 3,8	38,4 ± 2,0	37,7 ± 4,4	0,385
Complicaciones				
RPM	17 (13,4%)	7 (17,5%)	10 (11,5%)	0,404
Hemorragia	9 (7,1%)	4 (10,0%)	5 (5,7%)	0,461
DPNNI	1 (0,8%)	1 (2,5%)	---	---
CIR	4 (3,1%)	1 (2,5%)	3 (3,4%)	1,000
PE	48 (37,85)	---	48 (55,2%)	---
Eclampsia	1 (0,8%)	---	1 (1,1%)	---
Síndrome de Hellp	5 (3,9%)	---	5 (5,7%)	---

AAS: ácido acetilsalicílico, AF: antecedentes familiares, CIR: retraso del crecimiento intrauterino, DE: desviación estándar, DM: diabetes mellitus, Enf: enfermedad, ERC: Enfermedad renal crónica, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramos, m: metros, Md: media, mg: miligramos, n: número, PE: preeclampsia, TRA: técnicas de reproducción asistida

Análisis en función del desarrollo o no de preeclampsia durante la gestación actual

Un total 48 mujeres (37,8%) presentaron PE recurrente. Las pacientes que desarrollaron PE recurrente presentaban una edad media dos años superior a la de aquellas que no desarrollaron PE. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en el resto de factores de RCV, ni antecedentes personales o familiares analizados.

No se observaron diferencias significativas en los antecedentes obstétricos de las mujeres evaluadas de ambos grupos, salvo en lo referente a la gravedad de la PE previa.

Respecto a los parámetros de la gestación actual, tan sólo se observó diferencia significativa en el porcentaje de mujeres tratadas con AAS como profilaxis (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis en función del desarrollo o no de preeclampsia durante la gestación actual.

	Tno hipertensivo gestación actual		
	No PE (n=79)	PE (n=48)	p
Factores antropométricos, FRCV, antecedentes personales y familiares			
Edad (años) Md ± DE	34,1 ± 4,8	36,4 ± 4,7	0,008
IMC (Kg/m ²) Md ± DE	28,7 ± 0,7	30,1 ± 6,5	0,204
HTA n (%)	17 (21,5%)	9 (18,8%)	0,822
DM n (%)	---	1 (2,1%)	---
ERC n (%)	---	1 (2,1%)	---
Enf. autoinmune n (%)	6 (7,6%)	2 (4,2%)	0,709
Trombofilia n (%)	3 (3,8)	---	---
AF de PE n (%)	5 (6,3%)	7 (14,6%)	0,209
AF de HTA n (%)	40 (50,6%)	20 (41,7%)	0,363
Antecedentes obstétricos			
Abortos involuntarios	27 (34,2%)	19 (39,6)	0,572
Datos gestación previa con PE			
AAS profiláctico n (%)	4 (5,1%)	5 (10,4%)	0,297
Tipo PE n (%)			0,461
Precoz	15 (19,9%)	6 (12,5%)	
Tardía	64 (81,0%)	42 (87,5%)	
Gravedad PE n (%)			0,026
Leve	62 (78,5%)	28 (58,3%)	
Grave	17 (21,5%)	20 (41,7%)	
CIR n (%)	12 (15,2%)	5 (10,4%)	0,593
Muerte Fetal n (%)	3 (3,8%)	---	---
Datos de la gestación actual			
Años desde la última gestación	3,6 ± 2,7	3,5 ± 2,3	0,519
TRA n (%)	2 (2,5%)	3 (6,3%)	0,365
Embarazo múltiple n (%)	1 (1,3%)	---	---
AAS profiláctico n (%)	75 (94,9%)	38 (79,2%)	0,008
Semana parto Md ± DE	38,4 ± 1,8	37,2 ± 5,8	0,070
Complicaciones			
RPM	12 (15,2%)	5 (10,4%)	0,593
Hemorragia	---	---	---
DPNNI	6 (7,6%)	3 (6,35)	1,000
CIR	2 (2,5%)	2 (4,2%)	0,633

AAS: ácido acetilsalicílico, AF: antecedentes familiares, CIR: retraso del crecimiento intrauterino, DE: desviación estándar, DM: diabetes mellitus, Enf: enfermedad, ERC: Enfermedad renal crónica, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal, Kg: kilogramos, m: metros, Md: media, mg: miligramos, n: número, PE: preeclampsia, TRA: técnicas de reproducción asistida

Factores asociados con la recurrencia de preeclampsia

El análisis univariante de los distintos factores de riesgo para el desarrollo de PE recurrente, identificó como principal factor de riesgo la gravedad de la PE en la gestación anterior (OR (IC95%): 2,61; (1,19-5,72), $p=0,017$), seguido de la edad de la paciente OR (IC95%): 1,11; (1,03-1,21), $p=0,010$). Igualmente se identificó el carácter protector de la profilaxis con AAS (OR (IC95%): 0,20; (0,06-0,69), $p=0,011$).

El modelo multivariante construido con las variables que alcanzaron significación estadística en el análisis univariante quedó conformado por las mismas tres variables: la gravedad de la PE en la gestación previa (OR (IC95%): 2,31; (1,01-5,29), $p=0,047$), edad de la paciente (OR (IC95%): 1,11; (1,01-1,21), $p=0,017$) y uso profiláctico de AAS (OR (IC95%): 0,22; (0,06-0,77), $p=0,018$) (Tabla 10).

Tabla 10. Factores asociados con el riesgo de desarrollo de preeclampsia durante la nueva gestación. Análisis uni y multivariante.

	Análisis univariante OR (IC95%)	p	Análisis multivariante OR (IC 95%)	p
Edad	1,11 (1,03-1,21)	0,010	1,11 (1,01-1,21)	0,017
IMC	1,04 (0,98-1,10)	0,205	----	----
HTA	1,00 (0,40-2,26)	0,836	----	----
AF de PE	2,53 (0,754-8,47)	0,133	----	----
AF de HTA	0,70 (0,34-1,43)	0,327	----	----
Gravedad PE previa	2,61 (1,19-5,72)	0,017	2,31 (1,01-5,29)	0,047
Años desde última gestación	0,95 (0,82-1,11)	0,517	----	----
TRA embarazo actual	2,57 (0,41-15,95)	0,321	----	----
AAS gestación actual	0,20 (0,06-0,69)	0,011	0,22 (0,06-0,77)	0,018

AAS: ácido acetilsalicílico, AF: antecedentes familiares, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal PE preeclampsia, TRA: técnicas de reproducción asistida

DISCUSIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo complican aproximadamente el 10% de las gestaciones⁸³, y en concreto la PE presenta una prevalencia del orden del 5-10% en nuestro país. En el presente trabajo se observa que entre las pacientes con antecedentes de PE, la prevalencia de trastornos hipertensivos del embarazo en una gestación posterior fue del 68,5%, casi 7 veces superior al riesgo general señalado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)⁸³, aunque acorde con estudios previos que indican que las mujeres con antecedentes de PE tienen un mayor riesgo de padecer trastornos hipertensivos en embarazos posteriores^{Error! Marcador no definido., 74,75}.

Nuestro estudio, ha objetivado una tasa de recurrencia de PE del 37,8%, más del doble de la prevalencia general de recurrencia de PE establecida en orden al 13-18%^{60, 61}, aunque no discordante con estudios previos de Sibai et al, en los que se informa de tasas de recurrencia del 47% entre mujeres jóvenes que vieron complicado su primer embarazo con PE⁶², y hasta del 65% entre mujeres que desarrollaron PE grave en el segundo trimestre del embarazo previo⁶³. La ausencia de definiciones uniformes de PE y diferencias de factores de riesgo de PE en diferentes poblaciones pueden explicar esta divergencia de resultados.

Estudios previos señalan como principales factores asociados a la recurrencia de PE la edad materna, la edad gestacional, el intervalo entre gestaciones, la gravedad de la PE previa, la HTA crónica o el IMC materno^{70, 84, 85}. La edad materna es un importante factor de riesgo tanto para el desarrollo de PE, como para su recurrencia^{86,87}. Melamed et al⁸⁸, señalan que la edad materna constituye un factor independiente de riesgo de recurrencia de PE, asignando para edades superiores a 35 años un riesgo de recurrencia de (OR = 4.3, 95%CI = 1.2–20.5). En nuestro estudio, hemos objetivado una asociación entre la edad materna y el riesgo de recurrencia, aunque no de forma tan acusada como la anterior, [OR=1,11, IC95% (1,03-1,21), p=0,010, en el modelo univariante y (OR=1,11, IC95% (1,01-1,21), p= 0,017, en el modelo multivariante], lo que probablemente se deba a la diferente estructura de las poblaciones analizadas. Se ha informado que las mujeres cuyo embarazo anterior se complicó con PE y cuyo parto fue prematuro tienen mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos en embarazos posteriores, así como de recurrencia de PE, habiéndose sugerido que las probabilidades de PE recurrente aumentan cuanto menor es la edad gestacional en el parto anterior⁸⁹. Mostello et al^{70,90}, señalan que el riesgo de PE recurrente está inversamente relacionado con la edad gestacional en el primer parto: 38,6% para las 28 semanas de gestación o antes, 29,1% para las 29-32 semanas, 21,9% para las 33-36 semanas y 12,9% para las 37 semanas o más. Al mismo tiempo, los autores observaron que el riesgo de PE recurrente fue constante si el intervalo entre ambos nacimientos no superaba los 7 años. En nuestro estudio no hemos podido constatar esta asociación, probablemente porque tan solo 11 mujeres dieron a luz antes de la semana 34 en el embarazo previo, y únicamente 10 mujeres dieron a luz con más de 7 años de diferencia respecto al parto anterior. Igualmente, hemos encontrado asociación entre la recurrencia de PE con la gravedad de la PE en el embarazo previo [OR; 2,61, IC95% (1,19-5,72); p=0,017; en el modelo

univariante y OR: 2,31; IC95% (1,01-5,29), $p=0,047$ en el modelo multivariante], lo que resulta acorde con lo señalado en estudios previos⁶³. Aunque la HTA crónica generalmente se identifica como un factor de riesgo de PE, la literatura presenta resultados contradictorios respecto a su efecto sobre el riesgo de recurrencia. Así, mientras Langenveld et al⁹¹ y van Rijn et al⁹², han informado un mayor riesgo de recurrencia en mujeres con HTA crónica, Sibai et al, en un estudio sobre 369 mujeres con HTA crónica concluyeron que un historial de PE no aumentaba las tasas de PE recurrente⁹³. Nuestros resultados coinciden con este último. Por último, aunque el IMC constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de PE, su relación con la recurrencia de la misma no está claro. Así, Boghossian et al⁹⁴ han informado que el IMC antes del embarazo parece tener asociaciones más fuertes con el riesgo de PE incidente, ya sea en el primer o segundo embarazo, que con el riesgo de recurrencia. En nuestro estudio no hemos encontrado asociación alguna entre el IMC y el riesgo de recurrencia de PE.

El AAS es actualmente el tratamiento más frecuentemente prescrito para la prevención de complicaciones cardiovasculares, y en dosis bajas, también se usa ampliamente para prevenir trastornos vasculares relacionados con el embarazo, como la PE y el CIR. Múltiples estudios señalan el beneficio del uso del AAS en la prevención de la PE y su recurrencia^{81,95,96,97,98,99} recomendando el uso profiláctico con AAS para la prevención de la recurrencia de PE. Nuestro trabajo viene a coincidir con estudios previos, confirmando que el tratamiento con AAS constituye un importante factor protector para prevenir la PE recurrente [OR: 0,20; IC95% (0,06-0,69), $p= 0,011$ en el modelo de regresión logística univariante y OR: 0,22; IC95% (0,06-0,77); $p=0,018$ en el modelo multivariante].

La principal fortaleza del presente estudio radica en la homogeneidad de las pacientes que conforman la población analizada. Como principales debilidades, además de las inherentes a su carácter observacional retrospectivo, se encuentra el hecho de que todas las pacientes analizadas, además del antecedente de PE, poseían otros factores de riesgo para el desarrollo de PE, lo que podría suponer un sesgo de selección, y por lo tanto no ser representativa de una población general de mujeres con antecedentes de PE.

Como conclusión podemos señalar que las mujeres embarazadas con edad elevada y antecedentes de PE grave en un embarazo previo, tienen un elevado riesgo de presentar PE recurrente. La profilaxis con AAS, se muestra como un factor preventivo importante.

CONCLUSIONES

Los principales hallazgos del presente estudio son los siguientes:

1. El hecho de haber padecido PE en un embarazo previo multiplica casi por 7 el riesgo de presentar algún tipo de trastorno hipertensivo en la siguiente gestación.
2. La prevalencia de PE recurrente observada en este estudio es del 37,8%, entre 4 y 8 veces superior al riesgo de PE en mujeres nulíparas.
3. No se ha constatado que un intervalo amplio entre gestaciones ni la precocidad en el desarrollo del episodio de PE en el embarazo previo constituyan factores de riesgo para la aparición de PE recurrente.
4. Una edad elevada, y en especial el hecho de haber padecido una PE grave en un embarazo previo anterior, son los principales factores de riesgo para la PE recurrente
5. El tratamiento profiláctico con AAS se configura como un importante factor protector para prevenir la PE recurrente.

ANEXO 1: Dictamen favorable del CEIm de Cantabria al estudio.



T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO, secretaria del **COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE CANTABRIA**

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del Investigador Principal del estudio:

TÍTULO: Evolución de embarazos en pacientes con preeclampsia previa: factores de riesgo.

TIPO DE ESTUDIO: TFG (Código interno: 2023.394)

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Se puede realizar el proyecto sin necesidad de obtener un consentimiento informado individualizado.

Este CEIm, emite un informe **FAVORABLE** para que dicho Estudio sea realizado en el **HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**, actuando como investigadora principal **Alba Sáiz Gutiérrez**

Como queda reflejado en el Acta: **20/2023 de 24/11/2023**

Lo que firmo en Santander,

T. CONCEPCION SOLANAS GUERRERO
Secretaria del CEIm

BIBLIOGRAFÍA

¹ ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018. PMID: 30575675.

² Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237-e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891. PMID: 32443079.

³ Raymond D, Peterson E. A critical review of early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Aug;66(8):497-506. doi: 10.1097/OGX.0b013e3182331028. PMID: 22018452.

⁴ Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8. doi: 10.1081/PRG-120021060. PMID: 12908998

⁵ Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1066-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68397-9. PMID: 16581405.

⁶ Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Muñoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada García G. Análisis de la morbilidad materna de las pacientes con preeclampsia grave, eclampsia y síndrome HELLP que ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos gineco-obstétrica [Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome]. *Med Intensiva.* 2011 Nov;35(8):478-83. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2011.05.011. Epub 2011 Jun 23. PMID: 21703718..

⁷ Craici I, Wagner S, Garovic VD. Preeclampsia and future cardiovascular risk: formal risk factor or failed stress test? *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2008 Aug;2(4):249-59. doi: 10.1177/1753944708094227. PMID: 19124425; PMCID: PMC2674507.

⁸ Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, Hunt SC, Weder AB, Curb D, Mosley TH Jr, Wiste HJ, Turner ST. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens.* 2010 Apr;28(4):826-33. doi: 10.1097/HJH.0b013e328335c29a. PMID: 20087214; PMCID: PMC2980863.

⁹ Paauw ND, Luijken K, Franx A, Verhaar MC, Lely AT. Long-term renal and cardiovascular risk after preeclampsia: towards screening and prevention. *Clin Sci (Lond).* 2016 Feb;130(4):239-46. doi: 10.1042/CS20150567. PMID: 26769659.

¹⁰ Scantlebury DC, Hayes SN. How does preeclampsia predispose to future cardiovascular disease? *Curr Hypertens Rep.* 2014 Sep;16(9):472. doi: 10.1007/s11906-014-0472-6. PMID: 25097110.

¹¹ Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007 Nov 10;335(7627):974. doi: 10.1136/bmj.39335.385301.BE. Epub 2007 Nov 1. PMID: 17975258; PMCID: PMC2072042.

¹² Chesley LC, Cooper DW. Genetics of hypertension in pregnancy: possible single gene control of pre-eclampsia and eclampsia in the descendants of eclamptic women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986 Sep;93(9):898-908. doi: 10.1111/j.1471-0528.1986.tb08006.x. PMID: 3768285.

¹³ Warrington JP, George EM, Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension.* 2013 Oct;62(4):666-73. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00588. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897068; PMCID: PMC3856636..

¹⁴ Herraiz I, Llurba E, Verlohren S, Galindo A; Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/ PIGF

Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2018;43(2):81-89. doi: 10.1159/000477903. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28719896.

¹⁵ Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, Olovsson M, Brennecke SP, Stepan H, Allegranza D, Dilba P, Schoedl M, Hund M, Verlohren S. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):13-22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838. PMID: 26735990.

¹⁶ Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:193.

¹⁷ Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993; 341:1447.

¹⁸ Illekis JV, Reddy UM, Roberts JM. Preeclampsia--a pressing problem: an executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Reprod Sci* 2007; 14:508.

¹⁹ Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, et al. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101:669.

²⁰ Loke YW, King A. Immunology of implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:827.

²¹ Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009; 183:7023.

²² Huang SJ, Chen CP, Schatz F, et al. Pre-eclampsia is associated with dendritic cell recruitment into the uterine decidua. *J Pathol* 2008; 214:328.

²³ Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:5.e1.

²⁴ Tannetta DS, Dragovic RA, Gardiner C, et al. Characterisation of syncytiotrophoblast vesicles in normal pregnancy and pre-eclampsia: expression of Flt-1 and endoglin. *PLoS One* 2013; 8:e56754.

²⁵ Germain SJ, Sacks GP, Sooranna SR, et al. Systemic inflammatory priming in normal pregnancy and preeclampsia: the role of circulating syncytiotrophoblast microparticles. *J Immunol* 2007; 178:5949.

²⁶ Levine RJ, Qian C, Leshane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:707.

²⁷ Hartley JD, Ferguson BJ, Moffett A. The role of shed placental DNA in the systemic inflammatory syndrome of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213:268.

²⁸ Mogren I, Högberg U, Winkvist A, Stenlund H. Familial occurrence of preeclampsia. *Epidemiology* 1999; 10:518.

²⁹ Cincotta RB, Brennecke SP. Family history of pre-eclampsia as a predictor for pre-eclampsia in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60:23.

³⁰ Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, et al. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension* 2013; 62:1040.

³¹ Alrahmani L, Willrich MAV. The Complement Alternative Pathway and Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2018; 20:40.

-
- ³² Lynch AM, Murphy JR, Byers T, et al. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:385.e1.
- ³³ Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, et al. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011; 8:e1001013.
- ³⁴ Guseh SH, Feinberg BB, Dawood HY, et al. Urinary excretion of C5b-9 is associated with the anti-angiogenic state in severe preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2015; 73:437.
- ³⁵ Quitterer U, Fu X, Pohl A, et al. Beta-Arrestin1 Prevents Preeclampsia by Downregulation of Mechanosensitive AT1-B2 Receptor Heteromers. *Cell* 2019; 176:318.
- ³⁶ Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med* 2008; 14:855.
- ³⁷ Wenzel K, Rajakumar A, Haase H, et al. Angiotensin II type 1 receptor antibodies and increased angiotensin II sensitivity in pregnant rats. *Hypertension* 2011; 58:77.
- ³⁸ AbdAlla S, Lothar H, el Massiery A, Quitterer U. Increased AT(1) receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nat Med* 2001; 7:1003.
- ³⁹ Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG; High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016 Apr 19;353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753. PMID: 27094586; PMCID: PMC4837230.
- ⁴⁰ Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565. doi: 10.1136/bmj.38380.674340.E0. Epub 2005 Mar 2. PMID: 15743856; PMCID: PMC554027
- ⁴¹ Johnson KM, Hacker MR, Thornton K, et al. Association between in vitro fertilization and ischemic placental disease by gestational age. *Fertil Steril* 2020; 114:579.
- ⁴² Guilbaud L, Santulli P, Studer E, et al. Impact of oocyte donation on perinatal outcome in twin pregnancies. *Fertil Steril* 2017; 107:948.
- ⁴³ Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Correction to: Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37:239.
- ⁴⁴ *Obstet Gynecol* 2014; 211:247.e1. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21:449.
- ⁴⁵ Almaghamsi A, Almalki MH, Buhary BM. Hipocalcemia en el embarazo: una actualización de la revisión clínica. 2018;33(6):453–62.
- ⁴⁶ Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Sep;146(3):390-391. PMID: 31111484; PMCID: PMC6944283.
- ⁴⁷ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Hypertensive disorders in pregnancy. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:244-272.

-
- ⁴⁸ Atallah A, Lecarpentier E, Goffinet F, Doret-Dion M, Gaucherand P, Tsatsaris V. Aspirin for Prevention of Preeclampsia. *Drugs*. 2017 Oct 16;77(17):1819–31.
- ⁴⁹ Rahnamaei FA, Fashami MA, Abdi F, Abbasi M. Factors effective in the prevention of Preeclampsia: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020 Mar;59(2):173-182. doi: 10.1016/j.ajog.2020.01.002. PMID: 32127134.
- ⁵⁰ Ma'ayeh M, Costantine MM. Prevention of preeclampsia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020 Oct;25(5):101123.doi:10.1016/j.siny.2020.101123.
- ⁵¹ 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. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 17;377(7):613–22.
- ⁵² Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, Metgud M, Somannavar M, Okitawutshu J, et al. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet [Internet]*. 2020 Jan;395(10220):285–93.
- ⁵³ Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology [Internet]*. 2010 Aug 1;116(2 Pt 1):402–14.
- ⁵⁴ Meher S, Duley L, Hunter K, Askie L. Antiplatelet therapy before or after 16 weeks' gestation for preventing preeclampsia: an individual participant data meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]*. 2017 Feb 1;216(2):121-128.e2.
- ⁵⁵ Tong S, Mol BW, Walker SP. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? *American Journal of Obstetrics and Gynecology [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2020 Nov 5];216(2):95–7.
- ⁵⁶ Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218:483.
- ⁵⁷ Duley L, Meher S, Hunter KE, et al. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2019.
- ⁵⁸ Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, et al. Prevention of Preeclampsia with Low-Dose Aspirin in Healthy, Nulliparous Pregnant Women. *New England Journal of Medicine*. 1993 Oct 21;329(17):1213–8.
- ⁵⁹ Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet (London, England) [Internet]*. 1985 Apr 13 [cited 2021 May 8];1(8433):840–2.
- ⁶⁰ Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:244]. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:422–6.
- ⁶¹ Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *Br Med J* 1998; 316: 1343–7.
- ⁶² Sibai BM, el-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia–eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1011–16.
- ⁶³ Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester: recurrent risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1408–12

-
- ⁶⁴ Bijl RC, Cornette JMJ, Brewer AN, Zwart IF, Franx A, Tsigas EZ, Koster MPH. Patient-reported preconceptional characteristics in the prediction of recurrent preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2022 Jun;28:44-50
- ⁶⁵ Rigo J Jr, Boze T, Derzsy Z, Derzbach L, Treszl A, La'za'r L, et al. Family history of early-onset cardiovascular disorders is associated with a higher risk of severe preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:148–51.
- ⁶⁶ Zetterström K, Lindeberg S, Haglund B, Magnuson A, Hanson U. Being born small for gestational age increases the risk of severe preeclampsia. *BJOG* 2007;114:319–24.
- ⁶⁷ Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: a population based study. *BMJ* 1998;316:1343–7.
- ⁶⁸ Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW, Cnattingius S. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004;350:777–85.
- ⁶⁹ Black M, Shetty A, Bhattacharya S. Obstetric outcomes subsequent to intrauterine death in the first pregnancy. *BJOG* 2008;115:269–74
- ⁷⁰ Mostello D, Kallogieri D, Tungsiripat R, Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:55.e1–7.
- ⁷¹ Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C, et al. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas [published erratum appears in *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:244]. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:422–6.
- ⁷² Sibai BM. Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005;105:402–10.
- ⁷³ Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981–91
- ⁷⁴ Hjartardottir S, Leifsson B, Geirsson R, Steinthorsdottir V. Recurrence of hypertensive disorder in second pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:916–20.
- ⁷⁵ Brown MA, Mackenzie C, Dunsmuir W, Roberts L, Ikin K, Matthews J, et al. Can we predict recurrence of pre-eclampsia or gestational hypertension? *BJOG* 2007;114:984–93.
- ⁷⁶ Hnat MD, Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer MD, MacPherson C. Perinatal outcome in women with recurrent preeclampsia compared with women who develop preeclampsia as nulliparas. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 422–6.
- ⁷⁷ Cormick, A.P. Betran, A. Ciapponi, D.R. Hall, G.J. Hofmeyr, Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis, *Reprod. Health* 13 (1) (2016),
- ⁷⁸ R. Skjaerven, A.J. Wilcox, R.T. Lie, The interval between pregnancies and the risk of preeclampsia, *N. Engl. J. Med.* 346 (1) (2002) 33–38
- ⁷⁹ A. Conde-Agudelo, A. Rosas-Bermúdez, A.C. Kafury-Goeta, Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis, *JAMA* 295 (15) (2006) 1809
- ⁸⁰ A. Conde-Agudelo, A. Rosas-Bermúdez, A.C. Kafury-Goeta, Effects of birth spacing on maternal health: a systematic review, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 196 (4) (2007)

-
- ⁸¹ ACOG Committee Opinion No. 743. Low-Dose aspirin use during pregnancy. *Obstet Gynecol.* (2018) 132:e44–52. doi: 10.1097/AOG.0000000000002708
- ⁸² Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* (2008) 112 (2 Pt. 1) 359–72. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181801d56
- ⁸³ Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de Asistencia Práctica: Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2020; 63:244-272
- ⁸⁴ Cormick G, Betrán AP, Ciapponi A, Hall DR, Hofmeyr GJ; calcium and Pre-eclampsia Study Group. Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reprod Health.* 2016 Jul 18;13(1):83. doi: 10.1186/s12978-016-0197-x. PMID: 27430353; PMCID: PMC4950816.
- ⁸⁵ Zhang JZ, He J. [Risk factors of recurrent preeclampsia and its relation to maternal and offspring outcome]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2015 May;44(3):258-63. Chinese. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2015.05.04. PMID: 26350005; PMCID: PMC10396873.
- ⁸⁶ Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Nov;177(5):1003-10. doi: 10.1016/s0002-9378(97)70004-8. PMID: 9396883.
- ⁸⁷ Conde-Agudelo A, Belizán JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG.* 2000 Jan;107(1):75-83. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11582.x. PMID: 10645865.
- ⁸⁸ Melamed N, Hadar E, Peled Y, Hod M, Wiznitzer A, Yegorov Y. Risk for recurrence of preeclampsia and outcome of subsequent pregnancy in women with preeclampsia in their first pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Nov;25(11):2248-51. doi: 10.3109/14767058.2012.684174. Epub 2012 May 16. PMID: 22524456.
- ⁸⁹ Langenveld J, Jansen S, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk of a delivery before 34 weeks of pregnancy due to an early onset hypertensive disorder: a systematic review. *Am J Perinatol.* 2010 Aug;27(7):565-71. doi: 10.1055/s-0030-1248944. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20175043.
- ⁹⁰ Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL Jr, Leet T. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk? *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Aug;187(2):425-9. doi: 10.1067/mob.2002.123608. PMID: 12193937.
- ⁹¹ Langenveld J, Buttinger A, van der Post J, Wolf H, Mol BW, Ganzevoort W. Recurrence risk and prediction of a delivery under 34 weeks of gestation after a history of a severe hypertensive disorder. *BJOG.* 2011 Apr;118(5):589-95. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02842.x. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21291508.
- ⁹² van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse HW. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Sep;195(3):723-8. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.044. PMID: 16949403.
- ⁹³ Sibai BM, Koch MA, Freire S, Pinto e Silva JL, Rudge MV, Martins-Costa S, Moore J, Santos Cde B, Cecatti JG, Costa R, Ramos JG, Moss N, Spinnato JA 2nd. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Apr;204(4):345.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.027. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21354549.
- ⁹⁴ Boghossian NS, Yeung E, Mendola P, Hinkle SN, Laughon SK, Zhang C, Albert PS. Risk factors differ between recurrent and incident preeclampsia: a hospital-based cohort study. *Ann Epidemiol.* 2014 Dec;24(12):871-7e3. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.10.003. PMID: 25453345; PMCID: PMC4355246.

⁹⁵ Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 Sep 28;326(12):1192-1206. doi: 10.1001/jama.2021.8551. PMID: 34581730.

⁹⁶ Tolcher MC, Chu DM, Hollier LM, Mastrobattista JM, Racusin DA, Ramin SM, Sangi-Haghpeykar H, Aagaard KM. Impact of USPSTF recommendations for aspirin for prevention of recurrent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Sep;217(3):365.e1-365.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2017.04.035. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28455079; PMCID: PMC5581200.

⁹⁷ Grandone E, Villani M, Tiscia GL. Aspirin and heparin in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(12):1793-803. doi: 10.1517/14656566.2015.1066335. Epub 2015 Jul 9. PMID: 26155946.

⁹⁸ Khazardoost S, Mousavi S, Borna S, Hantoushzadeh S, Alavi A, Khezerlou N. Effect of aspirin in prevention of adverse pregnancy outcome in women with elevated alpha-fetoprotein. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Apr;27(6):561-5. doi: 10.3109/14767058.2013.822483. Epub 2013 Aug 7. PMID: 23901798.

⁹⁹ Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Apr. Report No.: 14-05207-EF-1. PMID: 24783270.