

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MEDICINA Y CIRUGIA

Título de la investigación:

Utilidad de la velocidad flujo de la arteria uterina en la primera mitad del embarazo como predictor de preeclampsia.

Nombre del estudiante:

M^a DOLORES SERRANO JARO

Tutor:

MANRIQUE LEAL MATEOS

Sede SAN JOSÉ

Junio,2026

I. Resumen

Esta revisión bibliográfica analiza la utilidad de medir la velocidad del flujo en la arteria uterina durante la primera mitad del embarazo como predictor de preeclampsia. Su objetivo fue examinar evidencias sobre el Doppler uterino en el primer trimestre (11–13+6 semanas) como marcador de riesgo. El diseño fue descriptivo (revisión narrativa de estudios). La variable principal fue la velocidad del flujo uterino, cuantificada mediante índice Doppler de pulsatilidad.

La revisión indicó que el Doppler en el primer trimestre presenta sensibilidad y especificidad elevadas (~85–90%), alcanzando 95% de sensibilidad en preeclampsia precoz. Sin embargo, su valor predictivo positivo es bajo; siendo su mayor utilidad descartar la enfermedad dado que su valor predictivo negativo es cercano al 100%. Además, se documentó que hay una asociación importante entre Doppler anómalo (IP elevado y/o incisura diastólica persistente) y desenlaces adversos como la restricción de crecimiento fetal y parto pretérmino.

Clínicamente, el Doppler uterino en el primer trimestre permite estratificar riesgo y realizar intervenciones preventivas, dando aspirina profiláctica. Dicho cribado, mejora si se realiza combinado en lugar de usarse de forma aislada. Hay varios aspectos que limitan su aplicación actualmente como la cantidad limitada de recursos y la necesidad de abordar consideraciones éticas relacionadas con la comunicación del riesgo.

En conclusión, la velocidad del flujo de la arteria uterina en el primer trimestre es un predictor prometedor de preeclampsia si se emplea en un enfoque multimodal.

II. Agradecimiento

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han estado presentes, de una forma u otra, durante la realización de este Trabajo de Fin de Grado.

En especial, a mi tutor, Manrique, quien me ha demostrado no solo ser un gran profesor de Obstetricia, sino también un excelente profesional y tutor de tesis. Gracias por su cercanía, su implicación y por haberme guiado a lo largo de estos meses de trabajo. Ojalá sigan existiendo siempre docentes como él, verdaderamente comprometidos con la formación del alumnado.

Asimismo, quiero agradecer la oportunidad de haber podido formarme lejos de mi país, una experiencia que ha marcado profundamente este camino y que me ha permitido crecer no solo a nivel académico, sino también personal.

A mi familia, por estar siempre ahí, por su apoyo incondicional y por acompañarme en cada paso del camino; y también a aquellos que hoy ya no están con nosotros, pero que sé que, desde arriba, siguen velando por mí.

Y, por último, a mis amistades más cercanas, por su apoyo constante y por recorrer este camino a mi lado.

Este trabajo representa el final de una etapa muy importante y el comienzo de todo lo que está por venir.

III. Dedicatoria

A mis padres.

IV. Tabla de contenidos

I. Resumen	2
II. Agradecimiento	3
III. Dedicatoria	4
IV. Tabla de contenidos.....	5
V. Lista de tablas.....	8
VI. Lista de figuras	9
VII. Lista de gráficos.....	10
VIII. Lista de abreviaturas	11
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	13
1.1 Introducción	14
1.2 Planteamiento del problema	16
1.3 Objetivos	17
1.3.1 Objetivo general.....	17
1.3.2 Objetivos específicos	17
1.4 Justificación	18
1.5 Antecedentes	24
1.5.1 Antecedentes históricos	24
1.5.2 Antecedentes internacionales	25
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	26
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	29
2.1 Historia, definición, clasificación y prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo.	30
2.1.1 Historia de los trastornos hipertensivos del embarazo	30
2.1.2 Definición y clasificación según la ISSHP 2021	30
2.1.3 Prevalencia e impacto global	31
2.2 Fisiopatología de la preeclampsia	32
2.2.1 Remodelación anormal de las arterias espirales uterinas	33
2.2.2 Hipoxia placentaria e isquemia	34
2.2.3 Disfunción endotelial sistémica	34
2.2.4 Estrés oxidativo y lesión por reperusión.....	35
2.3 Citocinas y mediadores inflamatorios en la preeclampsia	35
2.3.1 Interleucina-6 (IL-6)	36
2.3.2 Interleucina-10 (IL-10)	36
2.3.3 Interferón gamma (IFN- γ)	37
2.3.4 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	37

2.4 Biomarcadores moleculares y angiogénicos	38
2.4.1 sFlt-1 (receptor tipo Fms soluble)	38
2.4.2 PlGF (Placental Growth Factor).....	38
2.4.3 Relación sFlt-1/PlGF	39
2.4.4 Ácido úrico	39
2.4.5 PAPP-A (Proteína plasmática asociada al embarazo)	40
2.4.6 hCG libre (subunidad β de hCG).....	41
2.4.7 MicroARN placentarios	41
2.5 Fundamento físico y técnico del Doppler obstétrico.....	42
2.5.1 Principios físicos del efecto Doppler en obstetricia	42
2.5.2 Parámetros de velocimetría Doppler	43
2.5.3 Tiempos recomendados de medición del Doppler uterino	48
2.6. Cambios hemodinámicos normales durante el embarazo de la arteria uterina....	49
2.6.1 Alteraciones hemodinámicas en la preeclampsia de la arteria uterina (persistencia de incisura, elevación de índices).....	50
2.7 Utilidad diagnóstica del Doppler en mujeres con riesgo de preeclampsia.....	51
2.7.1 Sensibilidad y especificidad del Doppler uterino	51
2.7.2 Valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN).....	52
2.8 Relación del Doppler uterino con desenlaces adversos materno-fetales	53
2.8.1 Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) e IUGR	53
2.8.2 Parto pretérmino	54
2.8.3 Muerte perinatal.....	54
2.9 Estudios clínicos relevantes	55
2.9.1 Estudios internacionales	56
2.9.2 Estudios en Latinoamérica	56
2.9.3 Intervenciones farmacológicas	57
2.10 Implicaciones éticas, psicológicas y organizativas del tamizaje temprano de preeclampsia.....	58
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	61
3.1 Enfoque metodológico.....	62
3.2. Tipo de investigación	64
3. 3. Fuentes de información	65
3.4 Criterios de búsqueda	68
3.5 Criterios de inclusión y exclusión	69
3.6 Proceso de selección de información	70
3.7 Clasificación según nivel de evidencia.....	71
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS	72
4.1 La fisiopatología de la preeclampsia y su relación con los hallazgos Doppler	73
4.2 Capacidad predictiva del Doppler uterino en la primera mitad del embarazo.....	75
4.2.1 Cribado en el primer trimestre (11-13+6 semanas).....	76
4.2.2 Cribado en el segundo trimestre (20-24 semanas).....	78

4.3 Integración del Doppler uterino con biomarcadores séricos.....	79
4.3.1 PIGF, sFlt-1 y la relación sFlt-1/PIGF.....	80
4.3.2 PAPP-A y otros biomarcadores de primer trimestre.....	81
4.4 Modelos de predicción multimodal: Doppler, biomarcadores y factores clínicos.....	82
4.5 Asociación entre el Doppler uterino y desenlaces adversos materno-fetales.....	85
4.6 Limitaciones del Doppler como predictor aislado y necesidad del enfoque combinado	86
4.7 Implicaciones clínicas: de la predicción a la prevención.....	87
4.8 Síntesis de la evidencia y respuesta a la pregunta de investigación	89
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	91
5.1 Conclusiones.....	92
5.1.1 Conclusión del Objetivo 1	92
5.1.2 Conclusiones del objetivo 2.....	92
5.1.3 Conclusión del objetivo 3	93
5.1.4 Conclusión del objetivo 4	93
5.2 Recomendaciones.....	94
5.2.1 Recomendaciones del objetivo 1	94
5.2.2 Recomendaciones del objetivo 2	94
5.2.3 Recomendaciones del objetivo 3	95
5.2.4 Recomendaciones del objetivo 4	95
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96
ANEXO A.....	108
<i>Gestational Hypertension and Preeclampsia</i>	113
ACOG Practice Bulletin, Number 222	113

V. Lista de tablas

Tabla 1. Uterine artery pulsatility index centiles according to gestational age (GA) from 10 + 0 to 39 + 0 weeks' gestation, in healthy low-risk singleton pregnancies. Elaboración propia, junio 2026.	47
Tabla 2. Criterios de búsqueda. Elaboración propia, 2025.....	68
Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión. Elaboración propia, 2025.....	69
Tabla 4. Clasificación según la evidencia. Elaboración propia, 2026.....	71

VI. Lista de figuras

Figura 1: Calculadora PE 1T, FMF. Elaboración propia , junio 2026	21
Figura 2: Placentación normal vs anormal. Elaboración propia, junio 2026	33
Figura 3: Fórmula índice de pulsatilidad. Elaboración propia, junio 2026	44
Figura 4: Proceso de selección de información. Elaboración propia, 2025	70

VII. Lista de gráficos

Gráfico 1. Curvas de percentiles del índice de pulsatilidad de la arteria uterina según la edad gestacional. Elaboración propia, 2026	50
---	----

VIII. Lista de abreviaturas

AA Ácido araquidónico

ALA Ácido α -linolénico

AFLP Hígado graso agudo del embarazo

CIR Crecimiento intrauterino restringido

CoA Coenzima A

CPT Carnitina Palmitoil-transferasa

DHA Ácido docosahexaenoico

dNK *Natural killers* deciduales

DPPNI Desprendimiento de placenta

EL Lipasa endotelial

EPA Ácido eicosapentaenoico

EOPE Preeclampsia precoz

FAE Esterificación de ácidos grasos

FAO β -oxidación de ácidos grasos

FABPpm Proteína de unión a ácidos grasos de membrana plasmática

FAT/CD36 Translocasa de ácidos grasos

FATP Proteína transportadora de ácidos grasos

FFA Ácidos grasos libres

FGR Crecimiento intrauterino restringido

HDL Lipoproteína de alta densidad

HELLP *Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*

HLA *Human leukocyte antigen*

HTA Hipertensión arterial

IDL Lipoproteínas de densidad intermedia

IFN- γ Interferón gamma

IL Interleuquina

IUGR Crecimiento intrauterino restringido

LA Ácido linoleico

LC-FA Ácidos grasos de cadena larga

LCHAD *Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase*

LCPUFA Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga
 LDL Lipoproteína de baja densidad
 LOPE Preeclampsia tardía
 LPL Lipoproteín lipasa
 MC-FA Ácidos grasos de cadena media MCAD Medium-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase
 MFA Muerte fetal anteparto
 MPE Preeclampsia leve
 mRNA ARN mensajero
 MUFA Ácidos grasos monoinsaturados
 MVM Malperfusión vascular materna PAI-1 Inhibidor del activador del plasminógeno-1
 PAPP-A Pregnancy-associated plasma protein-A
 PE Preeclampsia
 PlGF Placental growth factor
 PUFA Ácidos grasos poliinsaturados
 RE Retículo endoplásmico
 s Semanas de edad gestacional
 SC-FA Ácidos grasos de cadena corta
 sEng Endoglina soluble
 SCT Sincitiotrofoblasto
 SNC Sistema nervioso central
 SPE Preeclampsia severa
 SRA Sistema renina-angiotensina
 TAD Tensión arterial diastólica
 TAS Tensión arterial sistólica
 THE Trastornos hipertensivos del embarazo
 TFP Proteína trifuncional mitocondrial
 TG/Prot ratio Ratio triglicérido/proteína
 Tregs Regulatory T cells (linfocitos T CD4)
 VEGF Vascular endothelial growth factor
 VLDL Lipoproteínas de muy baja densidad

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

Este capítulo presenta la introducción de la investigación titulada "Utilidad de la velocidad flujo de la arteria uterina en la primera mitad del embarazo como predictor de preeclampsia". En este trabajo se propone explorar la utilidad de esta técnica como herramienta predictiva de una de las patologías obstétricas más prevalentes y peligrosas a nivel mundial. La preeclampsia sigue siendo una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal, a pesar de los avances en medicina fetal y el seguimiento prenatal (1). La detección oportuna de mujeres con riesgo elevado sigue siendo un reto en la práctica clínica, especialmente en entornos donde el acceso a recursos diagnósticos avanzados es limitado.

La incidencia global de esta condición varía entre el 5% y el 8% de todos los embarazos, con mayor prevalencia en países de ingresos bajos y medios. A pesar de su impacto, los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a su aparición aún no han sido completamente esclarecidos, lo que complica la implementación de estrategias efectivas de tamizaje y prevención. En la actualidad, la preeclampsia no solo representa una amenaza inmediata durante la gestación, sino también un factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares futuras tanto en la madre como en el hijo.

A lo largo de las últimas décadas, diversos estudios han señalado que la disfunción endotelial, el desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos, y la mala adaptación del flujo uteroplacentario están en el centro de la fisiopatología de esta enfermedad (2,3). Dichos procesos pueden ser detectados de manera indirecta mediante técnicas de imagen no invasivas, como la ecografía Doppler. Esta herramienta permite estudiar la circulación uterina y evaluar parámetros hemodinámicos que podrían indicar un aumento en la resistencia vascular y, por tanto, un riesgo potencial de desarrollo de preeclampsia.

Las estrategias de detección temprana en contextos de atención primaria y hospitales de segundo nivel son aún limitadas. Por tanto, cobra relevancia la incorporación de métodos diagnósticos complementarios que sean accesibles, seguros y de fácil aplicación, como es el caso del Doppler obstétrico (4,5). La velocimetría Doppler de la arteria uterina permite valorar parámetros como el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la presencia de

incisura diastólica. Estos datos aportan información objetiva sobre la resistencia vascular y el grado de perfusión placentaria, lo que podría tener valor pronóstico en mujeres aparentemente sanas o con factores de riesgo materno (6).

Dado que la preeclampsia puede manifestarse de manera silenciosa hasta fases avanzadas, el valor de una detección anticipada radica en su potencial para intervenir con medidas profilácticas, aumentar el control prenatal y planificar el momento oportuno del parto. En ese sentido, esta investigación propone analizar desde una perspectiva crítica y actualizada el papel del Doppler uterino en la predicción precoz de esta entidad. Su aplicación podría ofrecer una ventaja importante al permitir una vigilancia más estrecha de aquellas gestantes en riesgo, y al mismo tiempo, evitar intervenciones innecesarias en quienes no presentan indicadores de alarma.

La investigación se estructura en torno a un objetivo general: analizar la utilidad del Doppler de la arteria uterina como herramienta predictiva en la detección precoz de la preeclampsia.

Para ello, se desarrollarán los siguientes objetivos específicos: (1) describir la fisiopatología de la preeclampsia y los mecanismos que alteran la perfusión placentaria, relacionándolos con los cambios observados en el Doppler de la arteria uterina; (2) determinar el fundamento fisiológico y técnico del Doppler de la arteria uterina, incluyendo sus criterios de interpretación y su relevancia en la estratificación del riesgo obstétrico; (3) comparar los hallazgos de diferentes estudios sobre la alteración del flujo sanguíneo en la arteria uterina y su asociación con complicaciones materno-fetales como restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y mortalidad perinatal y (4) evaluar su relación con otros marcadores biofísicos .

A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica reciente, esta investigación pretende aportar evidencia útil que refuerce el uso del Doppler como herramienta complementaria en el control prenatal y propicie decisiones clínicas más informadas. Su implementación temprana podría mejorar el pronóstico en embarazos de alto riesgo y contribuir a una medicina materno-fetal más preventiva y personalizada.

1.2 Planteamiento del problema

La preeclampsia es una de las principales causas de complicaciones durante el embarazo, siendo responsable de entre el 10% y el 15% de las muertes maternas a nivel mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2023) (1). Se estima que afecta entre el 5% y el 8% de los embarazos, y su presentación clínica puede variar desde formas leves hasta manifestaciones graves que comprometen la vida de la madre y del feto. En América Latina, y particularmente en países de ingresos medios como los de Centro y Sudamérica, las tasas de preeclampsia y eclampsia siguen siendo elevadas, con cifras que oscilan entre 7 y 10 casos por cada 100 embarazos, muchas veces detectadas de forma tardía.

Esta enfermedad se caracteriza por hipertensión arterial y afectación multiorgánica, y su etiología se asocia a una disfunción endotelial secundaria a una alteración en la perfusión placentaria. La falta de una herramienta predictiva precisa limita las posibilidades de prevención efectiva y seguimiento especializado, lo que incrementa el riesgo de desenlaces adversos como parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, desprendimiento de placenta, y en casos graves, muerte materna o perinatal.

En este contexto, la velocimetría Doppler de la arteria uterina ha emergido como una herramienta de bajo riesgo y gran utilidad potencial para anticipar signos de alteración hemodinámica en etapas tempranas del embarazo. Sin embargo, a pesar de su inclusión en algunos protocolos de tamizaje de segundo trimestre, su implementación no ha sido generalizada y su papel en la predicción de preeclampsia aún se debate, especialmente en lo que respecta a su sensibilidad y especificidad en diferentes contextos clínicos y poblaciones. La evidencia sugiere que los hallazgos anormales en el Doppler de arterias uterinas podrían estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, pero no existe un consenso unificado sobre su aplicación sistemática en el control prenatal.

Asimismo, existen disparidades significativas entre regiones con acceso a tecnologías de diagnóstico temprano y otras donde el seguimiento del embarazo continúa basándose exclusivamente en métodos clínicos tradicionales. En muchos casos, el diagnóstico de preeclampsia se realiza cuando ya se han desarrollado síntomas severos, lo cual limita las opciones terapéuticas y expone a las pacientes a mayores riesgos.

En consecuencia, surge la necesidad de investigar con mayor profundidad si la velocimetría Doppler de la arteria uterina podría consolidarse como una herramienta predictiva efectiva en la práctica clínica cotidiana. ¿Es posible utilizar esta técnica como un método confiable para detectar precozmente a las gestantes en riesgo de desarrollar preeclampsia y así mejorar la estratificación del riesgo obstétrico?

La pregunta de investigación es: ¿Puede la velocimetría Doppler de la arteria uterina ser utilizada como un predictor confiable para la detección temprana de preeclampsia en mujeres embarazadas?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar la utilidad del Doppler de la arteria uterina como herramienta predictiva en la detección precoz de la preeclampsia.

1.3.2 Objetivos específicos

Describir la fisiopatología de la preeclampsia y los mecanismos que alteran la perfusión placentaria, relacionándolos con los cambios observados en el Doppler de la arteria uterina.

Determinar el fundamento fisiológico y técnico del Doppler de la arteria uterina, incluyendo sus criterios de interpretación y su relevancia en la estratificación del riesgo obstétrico.

Comparar los hallazgos de diferentes estudios sobre la alteración del flujo sanguíneo en la arteria uterina y su asociación con complicaciones materno-fetales, como restricción del crecimiento intrauterino, parto prematuro y mortalidad perinatal.

Evaluar su relación con otros marcadores biofísicos.

1.4 Justificación

La preeclampsia continúa siendo una de las principales causas de morbilidad materna y perinatal a nivel global. Su prevalencia estimada oscila entre el 5% y el 8% de todos los embarazos, con una carga más severa en regiones con sistemas de salud fragmentados o en vías de desarrollo. En Costa Rica, a pesar de los avances en cobertura prenatal y reducción de muertes maternas, la preeclampsia sigue representando un desafío clínico y de salud pública, dado que su presentación puede ser súbita, silenciosa y altamente letal si no se detecta a tiempo. La dificultad para diagnosticar precozmente esta patología se debe a su etiología multifactorial y a que los signos clínicos —como la hipertensión o la proteinuria— aparecen en fases relativamente avanzadas del proceso fisiopatológico. Por tanto, la identificación de herramientas que permitan predecir su aparición antes del desarrollo clínico es de vital importancia.

La ecografía Doppler de las arterias uterinas, realizada durante el segundo trimestre del embarazo, ha mostrado valor pronóstico para detectar alteraciones en la perfusión placentaria relacionadas con preeclampsia. Desde el punto de vista fisiopatológico, la preeclampsia es consecuencia de una invasión trofoblástica incompleta que impide la adecuada transformación de las arterias espirales, lo cual resulta en un flujo útero-placentario de alta resistencia. Este proceso origina hipoxia crónica e isquemia placentaria, desencadenando una cascada inflamatoria con liberación de radicales libres, citocinas proinflamatorias, factores antiangiogénicos como el sFlt-1 y daño endotelial sistémico. Todo esto contribuye a la aparición de los signos clínicos clásicos, pero también de complicaciones graves como eclampsia, síndrome HELLP, insuficiencia renal o hepática, desprendimiento prematuro de placenta y muerte fetal.(7)

La velocimetría Doppler de las arterias uterinas permite medir índices de resistencia y pulsatilidad del flujo sanguíneo, identificando aquellas gestantes con una perfusión placentaria subóptima. Estudios han demostrado que valores anormales en estas mediciones están relacionados con un mayor riesgo de complicaciones como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro, desprendimiento prematuro de placenta y muerte perinatal.

En los últimos años, el estudio de biomarcadores ha cobrado relevancia para complementar el análisis Doppler. La relación entre el factor antiangiogénico sFlt-1 y el factor de crecimiento placentario (PlGF) es uno de los más estudiados. Una relación sFlt-1/PlGF elevada predice la aparición de preeclampsia con una sensibilidad y especificidad elevadas, incluso hasta dos semanas antes de la presentación clínica. Otros marcadores como el ácido úrico, la IL-10, la IL-6, el interferón gamma y las proteínas asociadas al embarazo como PAPP-A, han sido propuestos como complementos diagnósticos.(8)

La aplicación clínica del Doppler uterino presenta varias ventajas: permite estratificar el riesgo obstétrico de forma objetiva, puede realizarse en niveles de atención secundaria e incluso en algunos centros de atención primaria con acceso a ecografía, y es útil para tomar decisiones clínicas más individualizadas. Además, su uso contribuye a evitar tanto la subestimación del riesgo como la medicalización innecesaria de gestantes sin indicios patológicos reales.

En el contexto costarricense, caracterizado por una red de atención prenatal amplia pero con limitaciones en zonas rurales, la implementación del Doppler como herramienta predictiva permitiría optimizar los recursos disponibles, priorizar las gestantes de mayor riesgo y derivarlas oportunamente a centros especializados. Desde una perspectiva académica, esta investigación busca fortalecer la evidencia local sobre el uso de la velocimetría Doppler como predictor de preeclampsia, contribuyendo al desarrollo de protocolos adaptados a la realidad costarricense. También se propone fomentar la investigación multicéntrica, la formación continua del recurso humano en salud y la adopción de tecnologías con fundamento en medicina basada en la evidencia.

En conclusión, el análisis Doppler de las arterias uterinas ofrece una herramienta clave para anticipar el desarrollo de preeclampsia y mejorar el seguimiento de embarazos de alto riesgo. Su utilidad, respaldada por estudios fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos, se ve potenciada al integrarse con marcadores bioquímicos. La aplicación de esta estrategia en Costa Rica no solo tiene el potencial de reducir la morbilidad materna y neonatal, sino también de fortalecer el modelo de atención prenatal con un enfoque preventivo, eficiente y basado en la evidencia.(9)

Una de las características más preocupantes de la preeclampsia es su capacidad de evolucionar rápidamente, incluso en mujeres previamente sanas. En algunos casos, puede presentarse en formas atípicas o sin los signos clásicos, lo que contribuye al retraso en su diagnóstico. Esta variabilidad clínica subraya la necesidad de utilizar herramientas de evaluación más objetivas, como el Doppler de las arterias uterinas, que permita una identificación temprana del riesgo, independientemente de los síntomas visibles.

El enfoque actual hacia el manejo de la preeclampsia está migrando de un modelo reactivo a uno preventivo, donde se prioriza la identificación de embarazos con alto riesgo para implementar estrategias de vigilancia estrecha e intervenciones oportunas. En este sentido, la utilidad del Doppler radica no solo en su capacidad diagnóstica, sino también en su poder como herramienta de tamizaje poblacional, especialmente cuando se combina con biomarcadores moleculares que reflejan procesos subyacentes de disfunción placentaria o inflamación endotelial.(10)

Los estudios en países europeos han demostrado que integrar la medición del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con marcadores como el PlGF y el PAPP-A mejora significativamente la predicción de preeclampsia precoz (4). En particular, el algoritmo propuesto por el Fetal Medicine Foundation ha alcanzado sensibilidades mayores al 85% en la predicción de preeclampsia antes de las 34 semanas. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que una estrategia de cribado multimodal puede ser la más eficaz.

Edad materna		años
Peso materno		kg
Talla materna		cm
Origen étnico	Caucásica	
	☐ DM tipo I	
	☐ HTA	
	☐ Fumadora durante este embarazo	
	☐ LES	

	☐ Antecedente familiar de PE		
Método de concepción	Espontáneo		
Historia obstétrica	Nulípara, sin embarazos previos >23 semanas		
Longitud cráneo-caudal fetal		mm	
IP arteria uterina		MoM	El IP de arteria uterina MoM se obtiene con la calculadora FMF
Presión arterial media		MoM	La presión arterial media MoM se obtiene con la calculadora FMF
PAPP-A sérica materna		MoM	
PIGF sérico materno		MoM	El PIGF MoM se obtiene con la calculadora FMF

Figura 1: Calculadora PE 1T, FMF. Elaboración propia, junio 2026

El uso de modelos matemáticos que integran variables clínicas (como edad materna, índice de masa corporal, antecedentes de preeclampsia), parámetros biofísicos (como la presión arterial media y el Doppler uterino) y marcadores bioquímicos, permite estratificar con mayor precisión a las gestantes. Esta aproximación no solo incrementa la eficacia del cribado, sino que permite personalizar la atención obstétrica y establecer medidas profilácticas como el uso de ácido acetilsalicílico en dosis bajas.

La implementación práctica del Doppler uterino en la red nacional de servicios de salud puede enfrentar desafíos logísticos, como la necesidad de formación del personal técnico y médico, disponibilidad de equipos con capacidad Doppler pulsado y tiempo adicional durante la consulta prenatal. Sin embargo, estos desafíos pueden ser superados con programas de capacitación continua, protocolos estandarizados y apoyo institucional.

Un aspecto clave que refuerza la necesidad de esta investigación es la existencia de grupos poblacionales con mayor susceptibilidad a desarrollar preeclampsia. Mujeres con antecedentes familiares de hipertensión gestacional, enfermedades autoinmunes, obesidad, diabetes mellitus tipo 1 o 2, embarazos múltiples o tratamientos de reproducción asistida

presentan un riesgo considerablemente más alto de desarrollar complicaciones hipertensivas del embarazo. La identificación oportuna de estas mujeres, mediante métodos como el Doppler uterino, permite iniciar una vigilancia más estrecha, instaurar tratamiento preventivo como el ácido acetilsalicílico.

Asimismo, debe considerarse que la preeclampsia no es solo una enfermedad del embarazo, sino un factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares en etapas posteriores de la vida. Diversos estudios longitudinales han demostrado que mujeres que han cursado con preeclampsia tienen una mayor incidencia de hipertensión crónica, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca a largo plazo. Por tanto, una herramienta como el Doppler uterino, más allá de su valor inmediato, podría constituir una forma temprana de identificar mujeres que requieran seguimiento cardiovascular posterior al embarazo.(11)

La utilidad del Doppler también se ha evaluado en poblaciones con acceso limitado a recursos médicos. Investigaciones realizadas en países de ingresos medios han demostrado que su inclusión en las consultas prenatales mejora significativamente la vigilancia obstétrica sin necesidad de grandes inversiones tecnológicas. El Doppler, al ser parte de una ecografía rutinaria, no requiere equipos adicionales costosos y puede ser interpretado por personal capacitado con formación básica en obstetricia y ecografía.

Por otro lado, es importante destacar el papel del Doppler en la toma de decisiones clínicas relacionadas con la interrupción del embarazo. En casos donde se identifica una resistencia anormal del flujo uterino, los equipos médicos pueden anticiparse a desenlaces desfavorables y decidir el momento óptimo para la finalización del embarazo, balanceando el riesgo materno con la madurez fetal. Esto puede prevenir nacimientos de emergencia y permitir la preparación adecuada de equipos neonatales, lo cual impacta positivamente en los desenlaces perinatales.

Otro argumento fundamental que refuerza la pertinencia de esta investigación es el impacto emocional, psicológico y económico que generan las complicaciones hipertensivas del embarazo tanto en la madre como en su familia. La incertidumbre asociada al diagnóstico, la necesidad de hospitalizaciones prolongadas, el miedo a la muerte materna o fetal, y las posibles secuelas del recién nacido pretérmino pueden generar altos niveles de estrés y

ansiedad. La predicción temprana, al permitir una planificación más racional de los cuidados y un acompañamiento más cercano, puede reducir muchas de estas consecuencias emocionales negativas. (12)

Desde una perspectiva de salud pública, reducir las complicaciones de la preeclampsia tiene un efecto directo sobre los indicadores de calidad de atención obstétrica, como la razón de mortalidad materna, el índice de recién nacidos con bajo peso al nacer, y las tasas de parto pretérmino. En un país como Costa Rica, comprometido con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS), particularmente con el ODS 3 que busca garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos, este tipo de intervenciones preventivas cobra aún más relevancia. Además, al mejorar los desenlaces perinatales, se reducen los costos asociados al cuidado neonatal intensivo, que representan una carga significativa para los sistemas de salud.

Por tanto, más allá de su valor diagnóstico, el Doppler uterino puede verse como una inversión en salud poblacional con beneficios tanto clínicos como económicos. En resumen, esta investigación propone una línea de acción concreta, viable y basada en evidencia científica que puede mejorar significativamente el abordaje del embarazo de alto riesgo. Su valor radica no solo en su aplicabilidad inmediata, sino también en su capacidad de transformar el modelo de atención prenatal hacia uno más predictivo, personalizado y preventivo. La implementación sistemática del Doppler de arterias uterinas como herramienta de tamizaje debe considerarse una prioridad en el contexto obstétrico costarricense contemporáneo. Esta estrategia, con una AUC validada de 0,818 en población latinoamericana, representa.(13)

Limitaciones

Las limitaciones identifican los aspectos que no podrán ser cubiertos por el estudio o que podrían incidir en la forma en que se interpretan los resultados, debido a restricciones propias del contexto, la temporalidad o la metodología empleada (14).

1. Horizonte temporal de los datos: el análisis se desarrollará con base en información disponible desde 2015 hasta el primer semestre del año 2026, por lo que no se

evaluarán reformas, protocolos o políticas implementadas con posterioridad a julio de 2026 (15).

2. Accesibilidad y sesgo de fuentes: la investigación dependerá de la obtención de datos de fuentes oficiales (bases de datos nacionales e internacionales) y de la disponibilidad a través de estas instituciones.
3. Variabilidad en la medición Doppler: las determinaciones de velocidad y pulsatilidad del flujo uterino se garantizaran a través de la homogeneidad de la técnica de todos los estudios realizados (16).

Alcances

Este estudio se propone evaluar la utilidad de la velocidad del flujo de la arteria uterina en la primera mitad del embarazo, asociada a biomarcadores séricos (por ejemplo, PlGF, PAPP-A), mediante:

- Análisis de índices Doppler; índice de pulsatilidad realizados entre las 11 y 13+6 semanas de gestación.
- Integración de datos ecográficos con niveles séricos de biomarcadores en un modelo multivariable para predecir preeclampsia precoz y tardía.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

La introducción de la técnica Doppler en obstetricia se debe al estudio pionero de Campbell et al. publicado en 1983 bajo el título “*New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow*”(17). El objetivo general de este trabajo fue aplicar Doppler pulsado con gating para evaluar la perfusión uteroplacentaria midiendo el flujo en las arterias uterinas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. .

La metodología consistió en emplear ultrasonido Doppler pulsado para registrar el perfil de velocidad del flujo en las arterias uterinas (arterias arcuatas) en segundo y tercer trimestre (17). A partir de 30 embarazos normales se elaboró un nomograma del índice de frecuencia,

que en condiciones normales mostró alta velocidad diastólica y baja pulsatilidad. Además se incluyeron 31 embarazos con complicaciones; en 14 de ellos se observaron alteraciones en la onda (incisura diastólica) compatibles con resistencia vascular elevada, asociadas a una alta frecuencia de hipertensión gestacional proteinúrica, restricción del crecimiento e hipoxia fetales. Los autores concluyeron que esta técnica no invasiva podría advertir precozmente la insuficiente perfusión uteroplacentaria y servir para evaluar métodos de mejora del flujo sanguíneo uterino(17).

El aporte de este estudio al trabajo actual sobre velocimetría Doppler de la arteria uterina como predictor de preeclampsia es fundamental. Al demostrar que la persistencia de una incisura diastólica en el perfil Doppler uterino se asociaba con mayor riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y crecimiento intrauterino restringido, sentó las bases para su inclusión en protocolos de tamizaje prenatal. Además, en la década de 1990 la técnica se expandió por Latinoamérica: en Venezuela, grupos liderados por Ortega y Sosa Olavarría fueron pioneros en su aplicación clínica, definiendo criterios diagnósticos basados en Doppler en la práctica obstétrica(18).

1.5.2 Antecedentes internacionales

En el estudio de Cairo González et al. (2020) titulado “Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y de resultados adversos maternos y perinatales”(6), se diseñó un análisis observacional, descriptivo y prospectivo de corte longitudinal con 243 gestantes de alto riesgo obstétrico, en quienes se definió Doppler uterino patológico la presencia persistente de un índice de pulsatilidad (IP) o índice de resistencia (IR) > percentil 95, o muesca diastólica bilateral; las pacientes con Doppler alterado presentaron mayor incidencia de hematoma retroplacentario, parto pretérmino, restricción del crecimiento intrauterino y necesidad de cesárea, mostrando además alta especificidad para descartar eventos adversos maternos y perinatales, especialmente en gestantes con enfermedades autoinmunes o historia previa de preeclampsia, grupo en el que la prueba resultó más predictiva. En un estudio prospectivo posterior, Jayson et al. (2021) titulado “First trimester uterine artery Doppler screening in the prediction of adverse pregnancy outcomes.”(19) evaluaron el IP de la arteria uterina entre las 11 y 14 semanas de gestación en 270 gestantes, definiendo Doppler patológico como IP > percentil 95, y hallaron que un

IP elevado se asoció significativamente con preeclampsia de inicio temprano, restricción del crecimiento intrauterino y otras complicaciones perinatales, con una sensibilidad cercana al 75 % y especificidad superior al 80 % en la curva ROC para la predicción de eventos hipertensivos durante el embarazo. De manera complementaria, Singh et al. (2022) en su artículo : “Prediction of preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler and pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A): a prospective study in Chhattisgarh, India.”(20) combinaron Doppler de arterias uterinas y niveles de PAPP-A en el primer trimestre (11–13⁺⁶ sem.) en una cohorte en Chhattisgarh (India), encontrando que si bien la sensibilidad individual del Doppler y de PAPP-A fue de 60 % y 55 % respectivamente, la combinación de ambos marcadores elevó la capacidad predictiva al 85 % y alcanzó un valor predictivo negativo superior al 90 % para descartar preeclampsia⁸. Estos antecedentes internacionales respaldan la utilidad de la medición de la velocidad de flujo uterino en la primera mitad del embarazo como herramienta de tamizaje para la preeclampsia en diversas poblaciones de riesgo.(21,22)

1.5.3 Antecedentes nacionales

L En Costa Rica, aunque la investigación formal sobre el Doppler de arterias uterinas aún es limitada, se reconoce su aplicación creciente en centros especializados para la vigilancia de embarazos de alto riesgo. Un aporte importante a la literatura local proviene de Brenes Mendieta y Ceciliano (2017) (23), quienes en su tesis de especialidad titulada “Ultrasonido Doppler de la arteria uterina como método predictivo de preeclampsia” evaluaron la capacidad de esta técnica para predecir preeclampsia en el medio hospitalario costarricense. El objetivo general de su estudio fue determinar la asociación entre una onda Doppler uterina anormal en el segundo trimestre del embarazo y el desarrollo subsiguiente de preeclampsia u otras complicaciones materno-perinatales en pacientes costarricenses clasificadas como de alto riesgo.

Esta investigación nacional consistió en un estudio clínico observacional llevado a cabo en hospitales de referencia, donde se examinó a las gestantes entre las semanas 20 y 26 de gestación mediante ecografía Doppler de arterias uterinas. De forma análoga a estudios

previos, se definió como patológica aquella onda con índices de resistencia/pulsatilidad elevados (por encima del rango normal para la edad gestacional) o con incisura protodiastólica bilateral persistente en el segundo trimestre.

Los hallazgos principales indicaron que la presencia de una onda Doppler uterina anormal en el segundo trimestre se asociaba con una probabilidad hasta seis veces mayor de desarrollar preeclampsia, especialmente en mujeres con antecedentes clínicos relevantes (por ejemplo, preeclampsia previa o trastornos autoinmunes). Además, de manera consistente con estudios internacionales, en este estudio local se identificaron asociaciones significativas entre los resultados Doppler uterinos patológicos y varios eventos adversos: mayor frecuencia de parto pretérmino, incidencia de CIUR y necesidad de admisión neonatal a cuidados intensivos, en comparación con las pacientes cuyo Doppler fue normal. En particular, el subgrupo de gestantes con enfermedades autoinmunes o con historia previa de preeclampsia mostró. Una fuerte correlación entre la flujometría uterina anormal y la aparición de complicaciones hipertensivas (medida por un valor de V de Cramer > 0.8), lo que refuerza el valor del Doppler como marcador temprano de riesgo en el entorno hospitalario costarricense. Este antecedente nacional resulta de gran relevancia para el presente estudio, ya que justifica la necesidad de integrar el Doppler de la arteria uterina dentro del protocolo de tamizaje de preeclampsia en Costa Rica. Los hallazgos locales confirman que, si bien el Doppler uterino no está planteado como un tamizaje universal para todas las gestantes, su uso dirigido en poblaciones de alto riesgo puede optimizar la identificación temprana de casos susceptibles. En otras palabras, la evidencia costarricense respalda que la implementación selectiva de la velocimetría Doppler – complementando la evaluación clínica y otros marcadores, tiene el potencial de mejorar la prevención de complicaciones maternas y neonatales derivadas de la preeclampsia en nuestro país, alineándose con las recomendaciones internacionales pero adaptada a nuestra realidad clínica.

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) publicó en 2022 el “Protocolo Clínico de Atención a las Mujeres con Trastornos Hipertensivos durante el Embarazo” (24), elaborado por un equipo multidisciplinario de expertos nacionales en ginecología, obstetricia, enfermería y otras áreas de la salud. El objetivo principal de este protocolo es estandarizar la atención de las gestantes con trastornos hipertensivos, incluyendo la preeclampsia, mediante la incorporación de estrategias basadas en la mejor evidencia científica disponible. El

documento enfatiza la importancia del tamizaje temprano y la identificación de factores de riesgo para reducir la morbi-mortalidad materna y perinatal asociada a estas patologías.

En cuanto a la metodología, el protocolo fue desarrollado siguiendo el formato y metodología institucional de la CCSS, con revisión exhaustiva de la literatura nacional e internacional, y la adaptación de recomendaciones de organismos reconocidos como la ACOG y la ISSHP. El documento establece que la preeclampsia es una de las principales causas de complicaciones graves durante el embarazo en Costa Rica, y que su detección oportuna es fundamental para mejorar los desenlaces maternos y fetales. Entre las recomendaciones más relevantes, el protocolo incorpora el uso de la velocimetría Doppler de las arterias uterinas en el primer y segundo trimestre como herramienta para la estratificación del riesgo en gestantes con antecedentes clínicos relevantes (como hipertensión crónica, preeclampsia previa o enfermedades autoinmunes). Además, se detallan algoritmos de tamizaje y manejo, así como intervenciones preventivas como la administración de aspirina y calcio en mujeres identificadas como de alto riesgo.

Este antecedente nacional es de suma importancia para la presente investigación, ya que respalda y justifica el uso del Doppler de arterias uterinas como parte del protocolo de tamizaje de preeclampsia en el contexto costarricense. La inclusión de esta herramienta diagnóstica en la normativa oficial de la CCSS refuerza la pertinencia de su aplicación en la práctica clínica local, alineando la atención prenatal con estándares internacionales y adaptándola a la realidad epidemiológica del país. Asimismo, el protocolo identifica un vacío en la investigación local sobre la efectividad y los resultados del Doppler uterino en la población costarricense, lo que subraya la relevancia de estudios como el presente para fortalecer la base de evidencia nacional y optimizar las estrategias de prevención de la preeclampsia.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Historia, definición, clasificación y prevalencia de los trastornos hipertensivos del embarazo.

2.1.1 Historia de los trastornos hipertensivos del embarazo

La preeclampsia-eclampsia se conoce desde la antigüedad. Existen descripciones sugestivas en textos médicos egipcios (p.ej. Papiro de Kahun, ca. 1850 a.C.) que aluden a convulsiones posparto (25). Hipócrates (460-370 a.C.) reconocía que las convulsiones asociadas a la gestación eran fatales para la madre. Durante siglos la eclampsia se confundió con la epilepsia hasta que en 1739 Sauvages la distinguió como entidad propia del embarazo. En 1843 Lever y Simpson describieron por primera vez la presencia de proteinuria en gestantes eclámpticas. En el siglo XIX la mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia llegó al 30 %. A principios del XX, con la introducción de la atención prenatal sistemática (Ballantyne, 1901) y mejores cuidados obstétricos, la mortalidad derivada de estos cuadros disminuyó drásticamente (de 5–9 % de defunciones maternas por parto a niveles de 0,5–0,9 % en algunos países desarrollados). {Citation}

Históricamente se emplearon términos obsoletos para estos síndromes, tales como *toxemia del embarazo*, *gestosis* o EPH (edema, proteinuria e hipertensión)(26). Estas expresiones presuponían una toxina circulante de origen desconocido y ya no se usan en la práctica clínica actual. A finales del siglo XX quedaron sustituidas por clasificaciones basadas en la fisiopatología y la presencia o ausencia de daño orgánico (hipertensión crónica, gestacional, preeclampsia con o sin otras lesiones), tal como recogen las guías modernas.

2.1.2 Definición y clasificación según la ISSHP 2021

Las guías ISSHP 2021 definen la hipertensión en el embarazo como PAS $\geq$ 140 mmHg o PAD $\geq$ 90 mmHg confirmada tras 20 semanas de gestación (27). Esta definición incluye toda hipertensión nueva (“de novo”) en la gestación; la ISSHP la clasifica en cuatro entidades principales (5):

1) Hipertensión crónica: HTA presente antes del embarazo o detectada antes de 20 semanas (de causa esencial o secundaria).

2) Hipertensión gestacional: HTA que aparece ≥ 20 semanas sin proteinuria ni otros signos de daño (es, en esencia, HTA de inicio tardío).

3) Preeclampsia de novo: HTA de novo ≥ 20 semanas acompañada por nueva aparición de proteinuria o evidencia de disfunción orgánica materna (renal, hepática, neurológica, hematológica) o disfunción uteroplacentaria (p. ej. restricción del crecimiento fetal, ablación placentaria o Doppler anómalo). Esta definición amplía el concepto clásico de preeclampsia al incluir manifestaciones extra-renales y signos de insuficiencia placentaria.

4) Preeclampsia sobreañadida a HTA crónica: mujer con hipertensión conocida antes de 20 semanas que desarrolla proteinuria u otros criterios de preeclampsia durante la gestación.

La ISSHP 2021 enfatiza que la preeclampsia no debe etiquetarse en embarazo en curso como “leve” o “grave”, pues puede progresar rápidamente y todas las gestantes portadoras son de riesgo. Las guías establecen umbrales diagnósticos (p. ej. proteinuria $\geq 0,3$ g/24 h) y consideran criterios complementarios de disfunción orgánica para apoyar el diagnóstico. En conjunto, la clasificación ISSHP distingue claramente la HTA previa de la inducida por el embarazo, y subdivide la preeclampsia según la presencia de signos clínicos, de laboratorio o ecográficos de daño materno o fetal. Esta definición internacionalmente aceptada aporta uniformidad diagnóstica y facilita el manejo según el tipo de hipertensión gestacional.(28)

2.1.3 Prevalencia e impacto global

Los trastornos hipertensivos afectan una proporción significativa de embarazos. En la actualidad se estima que complican aproximadamente entre el 5–10 % de todas las gestaciones, de las cuales el 3–5 % correspondería a preeclampsia. En series clínicas recientes se informa que el 6–8 % de las gestantes desarrollan algún estado hipertensivo, de las cuales cerca de un tercio corresponden a preeclampsia. Las tasas varían según la población: por ejemplo, en países desarrollados se reporta en torno a 1 caso de eclampsia por 2.000 nacimientos, mientras que en países de ingresos bajos esta cifra puede oscilar entre 1/100 y 1/1.700 (25).

El impacto materno y perinatal de estos trastornos es notable. Preeclampsia/eclampsia contribuyen anualmente a unas 600.000 muertes maternas globales, el 99 % en países de

bajos ingresos, correspondiendo directamente a la preeclampsia/eclampsia más de 50.000 de estos fallecimientos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cerca de 4 millones de mujeres desarrollan preeclampsia cada año y unos 100.000 presentan convulsiones eclámpticas, concentrándose más del 90 % de estos casos en países en desarrollo. En términos relativos, los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son responsables de aproximadamente el 15 % de las muertes maternas y se consideran la principal causa de mortalidad fetal (mortinatos) asociada al embarazo. Por ejemplo, un metaanálisis reciente realizado por la OMS indica que los THE son responsables de alrededor del 16 % de la mortalidad materna mundial en 2020 (29). En Estados Unidos el incremento de factores de riesgo cardio metabólicos ha traducido en un alza de estos cuadros: los CDC reportaron que la prevalencia de los THE en hospitalizaciones por parto subió del ~13 % (2017) al 16 % (2019) (30). Las mujeres de mayor edad gestacional, obesidad o diabetes tienen mayor incidencia de THE. Además, existen marcadas disparidades: p. ej., los THE afectan a más de 1 de cada 5 mujeres afroamericanas embarazadas en EE.UU., frente a ~1 de cada 6 en mujeres de otras etnias, reflejando desigualdades en atención sanitaria y factores socioeconómicos.

En conjunto, la alta frecuencia y severidad de los trastornos hipertensivos del embarazo los convierten en prioridad de salud pública. Constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en el mundo. La mortalidad materna relacionada con el embarazo ha descendido en años recientes, pero el incremento sostenido de la hipertensión gestacional obligatoria a reforzar la prevención, la detección temprana y el tratamiento oportuno para reducir complicaciones y salvar vidas.

2.2 Fisiopatología de la preeclampsia

La preeclampsia es una patología multisistémica que se desarrolla exclusivamente en presencia de placenta y se resuelve tras su expulsión, lo que evidencia su origen placentario. Su fisiopatología se basa en una secuencia de eventos: una implantación defectuosa de la placenta, hipoxia sostenida, disfunción endotelial y una respuesta inflamatoria sistémica, con alteraciones hemodinámicas que explican las manifestaciones clínicas maternas y fetales (31).

2.2.1 Remodelación anormal de las arterias espirales uterinas

En el embarazo normal, las arterias espirales del útero sufren una transformación fisiológica inducida por el trofoblasto extraveloso, que reemplaza el endotelio y las capas musculares de las arterias para convertirlas en vasos de baja resistencia y alta capacitancia. Esta remodelación permite el adecuado suministro de oxígeno y nutrientes al feto en desarrollo.(32)

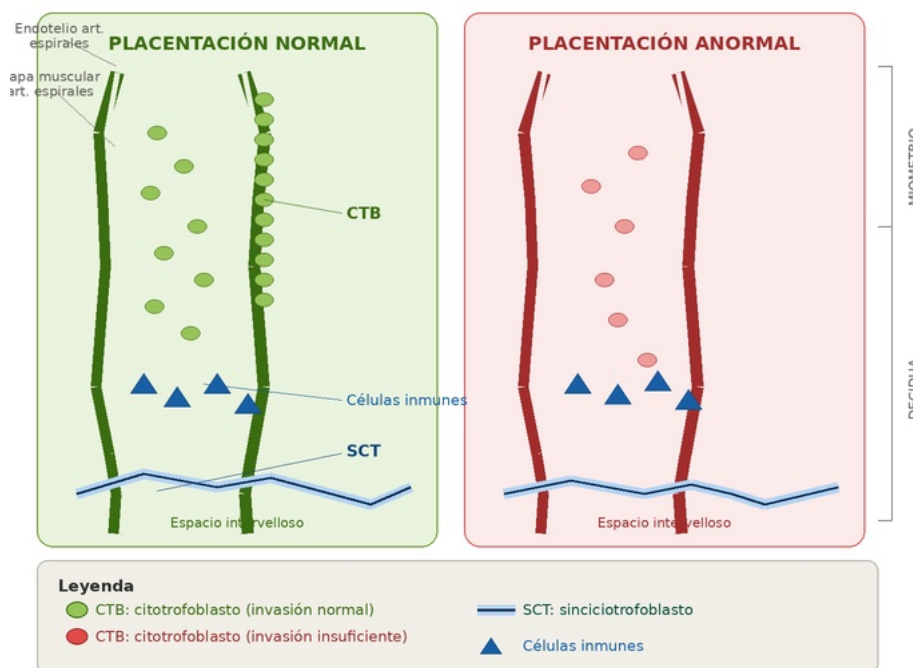


Figura 2: Placentación normal vs anormal. Elaboración propia, junio 2026

En la preeclampsia, este proceso de invasión trofoblástica es incompleto o defectuoso. Las arterias espirales retienen su estructura muscular y su calibre estrecho, permaneciendo reactivas a estímulos vasoconstrictores, lo que conlleva una perfusión placentaria deficiente, con episodios de hipoxia intermitente. Esta insuficiente transformación vascular se ha considerado el evento inicial clave en la fisiopatología de la enfermedad, y se ha vinculado con la activación de factores antiangiogénicos y proinflamatorios.

2.2.2 Hipoxia placentaria e isquemia

La hipoxia crónica derivada de la remodelación incompleta provoca alteraciones moleculares significativas en las células del trofoblasto. Estudios han demostrado que esta hipoxia persistente estimula la producción de factores de transcripción como HIF-1 α y HIF-2 α , que regulan genes relacionados con la respuesta adaptativa al bajo oxígeno. De forma notable, se ha observado una sobreexpresión de HIF-2 α en placentas preeclámpticas, particularmente en células trofoblásticas, lo cual incrementa la expresión del receptor antiangiogénico soluble sFlt-1 (VEGFR-1 soluble) hif 2.

Este desequilibrio entre factores angiogénicos (como el PlGF y VEGF) y antiangiogénicos (sFlt-1) crea un ambiente hostil en la placenta, caracterizado por un defecto en la angiogénesis y deterioro de la función vascular. A su vez, la isquemia placentaria desencadena la liberación de mediadores inflamatorios y fragmentos sincitiales que entran en la circulación materna y perpetúan la respuesta sistémica adversa(33).

2.2.3 Disfunción endotelial sistémica

La consecuencia directa de la hipoxia e isquemia placentaria es la disfunción generalizada del endotelio materno, que se considera el sello distintivo de la preeclampsia. Esta disfunción implica una pérdida de la capacidad vasodilatadora, aumento de la permeabilidad capilar, activación de leucocitos y plaquetas, y alteración del equilibrio entre prostaciclina y tromboxano A₂.

Entre los mecanismos más importantes se encuentra la disminución en la producción de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador sintetizado por el óxido nítrico sintasa (NOS) endotelial. Las pacientes con preeclampsia muestran niveles significativamente reducidos de NO y su disminución se correlaciona negativamente con los parámetros Doppler de las arterias uterinas. También se ha documentado una sobreexpresión de citocinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α , que contribuyen a la activación del endotelio y al aumento de la resistencia vascular.

En este contexto, la alteración hemodinámica conduce a hipertensión, proteinuria por daño glomerular endotelial (glomérulo endoteliosis), y afectación de órganos blanco como el hígado, cerebro y riñones.

2.2.4 Estrés oxidativo y lesión por reperfusión

Otro aspecto clave en la fisiopatología de la preeclampsia es el estrés oxidativo, entendido como el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad antioxidante del organismo. En el embarazo normal, se produce un aumento fisiológico de ERO, pero este se mantiene controlado por mecanismos antioxidantes. En la preeclampsia, sin embargo, la hipoxia intermitente con episodios de reperfusión exagera la producción de radicales libres que dañan lípidos, proteínas y ADN celular.

La lesión por reperfusión genera fragmentos placentarios y productos proinflamatorios que amplifican la respuesta inmunitaria materna, promoviendo la liberación de más citocinas inflamatorias, así como factores antiangiogénicos como el sFlt-1 y endoglina soluble (sEng) biomarcadores. Estos factores perpetúan el daño endotelial, estableciendo un círculo vicioso entre hipoxia, estrés oxidativo y disfunción vascular sistémica.

El estrés oxidativo también ha sido implicado en la regulación epigenética de microARNs placentarios, como los miR-210 y miR-155, que afectan la función del trofoblasto e inhiben aún más la remodelación vascular normal.

2.3 Citocinas y mediadores inflamatorios en la preeclampsia

La preeclampsia es considerada un estado de activación inmunológica sistémica, caracterizado por un desbalance entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. Este desequilibrio favorece una respuesta de tipo Th1, asociada a inflamación, en detrimento de una respuesta reguladora Th2, característica del embarazo normal. Las citocinas juegan un papel esencial en la regulación de la respuesta inmunitaria materna al aloinjerto fetal y su alteración se vincula estrechamente con la disfunción endotelial, la vasoconstricción, y el daño placentario observados en la preeclampsia.

2.3.1 Interleucina-6 (IL-6)

La IL-6 es una citocina proinflamatoria producida por monocitos, macrófagos, células endoteliales y trofoblastos. Participa en la activación de células B, diferenciación de linfocitos T y producción de proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva. En la preeclampsia se ha documentado un aumento significativo de los niveles plasmáticos de IL-6 en comparación con embarazadas normotensas. Este incremento se correlaciona de forma positiva con la presión arterial sistólica y diastólica, lo que sugiere su implicación en el mecanismo hipertensivo de la enfermedad.

En un estudio realizado por Reyna et al.(34), las concentraciones medias de IL-6 en pacientes preeclámpticas fueron de $31,4 \pm 3,5$ pg/ml frente a $25,2 \pm 5,7$ pg/ml en mujeres normotensas ($p < 0,05$), observándose una correlación moderada y significativa con la hipertensión arterial. Esta citocina además promueve la producción de radicales libres y la activación de la vía del NF- κ B, perpetuando el ciclo inflamatorio (34).

2.3.2 Interleucina-10 (IL-10)

La IL-10 es una citocina antiinflamatoria clave, producida por células T reguladoras, monocitos y macrófagos, que inhibe la síntesis de IL-1, TNF- α e IL-6, así como la expresión de moléculas coestimuladoras en células presentadoras de antígenos. Durante el embarazo normal, la IL-10 favorece la tolerancia inmunológica materno-fetal, modulando la actividad de linfocitos y células natural killer.

En mujeres con preeclampsia, se ha observado una disminución significativa en los niveles séricos de IL-10. Reyna et al. encontraron concentraciones de $15,9 \pm 3,1$ pg/ml en preeclámpticas versus $90,6 \pm 20,0$ pg/ml en mujeres sanas, con una fuerte correlación negativa con la presión arterial sistólica y diastólica ($r = -0,823$ y $-0,825$, respectivamente; $p < 0,05$).

Esta disminución de IL-10 puede explicar la exacerbación de la respuesta inflamatoria en la preeclampsia y la pérdida de control sobre las citocinas proinflamatorias, contribuyendo al ambiente prooxidativo y a la activación endotelial característicos de la enfermedad (35).

2.3.3 Interferón gamma (IFN- γ)

El IFN- γ es una citocina producida principalmente por linfocitos T CD4 + Th1, linfocitos CD8 + y células NK. Se le reconoce como un potente activador de macrófagos y modulador de la inmunidad celular, con capacidad para inducir la expresión de MHC clase II y promover la inflamación. En el embarazo normal, los niveles de IFN- γ son bajos, favoreciendo una respuesta inmunológica tolerogénica.

En preeclampsia, se ha reportado un incremento significativo de IFN- γ , lo cual refleja una activación exagerada de la inmunidad celular. En el estudio de Reyna et al., las pacientes preeclámpticas presentaron niveles de $75,5 \pm 27,7$ pg/ml frente a $54,2 \pm 29,6$ pg/ml en embarazadas normotensas ($p < 0,05$), con una correlación positiva y significativa con la presión arterial sistólica y diastólica interferón gamma.

El exceso de IFN- γ puede potenciar la apoptosis trofoblástica, alterar la remodelación vascular y promover la secreción de otras citocinas proinflamatorias, como TNF- α , exacerbando la respuesta inmunopatológica de la preeclampsia (36).

2.3.4 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El TNF- α es una de las citocinas proinflamatorias más relevantes en la patogénesis de la preeclampsia. Es secretado principalmente por macrófagos y células T activadas y tiene efectos pleiotrópicos: induce la expresión de moléculas de adhesión, aumenta la permeabilidad endotelial, promueve la apoptosis celular y favorece la producción de especies reactivas de oxígeno.

Las pacientes con preeclampsia muestran niveles significativamente más elevados de TNF- α en comparación con mujeres embarazadas normotensas. En el estudio de Reyna et al., las concentraciones fueron considerablemente mayores en el grupo preeclámptico y se correlacionaron positivamente con parámetros de velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas (índice de pulsatilidad, índice de resistencia y relación sístole/diástole) fnt y Doppler.

Este hallazgo sugiere que el TNF- α no solo interviene en la inflamación sistémica, sino que también se relaciona directamente con el daño vascular uteroplacentario, siendo un potencial biomarcador de severidad en la preeclampsia (2,37–39).

2.4 Biomarcadores moleculares y angiogénicos

2.4.1 sFlt-1 (receptor tipo Fms soluble)

El *sFms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) es la forma soluble del receptor-1 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-1), secretada principalmente por el sincitiotrofoblasto placentario en condiciones de disfunción placentaria. Este receptor captura e inhibe moléculas pro-angiogénicas como el factor de crecimiento placentario (PlGF) y el VEGF, provocando un desequilibrio angiogénico en la circulación materna. En embarazos complicados con preeclampsia, las placentas disfuncionales producen cantidades anormalmente altas de sFlt-1. Su función fisiológica principal es promover vasoconstricción generalizada (al secuestrar VEGF y PlGF) para intentar compensar la perfusión disminuida del lecho placentario.

En la práctica clínica, se ha observado que niveles séricos elevados de sFlt-1 aparecen semanas antes de la manifestación clínica de la preeclampsia, y se correlacionan con la gravedad del trastorno hipertensivo. Por ejemplo, se ha comprobado que gestantes con PE presentan sFlt-1 significativamente mayores y PlGF más bajos que controles sanos (33,40–43).

2.4.2 PlGF (Placental Growth Factor)

El *factor de crecimiento placentario* (PlGF) es una citoquina pro-angiogénica secretada por el sincitiotrofoblasto desde etapas tempranas del embarazo (detectable en sangre materna a partir de la implantación). El PlGF estimula la formación de nuevos vasos y la proliferación endotelial; sus niveles en sangre materna aumentan progresivamente durante el primer trimestre. En embarazos normales, los niveles de PlGF reflejan el crecimiento y la masa placentaria. Por el contrario, en la preeclampsia la producción placentaria de PlGF está significativamente reducida. Estudios histopatológicos muestran que esta disminución se correlaciona directamente con la severidad de la disfunción placentaria y del crecimiento

intrauterino restringido (RCIU). En otros términos, la baja concentración de PlGF en el segundo o tercer trimestre es un marcador de estrés placentario (por ejemplo, por insuficiente invasión trofoblástica). De hecho, revisiones sistemáticas han confirmado que las gestantes que desarrollan preeclampsia tienen niveles séricos de PlGF marcadamente inferiores en las semanas previas al diagnóstico, en comparación con controles en pacientes sanas (3).

2.4.3 Relación sFlt-1/PlGF

La razón sFlt-1/PlGF cuantifica el equilibrio angiogénico en sangre materna: valores altos indican exceso de antiangiogénicos (sFlt-1) frente a factores pro-angiogénicos (PlGF). Este cociente ha demostrado gran utilidad clínica como marcador diagnóstico y pronóstico de preeclampsia. Estudios prospectivos y ensayos clínicos masivos han validado puntos de corte específicos. Por ejemplo, el estudio PROGNOSIS (1,050 pacientes) halló que una relación ≤ 38 tiene un valor predictivo negativo de 94.3% para descartar preeclampsia en las siguientes 4 semanas en gestantes con sospecha clínica entre 24-36+6 semanas. Asimismo, valores elevados de la relación confirman preeclampsia: un corte de >85 (antes de 34 semanas) ofreció 99.5% de especificidad, y >110 (≥ 34 semanas) 95.5% de especificidad para diagnóstico de PE. Estos resultados indican que una relación baja prácticamente descarta PE a corto plazo, mientras que una relación alta predice con alta certeza su ocurrencia. Revisión sistemática reciente concluye que el cociente sFlt-1/PlGF posee precisión diagnóstica moderada y es especialmente útil para descartar la enfermedad en embarazadas con síntomas sugestivos. En consecuencia, protocolos internacionales (por ejemplo, NICE) recomiendan su uso a partir de las 20 semanas para guiar la atención: una ratio baja identifica embarazadas seguras para manejo ambulatorio, mientras que una ratio elevada orienta a ingreso y tratamiento precoz (44,45)

2.4.4 Ácido úrico

El ácido úrico sérico es un metabolito final de la degradación de purinas que, en condiciones normales, se elimina principalmente por filtración renal. En el contexto de la preeclampsia, se ha observado un incremento frecuente en los niveles maternos de ácido úrico. Hasta el 30–

60% de las gestantes con PE presentan hiperuricemia. Este aumento se atribuye a la vasoconstricción renal y la isquemia producto de la disfunción endotelial: la perfusión glomerular disminuida reduce la excreción y eleva el ácido úrico. Estudios clínicos históricos han documentado consistentemente valores significativamente superiores de ácido úrico en mujeres con preeclampsia (leve o severa) y eclampsia respecto a controles normotensos. Además, la hiperuricemia se correlaciona con marcadores de gravedad: aumenta con la proteinuria, disfunción hepática y descenso de plaquetas, y se ha mostrado asociada a complicaciones fetales (por ejemplo, es predictor de bajo peso al nacer mejor que otros parámetros). Se ha llegado incluso a sugerir que las elevaciones de ácido úrico aparecen en etapas muy tempranas de PE y que podría ser uno de los indicadores más sensibles disponibles para la enfermedad (46,4).

2.4.5 PAPP-A (Proteína plasmática asociada al embarazo)

La PAPP-A es una metaloproteinasa (proteasa del factor de crecimiento similar a insulina, IGF) secretada por el trofoblasto placentario. Se detecta en sangre materna desde el primer trimestre (incluso a las pocas semanas de implantación) y sus niveles aumentan a medida que progresa la gestación. Fisiológicamente, la PAPP-A rompe proteínas transportadoras de IGF (IGFBPs), liberando IGF activo que promueve el crecimiento y la invasión trofoblástica. Por ello, niveles adecuados de PAPP-A son esenciales para el desarrollo normal del volumen placentario. En contraste, niveles bajos de PAPP-A reflejan un trofoblasto subactivo: el IGF permanece inactivo, lo que resulta en placenta de menor volumen y compromiso del crecimiento fetal. Clínicamente se ha asociado esta deficiencia de PAPP-A con complicaciones obstétricas: numerosas cohortes han encontrado que las gestantes con PAPP-A disminuida en el primer trimestre tienen mayor riesgo de RCIU, restricción del crecimiento y trastornos hipertensivos. Por ejemplo, un estudio español documentó que PAPP-A en percentil ≤ 5 en MoM se relacionó con 3.8 veces más de riesgo de desarrollar hipertensión gestacional o preeclampsia. Complementariamente, un metaanálisis reciente (2025) revisó 22 estudios (33,651 mujeres) y confirmó que los casos de PE presentan PAPP-A significativamente menor en el primer trimestre: el efecto medio estándar fue -0.24 en PE temprana y -0.17 en PE total, versus controles. Estas diferencias estadísticamente significativas apuntan a que la PAPP-A baja tiene valor predictivo (47).

2.4.6 hCG libre (subunidad β de hCG)

La subunidad β libre de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) es producida por el sincitiotrofoblasto poco después de la implantación. Se detecta en sangre materna alrededor de los 9-10 días postovulación y alcanza su pico al final del primer trimestre (10-13 semanas). En el screening combinado del primer trimestre se mide para detectar aneuploidías, pero también se ha estudiado en relación con PE. Diversos estudios han asociado valores extremos de β -hCG con complicaciones placentarias: niveles bajos han mostrado correlación con crecimiento intrauterino retardado, abortos y aparición de preeclampsia precoz. Esto se interpreta como un signo de placenta poco activa. Paradójicamente, otros análisis (por ejemplo, Brennan et al.) han observado que *valores elevados* de β -hCG libre en el primer trimestre también pueden indicar riesgo aumentado de PE y RCIU, sugiriendo que tanto deficiencias como excesos extremos reflejan disfunción placentaria. En todo caso, al contrario que sFlt-1/PlGF, la β -hCG libre no sirve como marcador específico de PE; varía ampliamente y puede elevarse en otras situaciones. Se le atribuye utilidad en predicción cuando se usa junto a otros parámetros (p. ej. PAPP-A y Doppler), no como prueba independiente (48).

2.4.7 MicroARN placentarios

Los microARN (miARN) son pequeñas moléculas no codificantes de ARN ($\approx$ 19-25 nucleótidos) que regulan la expresión génica mediante degradación o inhibición de traducción de ARNm. En las últimas décadas se ha descubierto que determinados miARN originarios del tejido placentario juegan papeles críticos en la biología trofoblástica. Estos miARN placentarios regulan procesos como proliferación, invasión celular y diferenciación del sincitiotrofoblasto. En la preeclampsia, la alteración de la placenta se asocia a perfiles anómalos de expresión de varios miARN. Por ejemplo, Hromadnikova et al. reportaron que embarazadas con PE, hipertensión gestacional o RCIU tenían niveles significativamente menores de miARN como miR-100-5p, miR-125b-5p y miR-199a-5p en comparación con controles sanas. Estas observaciones indican que los miARN circulantes reflejan el estado placentario y podrían captar disfunciones antes de que se manifiesten clínicamente. Metaanálisis recientes han cuantificado el valor predictivo de los miARN circulantes. Uno de ellos incluye 8 estudios con 273 casos de PE y 343 controles, mostrando que los miARN

en conjunto permiten distinguir pacientes con PE de gestantes normales con alta precisión (sensibilidad ~88% y especificidad ~87%) (49). Es decir, como grupo, los perfiles de miARN ofrecen un poder diagnóstico y predictivo notablemente elevado. No obstante, este campo aún está en desarrollo: la variabilidad entre estudios, la falta de estandarización en la medición (tipo de muestra, moléculas de referencia, paneles específicos) y el número limitado de cohortes grandes han impedido la adopción clínica inmediata (49).

2.5 Fundamento físico y técnico del Doppler obstétrico

La ecografía Doppler en obstetricia permite evaluar de forma no invasiva la hemodinámica feto-placentaria mediante la medición de la velocidad del flujo sanguíneo en distintos vasos materno-fetales. Esta técnica se basa en el efecto Doppler, descrito por Christian Doppler en 1842, el cual establece que la frecuencia de una onda sonora varía cuando esta se refleja en un objeto en movimiento; en este caso, las células sanguíneas. El ultrasonido Doppler mide ese cambio de frecuencia, lo que permite calcular la velocidad del flujo sanguíneo a través de la ecuación de Doppler. Su uso se introdujo en obstetricia en la década de 1960 para detectar los latidos cardíacos fetales y, con el tiempo, se consolidó como una herramienta fundamental para estudiar el flujo sanguíneo fetal y materno. Actualmente, forma parte esencial de la vigilancia del embarazo de alto riesgo, siendo especialmente útil para la detección temprana de insuficiencia placentaria, restricción del crecimiento intrauterino y preeclampsia (50).

2.5.1 Principios físicos del efecto Doppler en obstetricia

El principio físico en que se basa la ultrasonografía Doppler es el llamado efecto Doppler, descrito por el físico austríaco Christian Doppler en 1842(51) . Este fenómeno consiste en el cambio de frecuencia aparente de una onda cuando existe movimiento relativo entre la fuente emisora y el receptor. En términos clínicos, cuando un haz de ultrasonido incide sobre glóbulos rojos en movimiento dentro de un vaso sanguíneo, parte del eco se refleja con una frecuencia diferente a la emitida, dependiendo de la dirección y velocidad del flujo sanguíneo.

La frecuencia Doppler es directamente proporcional a la velocidad del flujo y al coseno del ángulo entre el haz ultrasónico y la dirección del flujo, e inversamente proporcional a la velocidad del sonido en los tejidos. La fórmula básica es:

$$\Delta f = (2 * v * f_0 * \cos\theta) / c$$

Donde Δf es la frecuencia Doppler, v es la velocidad del flujo, f_0 es la frecuencia del transductor, θ el ángulo de insonación, y c la velocidad del sonido en los tejidos (aproximadamente 1540 m/s).

El ángulo óptimo para mediciones precisas es inferior a 60°, ya que errores angulares mayores generan inexactitudes significativas en la estimación de velocidad (52).

2.5.2 Parámetros de velocimetría Doppler

En obstetricia, la utilidad principal del Doppler no está tanto en la medición absoluta de velocidades, sino en el análisis de la forma de las ondas espectrales a través de índices derivados. Estos permiten estandarizar la evaluación del flujo sanguíneo sin necesidad de conocer con precisión el ángulo de insonación. Los parámetros más utilizados son:

- Índice de resistencia (IR): se calcula como $(PSV - EDV) / PSV$, donde PSV es la velocidad sistólica máxima y EDV la velocidad al final de la diástole. Indica el grado de resistencia al flujo distal.
- Índice de pulsatilidad (IP): se define como $(PSV - EDV) / MV$, siendo MV la velocidad media del ciclo cardíaco. Es el índice más empleado por su evidencia en los cambios en la perfusión placentaria.
- Relación sístole/diástole (S/D): se expresa como PSV / EDV . Un valor elevado sugiere alta resistencia periférica o ausencia de flujo diastólico.

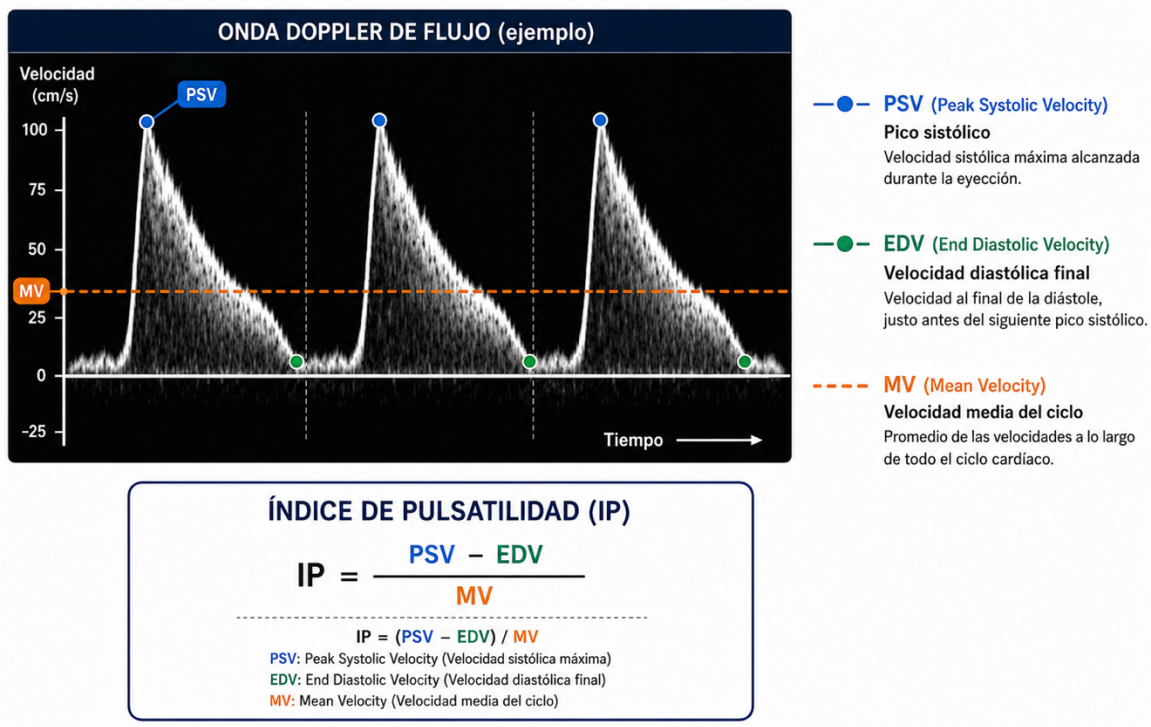


Figura 3: Fórmula índice de pulsatilidad. Elaboración propia, junio 2026

Los valores normales de estos índices varían según el vaso analizado (arterias uterinas, umbilicales o cerebrales), la edad gestacional y el tipo de embarazo (único o múltiple). En las arterias uterinas, un $IP \geq 1.4$ o la persistencia de incisura protodiastólica (notch) más allá de la semana 24 se asocia a mayor riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.(53)

	PERCENTILES				
SEMANA DE GESTACIÓN	50th	75th	90th	95th	97th
10	2,07	2,53	3,02	3,38	3,65
11	1,89	2,32	2,78	3,27	3,38
12	1,73	2,13	2,57	3,12	3,12
13	1,59	1,97	2,38	2,88	2,89
14	1,45	1,79	2,17	2,67	2,64
15	1,33	Q,57	2,00	2,44	2,44
16	1,27	1,48	1,89	2,25	2,31
17	1,19	1,39	1,78	2,13	2,17

18	1,13	1,33	1,68	2,06	2,05
19	1,07	1,27	1,60	1,89	1,95
20	1,03	1,23	1,53	1,80	1,87
21	1,00	1,18	1,48	1,72	1,79
22	0,90	1,10	1,42	1,66	1,72
23	0,88	1,07	1,37	1,59	1,66
24	0,86	1,0,5	1,32	1,53	1,60
25	0,84	1,02	1,28	1,48	1,54
27	0,82	0,99	1,25	1,43	1,50
28	0,80	0,97	1,21	1,39	1,46
29	0,79	0,95	1,18	1,35	1,42

30	0,77	0,93	1,15	1,32	1,39
31	0,76	0,,91	1,13	1,25	1,35
32	0,74	0,89	1,10	1,23	1,32
34	0,73	0,88	1,08	1,20	1,29
35	0,72	0,86	1,06	1,15	1,26
36	0,70	0,85	1,04	1,13	1,24
37	0,69	0,83	1,02	1,11	1,17
38	0,68	0,82	0,98	1,07	1,15
39	0,67	0,80	0,94	1,05	1,13

Tabla 1. Uterine artery pulsatility index centiles according to gestational age (GA) from 10 + 0 to 39 + 0 weeks' gestation, in healthy low-risk singleton pregnancies. Elaboración propia, junio 2026.

La interpretación clínica del Doppler requiere correlación con otros hallazgos (clínicos y ecográficos) y debe aplicarse especialmente en pacientes con factores de riesgo obstétrico. En casos de preeclampsia, los índices Doppler suelen estar elevados, reflejando mayor resistencia vascular en las arterias uterinas debido a una remodelación trofoblástica incompleta (54–56).

2.5.3 Tiempos recomendados de medición del Doppler uterino

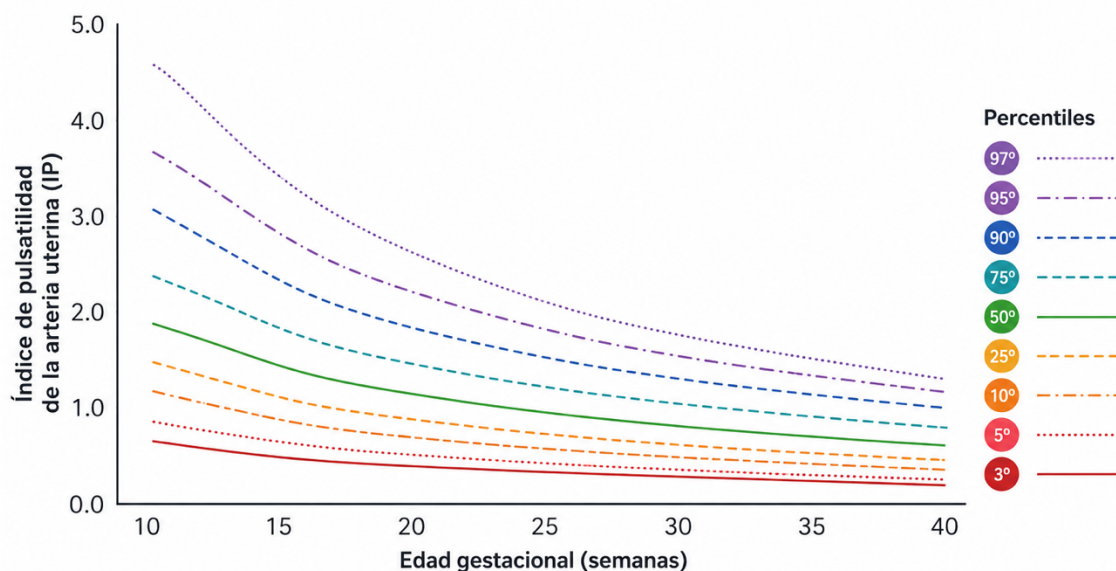
El uso del Doppler de arterias uterinas como herramienta de tamizaje y predicción de preeclampsia se ha estandarizado en ciertos momentos clave del embarazo. Según las recomendaciones actuales, el momento óptimo para su medición depende del objetivo clínico:

- Primer trimestre (11–13+6 semanas): el Doppler puede incluirse dentro del cribado combinado precoz para preeclampsia, junto con marcadores bioquímicos (PAPP-A, PlGF) y características maternas. En este contexto, un IP alto bilateral o la presencia de incisura diastólica pueden indicar alto riesgo de preeclampsia precoz.
- Segundo trimestre (20–24 semanas): este es el momento más ampliamente aceptado para evaluar el flujo en las arterias uterinas en embarazos de riesgo. La presencia de IP elevado o de "notch" bilateral en esta etapa se asocia significativamente con desenlaces adversos como preeclampsia severa, parto pretérmino y restricción del crecimiento fetal.

Estudios observacionales han demostrado que las pacientes con antecedentes de preeclampsia, hipertensión crónica o enfermedades autoinmunes obtienen mayor beneficio de un tamizaje Doppler uterino en el segundo trimestre. En estas gestantes, la sensibilidad para predecir preeclampsia puede llegar al 81% y el valor predictivo negativo supera el 90% cuando el Doppler es normal (57–60).

2.6. Cambios hemodinámicos normales durante el embarazo de la arteria uterina

La circulación uterina materna experimenta una notable adaptación fisiológica a lo largo de la gestación. En condiciones no gestantes las arterias uterinas presentan un perfil Doppler de alta impedancia, con flujo diastólico muy bajo y marcada incisura protodiastólica. Con la implantación y progresión temprana del embarazo, el trofoblasto invade gradualmente las arterias espirales maternas, lo que produce una remodelación vascular esencial. Como resultado de esta invasión trofoblástica, la resistencia vascular en la circulación uterina disminuye significativamente durante el primer y segundo trimestre. Este proceso se evidencia en el Doppler uterino como una caída progresiva de los índices de impedancia: el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR) se reducen con la edad gestacional. En términos cuantitativos, estudios han reportado que el valor medio de IP de la arteria uterina decae de aproximadamente 1.7 en el primer trimestre hasta cerca de 0.5 al término del embarazo, con una correlación inversa entre IP y edad gestacional. En un embarazo normal la muesca protodiastólica precoz característica de la onda Doppler desaparece a medida que progresa la gestación. Estos cambios generan un flujo uterino de baja impedancia y alto volumen, lo cual es fundamental para proveer adecuada perfusión al espacio intervilloso de la placenta. En la práctica obstétrica, los índices IP e IR se interpretan en contexto: valores elevados (por encima del percentil 95 para la edad gestacional) al segundo trimestre se consideran anormales, mientras que un patrón de índices en descenso refleja una fisiología normal de bajo flujo de resistencia. En resumen, la invasión trofoblástica y la consiguiente remodelación de los vasos espirales permiten que la arteria uterina evolucione hacia un patrón Doppler de baja resistencia, garantizando una perfusión placentaria óptima (61).



El gráfico muestra las curvas de percentiles (3°, 5°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90°, 95° y 97°) del índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP) según la edad gestacional (10 a 40 semanas).

Gráfico 1. Curvas de percentiles del índice de pulsatilidad de la arteria uterina según la edad gestacional. Elaboración propia, 2026

2.6.1 Alteraciones hemodinámicas en la preeclampsia de la arteria uterina (persistencia de incisura, elevación de índices)

En contraste con los cambios adaptativos normales, la preeclampsia cursa con alteraciones hemodinámicas características en la arteria uterina. En esta enfermedad ocurre una invasión trofoblástica deficiente y una remodelación incompleta de las arterias espirales, de modo que persiste una elevada resistencia al flujo útero-placentario. En la práctica Doppler esto se traduce en índices de pulsatilidad y resistencia elevados y en la conservación de la incisura protodiastólica precoz en la curva de velocidad. Estudios han demostrado que los embarazos complicados por preeclampsia exhiben valores medios de IP e IR significativamente mayores que en embarazos normales; por ejemplo, en pacientes preeclámplicas se han reportado IP promedio alrededor de 1.20 comparado con 1.11 en gestantes normotensas, acompañados de IR más alto. Adicionalmente, la persistencia bilateral de la muesca diastólica se observa con mayor frecuencia en la preeclampsia severa. En términos de interpretación clínica, la presencia de un patrón Doppler anormal –definido como IP o IR sobre el percentil 95 y/o incisura diastólica prominente– en el segundo trimestre se asocia con riesgo aumentado de desarrollar preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. Por ejemplo, se ha encontrado

que embarazos de alto riesgo con estos hallazgos anormales tienen una probabilidad de preeclampsia aproximadamente seis veces mayor que aquellos con Doppler normal.

En preeclampsia el flujo diastólico en la arteria uterina está notablemente reducido: la elevada impedancia mantiene bajo el componente diastólico de la onda, reflejando la perfusión placentaria comprometida. Esta alteración hemodinámica es evidencia de insuficiencia útero-placentaria. De hecho, la definición de Doppler uterino patológico incluye la persistencia de la incisura protodiastólica y valores de IP/IR por encima del límite normal (generalmente el percentil 95) en múltiples evaluaciones. En la práctica obstétrica la detección de estos cambios –notablemente, la incisura diastólica bilateral y los índices elevados alrededor de las 20–24 semanas– ha sido útil para predecir preeclampsia severa y pobre resultado fetal. En resumen, mientras que el embarazo normal presenta una caída progresiva de IP e IR, la preeclampsia exhibe elevados índices de resistencia con incisura Doppler persistente. La identificación de este patrón hemodinámico permite anticipar la enfermedad hipertensiva del embarazo, orientando estrategias de vigilancia y manejo obstétrico preventivo (6,62,63).

2.7 Utilidad diagnóstica del Doppler en mujeres con riesgo de preeclampsia

La ecografía Doppler de las arterias uterinas es una herramienta clave en la evaluación del riesgo de preeclampsia, particularmente útil en gestantes con factores predisponentes como hipertensión crónica, enfermedades autoinmunes o antecedentes obstétricos adversos. Su valor se centra en la capacidad de identificar alteraciones hemodinámicas precozmente, permitiendo implementar estrategias de vigilancia intensificada o profilaxis con aspirina en casos seleccionados (6,63).

2.7.1 Sensibilidad y especificidad del Doppler uterino

La sensibilidad y especificidad del Doppler de arterias uterinas varían dependiendo del momento gestacional, los criterios utilizados y la población estudiada. En general, la sensibilidad (capacidad para detectar correctamente a las gestantes que desarrollarán preeclampsia) oscila entre 20 y 60 %, mientras que la especificidad (capacidad para identificar a quienes no desarrollarán la enfermedad) es consistentemente alta, entre 85 y 90 %.

En un estudio con 243 pacientes de alto riesgo, la sensibilidad para preeclampsia precoz alcanzó el 81,8 % y la especificidad fue del 85,7 %, lo que demuestra que el Doppler puede detectar un número importante de casos verdaderos positivos sin un exceso de falsos positivos. Sin embargo, en la misma serie, la sensibilidad para predecir restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) fue inferior (41,7 %), aunque la especificidad permaneció elevada (85,4 %). Estos datos refuerzan el uso del Doppler como una prueba de alta especificidad más que como una prueba de tamizaje universal.

La interpretación de estas cifras sugiere que el Doppler es más eficaz en la estratificación de pacientes de alto riesgo que en la detección masiva poblacional. Por esta razón, su uso se recomienda en pacientes seleccionadas según criterios clínicos y no como método de cribado generalizado (6,63).

Dichos artículos demuestran en condiciones controladas que es una herramienta útil para la valoración de la patología.

2.7.2 Valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN)

Los valores predictivos del Doppler uterino reflejan su utilidad real en la práctica clínica. El valor predictivo positivo (VPP), es decir, la probabilidad de que una paciente con Doppler patológico desarrolle preeclampsia, suele ser moderado: en el estudio citado fue del 21,4 % para preeclampsia precoz, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) superó el 99 %, lo que implica que un Doppler normal descarta la posibilidad de enfermedad con alta seguridad.

Este hallazgo coincide con otros trabajos donde el VPN del Doppler en el segundo trimestre se sitúa entre el 90 % y el 97 %, haciendo de esta prueba una excelente herramienta para descartar la enfermedad en pacientes de riesgo. En cambio, el bajo VPP (14 % a 40 %) limita su uso como predictor exclusivo, ya que muchas pacientes con Doppler anormal no desarrollarán preeclampsia (42,64).

Dichos artículos demuestran que esta prueba es útil para estratificar población de alto riesgo o no que puede verse beneficiada por el uso profiláctico de aspirina

2.8 Relación del Doppler uterino con desenlaces adversos materno-fetales

El Doppler de las arterias uterinas explora la hemodinámica materna y refleja el grado de invasión trofoblástica de las arterias espirales placentarias. En el embarazo normal, la invasión del citotrofoblasto alrededor de la gestación de 16–20 semanas transforma estas arterias en vasos de baja resistencia, aumentando el flujo diastólico y desapareciendo la incisura protodiastólica hacia la semana 2. Si este remodelado es incompleto, persiste alta impedancia vascular (índices de pulsatilidad/resistencia elevados o notch diastólica), lo cual se ha asociado con insuficiencia placentaria. Esta insuficiencia reduce la perfusión materno-fetal, genera hipoxia crónica y predispone a complicaciones como preeclampsia e IUGR/RCIU. Por ejemplo, se define un patrón Doppler anormal cuando el índice sístole/diástole es $\geq 2,7$ o persiste notch después de 26 semanas, hallazgos indicativos de invasión trofoblástica deficiente. Este fenómeno explica la etiopatogenia de varios desenlaces adversos materno-fetales ligados a la remodelación arterial anómala.

2.8.1 Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) e IUGR

La RCIU (o crecimiento intrauterino retardado) suele originarse en un síndrome de insuficiencia placentaria. Un Doppler uterino alterado indica alta resistencia materna y flujo reducido hacia la placenta, condicionando nutrición y oxigenación fetal subóptimas y resultando en fetos pequeños para la edad gestacional (IUGR). En estudios clásicos ya se observó que los embarazos con Doppler de arterias uterinas patológicas presentaban mayor tasa de IUGR. En esta misma línea, revisiones sistemáticas confirman que los índices anormales en el segundo trimestre se asocian significativamente a RCIU. Por ejemplo, Quintero et al. reportaron que la presencia bilateral de incisura protodiastólica a las 26 semanas predijo IUGR con sensibilidad 85,7% y especificidad 93,4%. Del mismo modo, estudios de cohortes recientes muestran que, en embarazos de alto riesgo, un Doppler uterino patológico incrementa el riesgo de RCIU: Cairo et al. documentaron RCIU en el 23,8% de gestantes con Doppler alterado versus solo 6,97% en aquellas con flujo normal ($p=0,001$). En conjunto, la evidencia clínica apoya que el hallazgo temprano de alta impedancia uterina (ej; alto índice de pulsatilidad en el segundo trimestre) es predictor de RCIU, especialmente de IUGR precoz (<34 semanas). No obstante, se reconoce que la sensibilidad y el valor predictivo positivo son moderados, por lo que el Doppler uterino se emplea mejor en

poblaciones de riesgo o en combinación con otros marcadores, más que en tamizaje poblacional general (65).

2.8.2 Parto pretérmino

Las alteraciones en el flujo uterino también se han vinculado a un mayor riesgo de parto pretérmino, mayormente en contextos de complicaciones placentarias. La lógica es que la insuficiencia placentaria severa suele conducir a decisiones de terminación obstétrica prematura para evitar daño fetal grave o complicaciones maternas. Estudios pioneros señalaron que embarazos con Doppler uterino anómalo tenían mayor incidencia de partos antes de término. Así, Campbell et al. (1983) (17) ya advirtieron esta asociación con parto pretérmino. La evidencia actual lo corrobora: por ejemplo, en una cohorte prospectiva de gestantes de alto riesgo, el 21,4% de las mujeres con Doppler uterino alterado tuvo parto pretérmino (<37 semanas) versus solo 4,48% en el grupo con Doppler normal ($p<0,001$). De manera similar, Cairo et al. encontraron incidencia significativamente mayor de parto pretérmino en el grupo con Doppler patológico. En síntesis, un perfil de alta resistencia en las arterias uterinas durante la gestación media se relaciona con mayor probabilidad de nacimiento pretérmino, en buena parte por intervención médica ante riesgos de RCIU o preeclampsia (66,67).

2.8.3 Muerte perinatal

La mortalidad perinatal (fetal tardío o neonatal precoz) suele ser resultado extremo de la insuficiencia uteroplacentaria. Un Doppler de arterias uterinas alterado indica hipoperfusión placentaria crónica, lo que se asocia a muerte intrauterina (mortinato) o mortalidad neonatal temprana. En fetos con preeclampsia, Reyna-Villasmil et al. (63) demostraron que las pacientes con muerte perinatal presentaban índices de pulsatilidad y resistencia significativamente mayores que aquellas sin muertes ($IP \approx 1,206$ vs $1,113$; $RI \approx 0,684$ vs $0,605$; $p<0,05$). De igual modo, en series clínicas de alto riesgo se ha reportado que la incidencia de muerte fetal aumenta notablemente cuando el Doppler materno es patológico. Por ejemplo, en el estudio de Cairo et al. la tasa de muerte intrauterina fue 4,76% con Doppler alterado frente a 0,50% con Doppler normal ($p=0,023$). En conjunto, estos datos sugieren que las altas impedancias uterinas en la ecografía predicen un riesgo elevado de desenlaces fatales,

reflejando la severidad de la insuficiencia placentaria subyacente. No obstante, las guías consensuadas indican que el Doppler uterino por sí solo carece de precisión diagnóstica suficiente para predecir de forma fiable la mortalidad perinatal en la población general contemporaryobgyn.net/cochrane.org, por lo que su uso se reserva a escenarios de alto riesgo (p. ej. preeclampsia severa con alteraciones Doppler concomitantes). Así, aunque el hallazgo de flujos uterinos anormales es un indicador de riesgo materno-fetal importante, el manejo clínico de estos casos se basa en la vigilancia estrecha y otros marcadores (Doppler umbilical, flujometría fetal, etc.) más que en el Doppler uterino aislado (65).

2.9 Estudios clínicos relevantes

La preeclampsia es un trastorno hipertensivo del embarazo originado por invasión trofoblástica insuficiente y elevada resistencia vascular uteroplacentaria. Esto se evidencia en índices de pulsatilidad (IP) y resistencia (IR) uterinos elevados en el Doppler . Clínicamente, los estudios demuestran que hallazgos anormales en el Doppler uterino (IP e IR aumentados y/o muescas diastólicas) se asocian a un riesgo significativamente mayor de preeclampsia y complicaciones perinatales (seis veces mayor riesgo en gestantes de alto riesgo. No obstante, la sensibilidad del Doppler como prueba aislada es limitada. Revisiones sistemáticas recientes indican que el Doppler uterino solo detecta menos del 50% de los casos de preeclampsia cuando se usa de forma aislada, con un valor predictivo positivo bajo(68). Papageorgiou et al. (14) hallaron, por ejemplo, que un IP medio uterino $>p95$ en el segundo trimestre detectó solo el 41% de todas las preeclampsias, aunque captó el 93% de los casos de preeclampsia que requerían parto antes de las 32 semanas . En consecuencia, diversos autores concluyen que el Doppler uterino por sí solo tiene baja precisión para tamizaje rutinario .

Sin embargo, la utilidad diagnóstica mejora al combinar el Doppler con otros marcadores. Algoritmos multivariados –que incluyen factores clínicos maternos, biomarcadores angiogénicos o historial obstétrico– elevan la sensibilidad hasta ~75% para preeclampsia temprana . En la práctica clínica internacional se reconoce que el Doppler uterino es más informativo en preeclampsia de inicio temprano o en gestantes de alto riesgo, y suele utilizarse en combinación con marcadores séricos (p. ej. PAPP-A, PlGF, sFlt-1) y factores de

riesgo. En suma, la evidencia internacional destaca que, aunque el Doppler uterino refleja la fisiopatología de la preeclampsia, su capacidad predictiva como prueba aislada es modesta (68) .

2.9.1 Estudios internacionales

Los modelos de cribado contemporáneos provienen de grandes estudios prospectivos. El ensayo ASPRE (Rolnik et al., 2017) evaluó un algoritmo de primer trimestre que integró factores maternos, presión arterial media, UtA-PI y biomarcadores (PAPP-A, PlGF) en 25 797 gestantes. Con un punto de corte de riesgo $>1:100$, este cribado combinado detectó el 76.7% de las preeclampsias pretérmino (<37 sem) (tasa de detección) al 10.5% de screening positivo. Este rendimiento fue similar al modelo original (76.6% de detección al 10% FPR) usado para desarrollar el algoritmo. En contraste, el Doppler uterino solo captura $<50\%$ de los casos de preeclampsia precoz (alta especificidad pero baja sensibilidad) en población general.(69)

El programa SPREE (Tan et al., 2018) confirmó que la adición del UtA-PI mejora notablemente el rendimiento de cribado. En 8775 gestantes sin diferencias clínicas, un modelo de Bayes que incluía factores maternos+MAP+UtA-PI+PlGF alcanzó un 75% de detección para preeclampsia precoz al 10% de FPR. En ese estudio, agregar UtA-PI al modelo de solo factores+MAP incrementó la detección de 65% a 88% (aún al 10% de FPR). Ello confirma que el Doppler aporta valor predictivo importante en cribado combinado, aunque ni MAP ni UtA-PI ni PlGF por separado alcanzan esas sensibilidades.(70)

2.9.2 Estudios en Latinoamérica

En América Latina se han realizado múltiples estudios que confirman estos hallazgos internacionales. En Costa Rica, investigadores locales concluyeron que la evaluación Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre es útil para detectar preeclampsia precoz en gestantes de alto riesgo (71). En Venezuela, un estudio encontró que las pacientes preeclámpticas con muerte perinatal presentaban IP y IR uterinos significativamente más

altos que aquellas sin mortalidad, es decir, valores Doppler elevados se asociaron a mayor mortalidad perinatal. En Colombia, Bohórquez Camargo et al. (2021) hallaron que en gestantes con hipertensión crónica un Doppler uterino alterado predice riesgo de preeclampsia severa y necesidad de cuidados intensivos (riesgo relativo >2 si existe proteinuria) . Igualmente, en Cuba, Cairo González et al. (2021) (6) observaron que en gestantes de alto riesgo un Doppler uterino patológico en el segundo trimestre incrementó la incidencia de hematoma retroplacentario, parto pretérmino y RCIU, y tuvo alta especificidad para excluir eventos adversos; concluyeron que el Doppler uterino es una prueba útil para predecir preeclampsia y sus complicaciones en población de riesgo . Por último, revisiones recientes en Ecuador y otros países latinoamericanos coinciden en que el Doppler de las arterias uterinas, combinado con marcadores maternos y clínicos, mejora la detección de preeclampsia (especialmente las formas precoces) y reduce procedimientos invasivos (72). En resumen, la evidencia latinoamericana –incluyendo estudios en Costa Rica, Cuba, Colombia, Venezuela y Ecuador– respalda que un Doppler uterino alterado identifica pacientes con alto riesgo de preeclampsia y resultados adversos, especialmente cuando se integra en un abordaje de tamizaje multimodal (73).

2.9.3 Intervenciones farmacológicas

Diversos fármacos han sido estudiados por su capacidad de mejorar el flujo uteroplacentario y prevenir o tratar la preeclampsia. Destaca la aspirina en dosis bajas (60-162 mg/día) administrada en el primer trimestre: ensayos clínicos y metaanálisis recientes muestran que, iniciada antes de las 16 semanas en embarazadas de alto riesgo, reduce significativamente la incidencia de preeclampsia grave que requeriría parto prematuro . En la práctica clínica internacional se recomienda ahora la profilaxis con aspirina en grupos de riesgo para prevenir la preeclampsia severa (68).

Otros vasodilatadores han sido evaluados: la nitroglicerina transdérmica (donante de óxido nítrico) aplicada durante preeclampsia severa disminuye notablemente los índices Doppler de resistencia y pulsatilidad de las arterias uterina y umbilical. Trapani et al. (2011) (74)demostraron que tras 3 días de parche de nitroglicerina la pulsatilidad y resistencia uterinas cayeron un 25% y 21% respectivamente ($p<0.001$) , así como en la arteria umbilical,

sin afectar negativamente el flujo fetal. Por tanto, la nitroglicerina aguda o crónica mejora el flujo uteroplacentario en preeclampsia severa.

La L-arginina (precursor endógeno de óxido nítrico) también ha sido estudiada. Un ensayo clínico mexicano (2011) demostró que la suplementación oral con L-arginina más vitaminas antioxidantes redujo significativamente la incidencia de preeclampsia en mujeres de alto riesgo (75). Un meta-análisis reciente confirma que la L-arginina disminuye la tasa de preeclampsia en embarazos de alto riesgo (76). Estos datos sugieren que potenciar la vía del óxido nítrico puede mejorar la perfusión uteroplacentaria y prevenir la enfermedad hipertensiva gestacional.

Otras terapias experimentales han mostrado resultados prometedores. El *sildenafil* (inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5) fue evaluado en un ensayo clínico multicéntrico brasileño (Trapani 2016): en mujeres con preeclampsia temprana, 50 mg de sildenafil cada 8 h prolongó el embarazo 4 días en promedio frente a placebo ($p < 0.01$) y produjo una mayor reducción de los índices de pulsatilidad uterinos (-22.5% vs -2.1% , $p < 0.001$). Esto indica que el sildenafil aumenta el flujo uteroplacentario y retrasa el parto prematuro en preeclampsia severa (77). Otros estudios han explorado candidatos como el magnesio y diversos donantes de óxido nítrico, pero se requieren más ensayos controlados para confirmar su eficacia clínica. En conjunto, la evidencia clínica más reciente muestra que intervenciones farmacológicas que promueven la vasodilatación uterina como nitroglicerina, L-arginina o sildenafil pueden mejorar la perfusión placentaria en preeclampsia, y que la aspirina en profilaxis temprana es efectiva para prevenir su aparición (68).

2.10 Implicaciones éticas, psicológicas y organizativas del tamizaje temprano de preeclampsia.

Desde una perspectiva ética y psicológica, la implementación de herramientas de cribado como el Doppler uterino en el primer trimestre plantea una discrepancia entre el principio de beneficencia; actuar en pro del bienestar de la paciente y el de no maleficencia; evitar causarle daño, incluso de naturaleza emocional o psicosocial. Informar a una gestante de que presenta un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia, en una etapa en que la enfermedad aún no se

ha manifestado y puede que nunca llegue a hacerlo, puede generar consecuencias que deben ser cuidadosamente sopesadas.

El principal riesgo psicológico derivado de esta comunicación es la inducción de ansiedad anticipatoria. Diversas investigaciones en el ámbito de la psicología perinatal han documentado que las mujeres catalogadas como "embarazos de alto riesgo" experimentan niveles significativamente mayores de estrés, hipervigilancia somática y deterioro de la calidad de vida durante la gestación, independientemente de que el desenlace sea favorable (78). Esta etiquetación puede interferir negativamente en el vínculo materno-fetal, alterar conductas de autocuidado y generar una relación asistencial basada en el miedo más que en la confianza. En casos extremos, se ha descrito incluso el fenómeno de la "profecía autocumplida fisiológica", donde el estrés crónico derivado del diagnóstico de riesgo contribuye, por vías neuroendocrinas, a empeorar los parámetros que se pretendía vigilar.

No obstante, esta consideración no invalida el uso del cribado, sino que exige que su implementación vaya acompañada de un protocolo de comunicación clínica estructurado y éticamente fundamentado. El consentimiento informado adquiere aquí un papel fundamental: la paciente debe comprender la diferencia entre riesgo estadístico y certeza diagnóstica, entendiendo que un resultado alterado en el Doppler uterino indica una probabilidad mayor, no una inevitabilidad. La comunicación debe realizarse en un lenguaje accesible, libre de tecnicismos alarmantes, y dentro de un marco de acompañamiento que incluya apoyo psicológico cuando sea necesario.

Desde el principio de autonomía, es éticamente deseable que la paciente participe activamente en la toma de decisiones sobre su vigilancia prenatal, siendo informada de los beneficios del cribado como la posibilidad de iniciar profilaxis con ácido acetilsalicílico pero también de sus limitaciones y de la incertidumbre que por sí tiene todo método predictivo.

Desde el punto de vista de los sistemas de salud, existe también una preocupación legítima respecto a la posible saturación de los servicios de urgencias, consultas externas de alto riesgo obstétrico y unidades de medicina materno-fetal si se generaliza el cribado sin una estratificación adecuada del riesgo. Una tasa elevada de falsos positivos no solo genera costos

innecesarios, sino que puede desplazar recursos de atención hacia gestantes sin riesgo real, en perjuicio de quienes verdaderamente los necesitan.

En este sentido, la combinación del Doppler uterino con biomarcadores bioquímicos como el PlGF y el PAPP-A, y con variables clínicas maternas, permite elevar la especificidad del cribado y reducir la proporción de pacientes innecesariamente clasificadas como de alto riesgo. Un algoritmo multimodal bien calibrado para la población costarricense constituiría, por tanto, no solo una herramienta más precisa desde el punto de vista clínico, sino también más responsable desde el punto de vista ético y organizacional.

En definitiva, el cribado de preeclampsia mediante Doppler uterino en el primer trimestre es éticamente justificable siempre que se enmarque en un modelo de atención que priorice la comunicación empática, el acompañamiento psicológico, el consentimiento informado y la utilización de algoritmos de estratificación con alta especificidad. El objetivo no es generar incertidumbre en la gestante, sino ofrecerle una oportunidad concreta de recibir cuidados preventivos que pueden cambiar el curso de su embarazo.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

El presente capítulo se describe el marco metodológico de la investigación, la cual consiste en sintetizar el conocimiento existente sobre la utilidad de la medición del Doppler de la arteria uterina en el primer trimestre del embarazo como prevención de preeclampsia, además de ofrecer una visión global del tema y proporcionar fundamentos para la toma de decisiones basadas en la evidencia.

3.1 Enfoque metodológico

La presente investigación adopta un enfoque cualitativo basado en la revisión bibliográfica narrativa de la literatura. Esto implica un análisis crítico y contextual de las publicaciones existentes sobre la velocidad de flujo en la arteria uterina como predictor de preeclampsia, sin realizar recolección de datos primarios ni aplicar análisis estadístico. A diferencia de los estudios cuantitativos, la revisión narrativa permite sintetizar de forma descriptiva la evidencia acumulada, brindando una visión amplia del tema (79). Por ejemplo, se reconoce que la ecografía Doppler de arterias uterinas ha demostrado ser útil para predecir preeclampsia en etapas medias del embarazo (6), lo que motiva examinar específicamente su utilidad en la primera mitad gestacional. En síntesis, este estudio incorporará únicamente análisis cualitativos de los hallazgos reportados, interpretándolos desde una perspectiva integradora.

La metodología seguirá pasos recomendados para revisiones narrativas (79). Como indica n Gasparyan et al., se definirán claramente los objetivos y el alcance del trabajo, se diseñará una estrategia de búsqueda bibliográfica en bases de datos especializadas y se organizará la información obtenida de forma sistemática. En concreto, se consideran los siguientes pasos clave:

- Delimitación del tema y objetivos de la revisión: se definirá el propósito específico (velocidad de flujo uterino en primer semestre y su relación con preeclampsia) y las preguntas de investigación.
- Diseño de la estrategia de búsqueda: se seleccionarán bases de datos biomédicas relevantes (por ejemplo, MEDLINE/PubMed, Scopus, SciELO, Google Académico)

y se elaborarán términos de búsqueda en español e inglés (e.g. “arteria uterina”, “flujo sanguíneo”, “Doppler”, “preeclampsia”, “predicción”). Se incluirá también revisión de referencias cruzadas y literatura gris cuando aporte información significativa.

- Selección de fuentes: se filtrarán los resultados por título y resumen para identificar los estudios más pertinentes. Se incluirán artículos originales, revisiones previas, guías y otros documentos académicos relacionados con el tema. No se limitará la inclusión a un diseño específico de estudio; prima la relevancia del contenido.
- Recopilación y organización de la información: los documentos seleccionados se leerán íntegramente. Los datos relevantes (metodologías aplicadas, principales hallazgos y conclusiones de cada estudio) se registrarán en tablas o matrices conceptuales. Se agrupará la información por categorías temáticas (por ejemplo: parámetros Doppler evaluados, cronología gestacional, población estudiada).
- Síntesis cualitativa: se integrarán los hallazgos sin efectuar metaanálisis. En lugar de cálculos estadísticos, se elaborará un resumen narrativo de cada grupo temático, destacando coincidencias y discrepancias entre estudios. Finalmente, se estructurará el texto de forma lógica (introducción, desarrollo por temas, conclusiones), manteniendo coherencia académica.

La búsqueda bibliográfica se orientará principalmente a artículos publicados en las últimas décadas, sin restringirse excesivamente por fecha para permitir un contexto histórico y actual. Se favorecerán textos en inglés y español (y, en su caso, otros idiomas con traducción disponible). La selección final de trabajos considerará la calidad metodológica reportada; para ello se tendrán en cuenta el rigor de los métodos descritos y el nivel de detalle en los resultados. Todos los estudios iniciales identificados se cotejarán en un proceso de filtrado en dos etapas (primero por título/resumen y luego por lectura completa), de modo que el corpus definitivo incluya la evidencia más sólida y pertinente al objetivo.

Una vez recopilados los estudios relevantes, se procederá a su análisis crítico cualitativo. Cada documento será evaluado para identificar sus fortalezas, limitaciones y contribuciones al tema. No se emplearán herramientas estadísticas ni se calcularán métricas agregadas. En cambio, los datos claves (p.ej. valores de índices Doppler, tasas de preeclampsia observadas) se interpretarán en texto y, si es útil, se presentarán en forma de tablas o esquemas

comparativos. Durante el análisis se contextualizarán los hallazgos dentro de la fisiopatología de la preeclampsia y los protocolos clínicos vigentes. Se pondrá énfasis en contrastar resultados contradictorios y en destacar vacíos de conocimiento. Este enfoque discursivo busca resaltar tendencias generales y proponer hipótesis basadas en los estudios existentes, más que inferir conclusiones estadísticas.

Finalmente, la revisión integrará los resultados en una discusión global. Se relacionarán las conclusiones de los estudios con la práctica clínica y se sugerirán implicaciones para futuros trabajos. El documento se redactará en un tono formal, citando adecuadamente todas las fuentes (formato Vancouver) y señalando explícitamente que el presente trabajo es cualitativo y descriptivo. En resumen, el enfoque metodológico cualitativo elegido aportará un análisis exhaustivo y contextualizado de la literatura sobre flujo uterino y preeclampsia, sin pretender generalizar mediante inferencias estadísticas (80).

3.2. Tipo de investigación

El presente trabajo corresponde a una investigación de tipo descriptivo, desarrollada a través de una revisión bibliográfica narrativa. Su propósito central es analizar críticamente la literatura científica disponible en torno a la velocidad de flujo de la arteria uterina durante la primera mitad del embarazo y su utilidad, en conjunto con diversos biomarcadores angiogénicos y bioquímicos, para la predicción de la preeclampsia.

Este tipo de estudio se basa exclusivamente en fuentes secundarias, es decir, en investigaciones previamente publicadas en revistas científicas indexadas. No se realiza recolección de datos primarios ni se aplican intervenciones sobre sujetos de estudio, por lo que se considera un diseño no experimental. La naturaleza descriptiva de esta investigación radica en su objetivo de compilar, organizar y exponer los hallazgos relevantes del conocimiento actual, sin generar hipótesis nuevas ni aplicar metodologías estadísticas propias.

La revisión narrativa, a diferencia de otros enfoques como las revisiones sistemáticas o los metaanálisis, permite una mayor flexibilidad en la inclusión de estudios y facilita una visión amplia y contextual del tema. Esta modalidad resulta especialmente útil cuando se busca

explorar de forma comprensiva un fenómeno complejo como la preeclampsia, integrando aportes de estudios con diferentes diseños metodológicos y de múltiples contextos geográficos.

El análisis realizado en esta investigación se limita, por tanto, a una evaluación crítica y reflexiva del material revisado, con la intención de describir el estado actual del conocimiento, identificar coincidencias o discrepancias entre los estudios consultados, y destacar los vacíos existentes en la literatura. En ese sentido, este trabajo pretende aportar una base teórica útil tanto para la comprensión del fenómeno como para la formulación de nuevas líneas de investigación clínica en el futuro.

3. 3. Fuentes de información

Se incluyeron publicaciones en español, inglés, francés y portugués para garantizar una revisión amplia y diversa del tema. Las fuentes de información se organizan en cuatro categorías principales:

1. Literatura científica y bases de datos electrónicas

- PubMed/MEDLINE: Búsquedas estructuradas usando términos MeSH (“Uterine Artery Doppler”, “Preeclampsia”, “Placental Growth Factor” y “sFlt-1”), sin restricción de idioma, para identificar estudios clínicos, metaanálisis y guías internacionales de los últimos 10 años.
- Scopus y Web of Science: Exploración de artículos de conferencias, actas y trabajos de investigación multicéntricos y revisiones sistemáticas, tanto en inglés como en francés y portugués, con el fin de incorporar la evidencia más reciente y de mayor impacto.
- LILACS y SciELO: Inclusión de literatura regional en español y portugués, esencial para contextualizar hallazgos en poblaciones latinoamericanas y francófonas de influencia, con especial atención a estudios realizados en Costa Rica y países vecinos.
- Embase: Base de datos biomédica con cobertura europea y farmacológica, útil para hallar ensayos clínicos y revisiones sistemáticas no indexadas en PubMed.

- Cochrane Library: Para acceder a revisiones sistemáticas y metaanálisis de alta calidad metodológica sobre el uso de Doppler uterino y biomarcadores en preeclampsia.
- ClinicalTrials.gov y EU Clinical Trials Register: Registro de ensayos clínicos en curso o finalizados que investigan velocimetría Doppler y biomarcadores angiogénicos en el embarazo.
- Google Scholar: Motor de búsqueda académico complementario para identificar artículos en múltiples idiomas no indexados en otras bases.
- OpenGrey: Repositorio europeo de literatura gris relevante para estudios clínicos en curso o datos preliminares sobre Doppler uterino.
- WHO Global Health Library: Base de datos de la OMS que agrupa información científica relevante para salud materna y predicción de preeclampsia en regiones con pocos recursos.
- ProQuest Dissertations & Theses Global: Fuente de tesis y disertaciones académicas sobre biomarcadores y métodos de tamizaje en obstetricia.

2. Guías y consensos internacionales

- ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy): Documentos en inglés que definen criterios clínicos y de laboratorio para el diagnóstico y manejo de preeclampsia.
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists): Guías de práctica clínica en inglés que incluyen recomendaciones sobre el uso de Doppler uterino y biomarcadores angiogénicos, con protocolos validados.
- SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia): Protocolos y guías en español sobre preeclampsia y ecografía obstétrica, con recomendaciones específicas sobre la medición de flujo uterino.
- CNGOF (Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français): Consensos en francés sobre preeclampsia que aportan perspectivas europeas al manejo ecográfico y bioquímico.
- FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics): Recomendaciones globales sobre sistemas de tamizaje y predicción de preeclampsia.

- Sociedad Iberoamericana de Ecografía en Obstetricia y Ginecología (SIEOG): Lineamientos regionales para la estandarización de mediciones Doppler y su interpretación.
 - Sociedad Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO): Guías clínicas en portugués sobre el manejo de la preeclampsia en Brasil.
 - NICE Guidelines (UK): Recomendaciones del Reino Unido sobre atención prenatal y uso de biomarcadores.
3. Literatura gubernamental y tesis académicas
- Repositorios institucionales (UCR, CCSS): Tesis de maestría y doctorado en español y portugués centradas en velocimetría Doppler y predicción de preeclampsia, accesibles en línea a través de TDR-UNA y el repositorio de la Caja Costarricense de Seguro Social.
 - Informes internos de proyectos de investigación: Convenios y reportes del programa “Predicción temprana de preeclampsia” de la CCSS, bajo acuerdos de confidencialidad.
4. Manuales y protocolos técnicos
- Manual de Procedimientos Operativos Estándar (POE) del estudio: Directrices en español e inglés sobre toma de muestra, calibración de equipos ecográficos (según recomendaciones ISUOG) y validación de ensayos de laboratorio.
 - Guías de uso de REDCap y LabSys: Documentación en inglés que garantiza la integridad, trazabilidad y exportación de datos, así como los formatos de consentimiento informado aprobados por el Comité de Ética en Investigación Biomédica de la Universidad de Costa Rica.

3.4 Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir los protocolos de aplicación que existen a nivel de la Caja Costarricense de Seguro Social en el manejo de la preeclampsia.	Existencia de protocolos diagnósticos para preeclampsia. Métodos usados en Costa Rica.	deGoogle Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2015-2025	Inglés / Español
Identificar la fisiopatología asociada a los trastornos hipertensivos que pueden presentarse en el embarazo.	-Generalidades de embarazo. -Generalidades de trastornos hipertensivos en el embarazo. -Fisiopatología de HTA en embarazo.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2015-2025	Español/ Inglés
Determinar las métricas en el diagnóstico de preeclampsia utilizadas científicamente, tanto nacional como internacional, para el manejo de la preeclampsia.	Generalidades de la preeclampsia. Métodos de diagnóstico de preeclampsia existentes. Métodos de diagnóstico de preeclampsia en estudio.	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2015-2025	Español/ Inglés
Establecer los beneficios del uso de los biomarcadores moleculares como prueba diagnóstica para la preeclampsia.	Generalidades de biomarcadores moleculares. Utilidad de los biomarcadores moleculares. Comparación del uso entre los biomarcadores	Google Académico, Elsevier, PubMed, Embase, Redalyc, SciELO, NIH.	2015-2025	Español/ Inglés

Tabla 2. Criterios de búsqueda. Elaboración propia, 2025

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Estudios publicados entre los años 2020 y 2025.	Publicaciones anteriores a 2020.
Estudios en idioma español, inglés, francés o portugués.	Estudios en idiomas distintos a los mencionados.
Estudios realizados en humanos (gestantes), modelos animales y/o modelos in vitro.	Estudios exclusivamente en población pediátrica o masculina.
Estudios centrados en la velocidad de flujo de la arteria uterina y su relación con la predicción de la preeclampsia.	Estudios que no incluyan datos sobre la arteria uterina.
Estudios que aborden biomarcadores relacionados con la predicción de preeclampsia (PIGF, sFlt-1, PAPP-A, PP13, ácido úrico, etc.).	Estudios centrados en patologías distintas a la preeclampsia.
Artículos que analicen la preeclampsia en cualquier etapa del embarazo (aunque se prioriza la primera mitad).	Artículos centrados exclusivamente en complicaciones del tercer trimestre no relacionadas con preeclampsia.
Estudios de cualquier tipo de diseño metodológico (observacionales, ensayos clínicos, revisiones, metaanálisis, etc.).	Opiniones no fundamentadas, cartas al editor o resúmenes sin texto completo disponible.
Artículos con análisis estadístico claro y criterios de inclusión definidos.	Estudios con metodología deficiente, sin revisión por pares o sin acceso a texto completo.

Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión. Elaboración propia, 2025

3.6 Proceso de selección de información

Para garantizar la rigurosidad y transparencia en el proceso de búsqueda y selección de los estudios incluidos, se empleó un algoritmo sistemático que permite visualizar de forma clara las etapas realizadas. A continuación, se detalla el flujo de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de artículos, conforme a los principios del diagrama PRISMA. Este procedimiento facilitó la depuración de la literatura científica relevante en función de los criterios establecidos previamente.

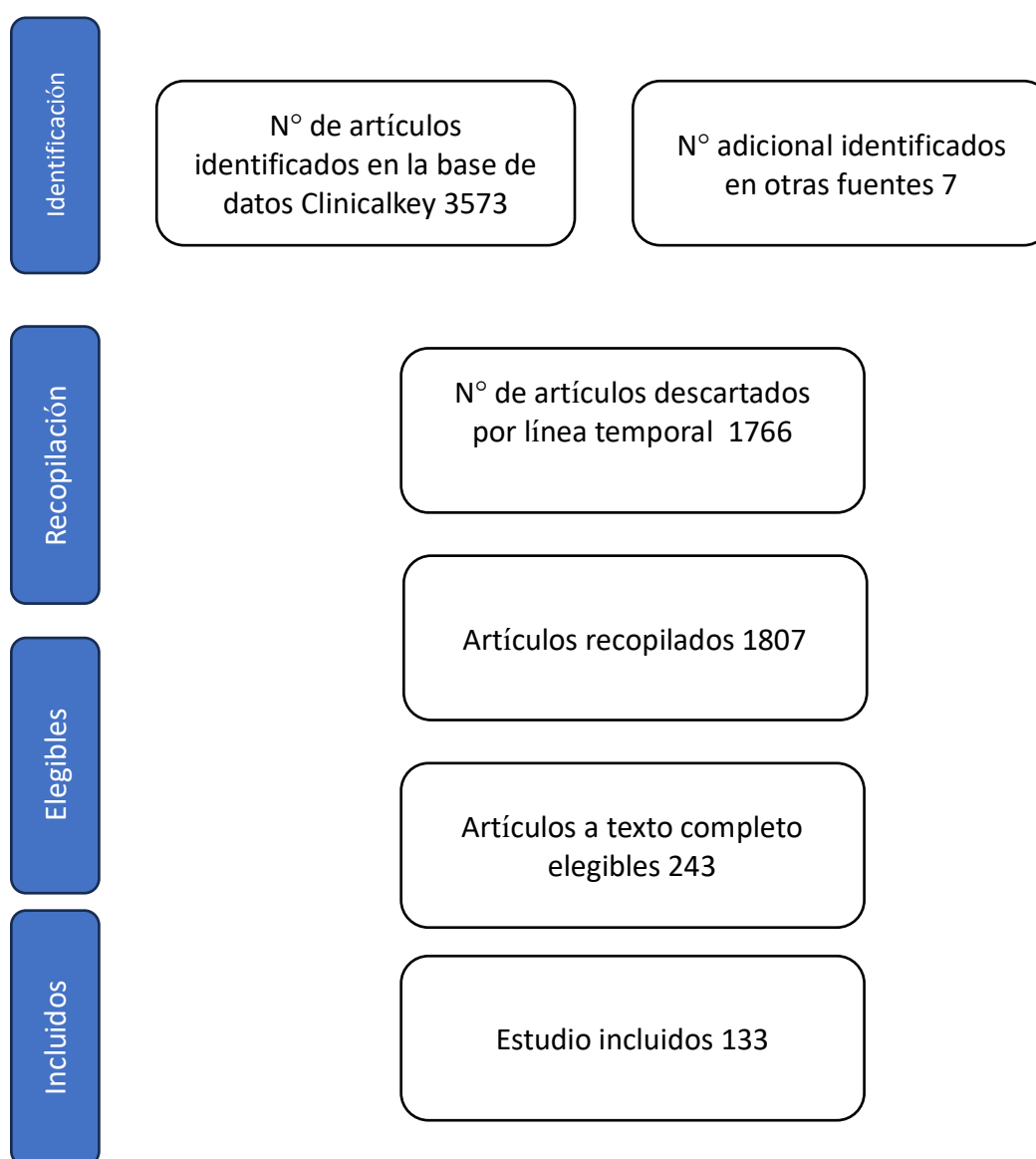


Figura 4: Proceso de selección de información. Elaboración propia, 2025

3.7 Clasificación según nivel de evidencia.

Para valorar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se aplicó la clasificación del GREP-AEDN de los niveles de evidencia y grados de recomendación, la cual jerarquiza los diseños de investigación en función de su rigor científico. Esta herramienta facilita la interpretación crítica de la literatura, permitiendo distinguir entre los estudios con mayor validez interna y aquellos con menor capacidad para establecer relaciones causales. La siguiente tabla muestra la distribución de los artículos según el tipo de estudio y su correspondiente nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según el tipo de estudio	Cantidad según el tipo de evidencia	%
1	Revisión sistemática y metaanálisis	6	6	7,5
1A/2B	Ensayos controlados aleatorizados	4	4	5
3	Ensayos clínicos	57	57	71,25
4	Guías clínicas	13	13	16,25
Total		80	80	100

Tabla 4. Clasificación según la evidencia. Elaboración propia, 2026

CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como se muestra en la Ilustración 1, el proceso de selección de la información se llevó a cabo de forma progresiva mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. La búsqueda bibliográfica realizada en la base de datos Clinicalkey identificó inicialmente un total de 3.573 artículos relacionados con el tema de estudio. Tras aplicar el criterio temporal definido para la revisión, se seleccionaron 1.766 publicaciones. De estas, únicamente 243 se encontraban disponibles en texto completo para su evaluación detallada. Finalmente, después de analizar su pertinencia, calidad metodológica y adecuación a los objetivos de la investigación, se incluyeron 133 artículos en la presente revisión.

A partir de la evidencia recopilada, en este capítulo se analizarán algunos de los resultados más relevantes relacionados con la utilidad del Doppler de arterias uterinas en la predicción de la preeclampsia, así como otros aspectos clave abordados en la literatura seleccionada.

4.1 La fisiopatología de la preeclampsia y su relación con los hallazgos Doppler

La utilidad del Doppler de la arteria uterina como herramienta predictiva de preeclampsia se basa directamente en los mecanismos fisiopatológicos que caracterizan la enfermedad. La evidencia científica reciente confirma que la PE se origina en una invasión trofoblástica deficiente, mayoritariamente durante la segunda oleada, que impide la remodelación adecuada de las arterias espirales durante las semanas 8-18 de gestación, generando un flujo uteroplacentario de alta resistencia (97). Este proceso puede objetivarse mediante velocimetría Doppler antes de que la enfermedad se exprese clínicamente.

El primer objetivo de esta investigación consiste en describir la fisiopatología de la preeclampsia y los mecanismos que alteran la perfusión placentaria, relacionándolos con los cambios observados en el Doppler de la arteria uterina, tanto en el primer como en el segundo trimestre.

La evidencia revisada confirma que la preeclampsia se origina en una invasión trofoblástica deficiente durante la segunda oleada de remodelación de las arterias espirales (semanas 8-18), lo que impide la transformación fisiológica de estos vasos en conductos de baja resistencia y alta capacitancia (97). Esta falla en la remodelación se traduce en un patrón Doppler anormal

que puede detectarse ya en el primer trimestre (11-13+6 semanas) y que se acentúa en el segundo trimestre (20-24 semanas).

- En el primer trimestre, el índice de pulsatilidad (IP) elevado ($>$ percentil 95) y la persistencia de la incisura protodiastólica reflejan una resistencia vascular uterina aumentada, secundaria a la escasa invasión trofoblástica. Este hallazgo se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar preeclampsia precoz ($<$ 34 semanas), como demostraron Jayson et al. (2021) (19) y Das et al. (2022) (20). La correlación fisiopatológica es directa: la hipoxia placentaria resultante estimula la liberación de factores antiangiogénicos (sFlt-1) y proinflamatorios, que perpetúan la disfunción endotelial sistémica (33, 96).
- En el segundo trimestre, la persistencia de un IP elevado y la incisura diastólica bilateral constituyen el marcador Doppler más sólido de insuficiencia placentaria. Cairo González et al. (2021) (6) documentaron que estos hallazgos se asocian con un riesgo hasta seis veces mayor de preeclampsia severa, y con una sensibilidad del 81,8 % para la preeclampsia precoz. La relación fisiopatológica se fundamenta en que la remodelación incompleta mantiene las arterias espirales con su estructura muscular, generando una alta impedancia al flujo que se objetiva mediante el Doppler y que antecede en semanas a la clínica hipertensiva.

Por tanto, el análisis de resultados evidencia que los cambios Doppler en ambos trimestres son la expresión hemodinámica de la falla en la remodelación vascular placentaria, y su interpretación requiere comprender la secuencia fisiopatológica que va desde la invasión trofoblástica deficiente hasta la disfunción endotelial materna.

Staff et al. (2022) revisaron en profundidad la fisiopatología de la falla en la transformación arterial espiral y demostraron que la invasión endovascular trofoblástica incompleta constituye el evento central en la PE de inicio temprano y en la restricción del crecimiento fetal (FGR) (97). Esta remodelación insuficiente vascular mantiene las arterias espirales con su estructura muscular original, lo que se traduce, en el Doppler, en índices de pulsatilidad (IP) y en algunos casos, en la persistencia de la incisura protodiastólica más allá del segundo trimestre. La presencia de estos hallazgos patológicos ha sido asociada de forma consistente con mayor riesgo de PE severa, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y otras complicaciones materno-fetales (6).

El desequilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos constituye también un mecanismo fisiopatológico adicional que apoya el uso de biomarcadores séricos en combinación con el Doppler. Rana et al. (2022) demostraron que el exceso circulante de sFlt-1 y la reducción del PlGF son eventos tempranos en la fisiopatología de la PE, precediendo a la expresión clínica en semanas, lo que permite una identificación y tratamiento temprano (96). Esta desregulación angiogénica ocurre al mismo tiempo que las alteraciones detectables con la ecografía, lo que ha impulsado el estudio de su combinación como estrategia de cribado combinado.

Desde la perspectiva inmunológica, Boulanger et al. (2024) describieron que la PE implica disfunción en la interfaz materno-fetal mediada por células NK deciduales, linfocitos T reguladores y combinaciones KIR/HLA-C específicas, lo que contribuye a la implantación deficiente y a la fisiopatología vascular subyacente (87). El entender detalladamente el origen da una visión global y una comprensión integral del origen inmuno-vascular de la PE lo cual justifica la búsqueda de herramientas que permitan identificar, de forma precoz, las gestantes con riesgo aumentado antes de la aparición de síntomas clínicos.

4.2 Capacidad predictiva del Doppler uterino en la primera mitad del embarazo

El segundo objetivo, busca determinar el fundamento fisiológico y técnico del Doppler de la arteria uterina, incluyendo sus criterios de interpretación y su relevancia en la estratificación del riesgo obstétrico.

- **Fundamento fisiológico:** en el embarazo normal, la invasión trofoblástica reduce progresivamente la resistencia vascular uterina, lo que se traduce en una caída del IP y del IR a lo largo de la gestación, así como en la desaparición de la incisura protodiastólica hacia la semana 24 (61). Este proceso permite un flujo diastólico sostenido que asegura la perfusión placentaria. En cambio, en la preeclampsia, la ausencia de esta remodelación mantiene una alta impedancia, que el Doppler capta como IP > percentil 95 y persistencia de la incisura.
- **Fundamento técnico:** la técnica se basa en el efecto Doppler, que mide el cambio de frecuencia de los ultrasonidos al reflejarse en los glóbulos rojos en movimiento. Los parámetros más utilizados son el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR),

calculados a partir de las velocidades sistólica máxima, diastólica final y media (52). La correcta medición requiere un ángulo de insonación inferior a 60° y la obtención de ondas espectrales estables en ambas arterias uterinas, siguiendo los estándares de la ISUOG (13).

- Criterios de interpretación: se consideran anormales valores de IP por encima del percentil 95 para la edad gestacional (Tabla 1) y la presencia de incisura protodiastólica bilateral más allá de las 24 semanas. En el primer trimestre, un IP elevado ($> 1,6-1,7$ según la edad gestacional) se asocia con mayor riesgo de preeclampsia precoz (14, 19).
- Relevancia en la estratificación del riesgo obstétrico: el Doppler uterino permite clasificar a las gestantes en tres grupos: riesgo bajo (IP normal, sin incisura), riesgo intermedio (IP elevado unilateral o incisura unilateral) y riesgo alto (IP $> p95$ bilateral o incisura persistente). Esta estratificación orienta la intensidad del control prenatal, la indicación de aspirina profiláctica y la derivación a unidades de medicina fetal. La evidencia revisada muestra que, en gestantes de alto riesgo, un Doppler normal presenta un valor predictivo negativo superior al 99 %, lo que permite tranquilizar y evitar intervenciones innecesarias (6, 64).

Por lo tanto, el análisis confirma que el conocimiento del fundamento fisiológico y técnico del Doppler es imprescindible para su correcta interpretación y para utilizarlo como herramienta de estratificación del riesgo obstétrico.

4.2.1 Cribado en el primer trimestre (11-13+6 semanas)

El objetivo del cribado de PE a las 11-13 semanas es identificar los casos que se beneficiarían del uso profiláctico de aspirina, que reduce el riesgo de PE pretérmino más de un 60%.

El cribado combinado con factores maternos, PAM, IPUT y PLGF predice aproximadamente un 90% de la PE precoz (<34 semanas), 75% de la PE pretérmino (<37 semanas) y un 45% de la PE a término (≥ 37 semanas), para una tasa de positivos del 10%.

El método tradicional para identificar a mujeres con alto riesgo de PE que podrían beneficiarse del tratamiento con aspirina se basa en factores maternos. El *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en Reino Unido recomienda la identificación del grupo de alto riesgo basándose en las características maternas e historia clínica. Este método identifica tan sólo un 40% de los casos de PE pretérmino y un 35% de PE a término (81).

El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda el uso de aspirina en mujeres con antecedente de PE en 2 o más embarazos, o en las que han padecido PE y el parto ha ocurrido antes de las 34 semanas. Este método identifica un 5% de los casos de PE pretérmino y un 2% de PE a término (82).

La utilidad del Doppler uterino en el primer trimestre ha sido evaluada en múltiples estudios de cohorte prospectivos. Jayson et al. (2021)(19) evaluaron el IP de la arteria uterina entre las 11 y 14 semanas de gestación en 270 gestantes; un IP elevado ($>$ percentil 95) se asoció significativamente con PE de inicio temprano, RCIU y otras complicaciones perinatales, con una sensibilidad cercana al 75% y especificidad superior al 80% en la curva ROC (14). Estos resultados respaldan la incorporación del Doppler uterino en el cribado precoz, especialmente cuando se combina con otros parámetros del tamizaje combinado del primer trimestre.

Rezende et al. (2024) (83) realizaron la validación externa del modelo de predicción de la Fetal Medicine Foundation (FMF) en una cohorte brasileña de 2.749 embarazadas. El modelo, que integra el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas con la presión arterial media, mostró un área bajo la curva ROC de 0,818 para la predicción de PE pretérmino. La sensibilidad alcanzó el 71,4% sin tratamiento, y el 79,0% al corregir por el efecto de la aspirina profiláctica, con una tasa de falsos positivos del 24% (98). Este estudio, realizado en una población latinoamericana, confirma la aplicabilidad del algoritmo FMF en entornos con características demográficas y sanitarias similares a las de Costa Rica.

Guerby et al. (2024) (59) llevaron a cabo el estudio PREDICTION, un evaluación del cribado de primer trimestre en mujeres nulíparas. El modelo combinado el cual incluía el IP uterino, el PlGF y las características maternas, demostró una buena capacidad en la identificación de gestantes con riesgo de PE pretérmino (49). Este ensayo refuerza el concepto de que el Doppler uterino en el primer trimestre, cuando se integra en algoritmos combinados, tiene un valor clínico importante y reproducible en distintas poblaciones.

Das et al. (2022) (20) estudiaron la combinación del Doppler de arterias uterinas y los niveles de PAPP-A en el primer trimestre (11-13+6 semanas) en una población de gestantes en la

India. Mientras que la sensibilidad individual del Doppler y de la PAPP-A fue del 60% y 55%, respectivamente, al combinar ambos aumentó la capacidad de predecir dicha patología hasta el 85%, con un valor predictivo negativo superior al 90% para descartar PE (15). Este hallazgo es particularmente relevante ya que demuestra el efecto sinérgico de la combinación de ambas herramientas diagnósticas.

4.2.2 Cribado en el segundo trimestre (20-24 semanas)

Aunque el presente trabajo se centra en la utilidad del Doppler de las arterias uterinas durante el primer trimestre del embarazo, también cabe recalcar que esta técnica también puede aplicarse a partir del segundo trimestre. Aunque su papel en etapas más avanzadas del embarazo no constituye el objeto principal de esta revisión, su utilización continúa siendo relevante para la evaluación de la perfusión uteroplacentaria y la estratificación del riesgo de complicaciones obstétricas, particularmente la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal.

El período de 20 a 24 semanas de gestación representa el momento con mayor evidencia acumulada para la evaluación del Doppler uterino. Cairo González et al. (2021) (6) realizaron un estudio observacional, descriptivo y prospectivo con 243 embarazadas de alto riesgo obstétrico en Cuba. El Doppler uterino patológico el cual es definido como IP o IR mayor al percentil 95 o permanencia de la muesca diastólica bilateral en el segundo trimestre se asoció significativamente con mayor incidencia de hematoma retroplacentario, parto pretérmino, RCIU y necesidad de cesárea (6). La sensibilidad para PE precoz alcanzó el 81,8%, la especificidad fue del 85,7% y el valor predictivo negativo superó el 99%, lo que convierte a esta prueba en una excelente herramienta para descartar la enfermedad en gestantes de alto riesgo.

Tian y Yang (2022) (55) publicaron una revisión sobre el papel del Doppler uterino en las complicaciones del embarazo, confirmando que los índices IP e IR elevados en el segundo trimestre tienen una asociación significativa con PE y RCIU en diversas poblaciones, y destacando la estandarización de los umbrales de corte como área de mejora pendiente (45). En esta misma línea, Mendoza et al. (2021) (84) determinaron valores de corte óptimos para

el cribado basado en la distribución normal (Gauss) de PE de inicio temprano en el primer y segundo trimestre mediante la combinación de historia materna, marcadores bioquímicos y Doppler uterino, logrando alta sensibilidad y especificidad al integrar múltiples variables (82).

Miller et al. (2021) (85) ampliaron la aplicación clínica del Doppler uterino más allá del embarazo ya que en una cohorte prospectiva de 3.739 nulíparas del estudio nuMoM2b Heart Health, los parámetros Doppler del segundo trimestre con $IR > 0,84$ y pulsatilidad $> 2,3$, se asociaron de forma independiente con hipertensión materna a los 2-7 años posparto, incluso tras ajustar por resultados adversos del embarazo (79). Este hallazgo sugiere que las alteraciones hemodinámicas uterinas detectadas durante la gestación son marcadores de riesgo cardiovascular a largo plazo, lo que amplía notablemente la justificación de su implementación sistemática en el control prenatal.

4.3 Integración del Doppler uterino con biomarcadores séricos

El tercer objetivo, consiste en comparar los hallazgos de diferentes estudios sobre la alteración del flujo sanguíneo en la arteria uterina y su asociación con complicaciones materno-fetales, como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), parto prematuro y mortalidad perinatal.

Los estudios revisados coinciden en que un Doppler uterino patológico en el segundo trimestre se asocia de forma significativa con:

- RCIU: Cairo González et al. (2021) (6) encontraron una incidencia del 23,8 % en el grupo con Doppler alterado frente al 6,97 % en el grupo con Doppler normal ($p=0,001$). De forma similar, trabajos previos ya habían señalado que la persistencia de incisura diastólica bilateral predice RCIU con una sensibilidad del 85,7 % y especificidad del 93,4 % (65).
- Parto pretérmino: en la misma cohorte, la tasa de parto pretérmino fue del 21,4 % en el grupo con Doppler anormal frente al 4,48 % en el grupo normal ($p<0,001$) (6). Esta asociación se explica por la necesidad de interrupción anticipada del embarazo ante la evidencia de insuficiencia placentaria grave.

- Muerte perinatal: la mortalidad intrauterina fue del 4,76 % en el grupo con Doppler patológico frente al 0,50 % en el grupo normal ($p=0,023$) (6). Reyna-Villasmil et al. (2014) (63) también demostraron que las pacientes con muerte perinatal presentaban IP e IR significativamente más elevados que aquellas sin este desenlace.

Comparando estudios internacionales, los hallazgos son consistentes: en poblaciones de alto riesgo de Europa, Asia y Latinoamérica, el Doppler uterino alterado multiplica el riesgo de RCIU, parto pretérmino y muerte fetal, aunque su sensibilidad como prueba aislada es moderada (68). Por tanto, el análisis comparativo refuerza la utilidad del Doppler como marcador de pronóstico obstétrico adverso.

4.3.1 PlGF, sFlt-1 y la relación sFlt-1/PlGF

La integración del Doppler uterino con biomarcadores angiogénicos ha demostrado mejoras sustanciales en la capacidad predictiva para PE. Huang et al. (2023) (86) evaluaron la capacidad del papel del PlGF y la PAPP-A en el primer trimestre, y del PlGF y la relación sFlt-1/PlGF en el segundo trimestre temprano, en una muestra de 146 casos de PE, 295 de hipertensión gestacional y 1.323 controles. La combinación de características maternas, PAPP-A y PlGF en el primer trimestre detectó el 71% de las PE precoces (< 34 semanas) con un 20% de falsos positivos; en el segundo trimestre temprano, el PlGF aislado detectó el 80% de las PE precoces, resultando superior al cociente sFlt-1/PlGF (53% de detección) para esta categoría de riesgo (84). Estos datos posicionan al PlGF como el biomarcador angiogénico de mayor utilidad para el cribado contingente de PE precoz.

Velegrakis et al. (2023) (43) realizaron una revisión sistemática sobre el valor del cociente sFlt-1/PlGF en mujeres con sospecha clínica de PE, confirmando que una ratio bajo posee un elevado valor predictivo negativo para descartar la enfermedad a corto plazo, mientras que una ratio alta confirma la PE con alta especificidad (34). Burns et al. (2025) (3) también aportaron evidencia sobre la utilidad clínica del cociente sFlt-1/PlGF en la evaluación rutinaria de mujeres hospitalizadas con trastornos hipertensivos del embarazo, confirmando su papel como herramienta de manejo clínico activo (3).

Rana et al. (2022) (87) demostraron que el desequilibrio angiogénico medido por el cociente sFlt-1/PlGF viene semanas antes de la manifestación clínica de la PE , y que este marcador tiene utilidad diagnóstica y pronóstica, lo que permite diferenciar la PE de otras hipertensiones gestacionales, así como predecir complicaciones como eclampsia y síndrome HELLP (96). La correlación fisiopatológica entre las alteraciones hemodinámicas uterinas detectadas por Doppler y el desequilibrio angiogénico reflejado por el cociente sFlt-1/PlGF fortalece el argumento de que ambas herramientas son complementarias y no excluyentes.

Duhig et al. (2019) (88), en el ensayo clínico controlado y aleatorizado llamado PARROT, demostraron que la disponibilidad de resultados de PlGF en mujeres con sospecha clínica de PE redujo el tiempo hasta el diagnóstico en un 64% (1,9 días frente a 4,1 días en el grupo control) y disminuyó los eventos adversos maternos (85). Este ensayo valida el uso de biomarcadores angiogénicos complementarios al Doppler como herramientas de aceleración diagnóstica con impacto clínico real y medible.

4.3.2 PAPP-A y otros biomarcadores de primer trimestre

La proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) ha sido consolidada como marcador de primer trimestre con valor predictivo para PE. Tzanaki et al. (2025)(47) publicaron una revisión sistemática y metaanálisis de 22 estudios (33.651 mujeres) que confirmó que los casos de PE presentan valores significativamente menores de PAPP-A en el primer trimestre, (38). La evidencia acumulada apoya que la PAPP-A baja tiene valor predictivo, especialmente cuando se combina con Doppler uterino, como lo demuestra el estudio de Das et al. (2022) citado anteriormente (15).

Mazer Zumaeta et al. (2020)(60) evaluaron el cribado de PE entre las 11 y 13 semanas, comparando el uso de PAPP-A, PlGF o ambos en combinación con variables maternas y Doppler uterino. Los resultados de dicho estudio, mostraron que la combinación de ambos marcadores con el algoritmo de la FMF optimiza la detección de PE pretérmino, con una sensibilidad superior a la obtenida con marcadores aislados (50). MacDonald et al. (2022) (45) revisaron las herramientas clínicas y biomarcadores disponibles para predecir PE,

concluyendo que ningún marcador aislado es lo suficientemente preciso y que los mejores resultados se obtienen con estrategias combinadas (36).

En cuanto a los microARN placentarios como biomarcadores emergentes, Yin et al. (2020) (49) realizaron una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 8 estudios con 273 casos de PE, demostrando que los perfiles de microARN circulantes permiten distinguir gestantes con PE de gestantes sin patología con una sensibilidad del ~88% y especificidad del ~87% (40). Soobryan et al. (2023) (89) identificaron diferencias significativas en la expresión de factores angiogénicos y microARN entre los distintos subtipos de hipertensión gestacional en una muestra de mujeres sudafricanas, sugiriendo que la endoglin soluble y el miR29B podrían ser marcadores tempranos de utilidad clínica para diferenciar la PE de otras formas de hipertensión gestacional (78). Aunque parecen ser prometedores, estos biomarcadores aún no han alcanzado la implementación clínica rutinaria por la falta de estandarización metodológica y el lugar de implementación de dicho estudio (raza).

Beernink et al. (2022) (90) realizaron un estudio investigando biomarcadores séricos del primer trimestre mediante el análisis no dirigido de proteínas en 46 gestantes, en el cual identificaron que la apolipoproteína D (ApoD) se encontraba disminuida en la PE temprana y pretérmino, con confirmación por ELISA (89). Este hallazgo apoya la existencia de perfiles proteómicos diferenciales desde el primer trimestre y abre una nueva línea de investigación para el diseño de paneles de biomarcadores complementarios al Doppler, sobre todo en medicina preventiva y de precisión.

4.4 Modelos de predicción multimodal: Doppler, biomarcadores y factores clínicos

El cuarto objetivo busca evaluar la relación del Doppler uterino con otros marcadores biofísicos. En este trabajo, por “marcadores biofísicos” se han considerado los biomarcadores séricos (angiogénicos y bioquímicos) que se utilizan en el cribado combinado de preeclampsia.

La evidencia revisada demuestra que la integración del Doppler uterino con biomarcadores mejora sustancialmente la capacidad predictiva:

- **PIGF y cociente sFlt-1/PIGF:** Huang et al. (2023) (86) mostraron que la combinación de características maternas, PAPP-A y PIGF en el primer trimestre detectó el 71 % de las preeclampsias precoces, mientras que el Doppler aislado detecta menos del 50 % (68). Velegrakis et al. (2023) (43) confirmaron que el cociente sFlt-1/PIGF posee un elevado valor predictivo negativo para descartar preeclampsia a corto plazo, complementando la información hemodinámica del Doppler.
- **PAPP-A:** Tzanaki et al. (2025) (47) realizaron un metaanálisis que confirmó que los niveles bajos de PAPP-A en el primer trimestre se asocian con preeclampsia, y que su combinación con el IP uterino aumenta la sensibilidad hasta el 85 % (20).
- **Modelos multimodales:** el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation (FMF), que integra IP uterino, presión arterial media, PIGF y PAPP-A, ha sido validado en múltiples poblaciones, incluyendo Latinoamérica, con áreas bajo la curva ROC de 0,818 para preeclampsia pretérmino (83, 98). Estos resultados superan ampliamente el rendimiento del Doppler aislado.

En consecuencia, el Doppler uterino no debe considerarse un marcador aislado, sino una pieza fundamental dentro de un panel de marcadores biofísicos que, en conjunto, permiten una estratificación del riesgo más precisa y personalizada.

El análisis de los estudios incluidos en esta revisión permite identificar que el enfoque de mayor precisión para la predicción de PE en la primera mitad del embarazo es el multimodal, es decir, aquel que integra el Doppler de la arteria uterina con biomarcadores séricos y con características maternas. Luna y Martinovic (2023) (91) en su revisión afirman que la predicción de PE mediante Doppler combinado con biomarcadores angiogénicos puede alcanzar hasta el 90% de los casos graves con una especificidad del 85%, frente al ~40-50% de sensibilidad obtenida con solo la medición del Doppler aislado (80).

El algoritmo de la Fetal Medicine Foundation (FMF), que integra el IP de las arterias uterinas, la presión arterial media, el PIGF y la PAPP-A entre las 11 y 13+6 semanas, constituye el modelo más validado internacionalmente. Rezende et al. (2024) (92) confirmaron en su estudio realizado en Brasil su rendimiento con una precisión diagnóstica de 0,818 para PE pretérmino, mientras que Guerby et al. (2024)(59) fueron quienes lo validaron prospectivamente en nulíparas europeas (49, 98). Mendoza et al. (2021) (84) extendieron la

validación a la población española , determinando valores de corte sobre la curva de Gauss que maximizan la sensibilidad y especificidad en contextos con prevalencias de dicha patología similares a las latinoamericanas (82).

Rivera Mena et al. (2023) (72) revisaron el papel del Doppler de arterias uterinas para el tamizaje y la prevención de PE en Latinoamérica, los cuales concluyeron que su integración en un abordaje multimodal mejora la detección de formas precoces y reduce procedimientos invasivos, con resultados similares a los de estudios europeos y norteamericanos (60). Este hallazgo tiene implicaciones directas para la implementación del Doppler en los sistemas de salud latinoamericanos, incluido el costarricense (CCSS).

Than et al. (2024)(93) fueron los encargados de aportar una perspectiva novedosa al proponer, mediante análisis proteómico longitudinal de 2.545 gestantes, una clasificación molecular de la PE en cuatro subclases: placentaria, metabólica, de rechazo materno-fetal y de matriz extracelular (100). Esta clasificación sugiere que la medicina personalizada ,basada en el perfil molecular de cada gestante, complementado con Doppler y biomarcadores séricos podría en un futuro optimizar la prevención y el tratamiento según la etiología específica de la PE. Aunque este enfoque está aún en fase de desarrollo, se recalca la tendencia hacia estrategias diagnósticas de mayor precisión a medida que avanzan las técnicas diagnósticas.

En el artículo de Nath et al. (2020) (35) contribuyeron a la comprensión del componente inflamatorio mediante una revisión sistemática y metaanálisis que confirmó que las mujeres con preeclampsia presentan niveles significativamente reducidos de interleucina-10 (IL-10) en el momento del diagnóstico, con una fuerte correlación negativa con la presión arterial sistólica y diastólica (26). La suma de marcadores inflamatorios como la IL-10, junto con los datos proporcionados por el Doppler y los biomarcadores angiogénicos, podría ofrecer mucho más a los modelos predictivos, aunque se requieren estudios de validación prospectiva.

4.5 Asociación entre el Doppler uterino y desenlaces adversos materno-fetales

El análisis de los estudios revisados confirma que el Doppler uterino anómalo se asocia de forma consistente y estadísticamente significativa con los principales desenlaces adversos materno-fetales, lo que otra vez recalca su uso no solo como predictor de PE, sino como marcador integral de insuficiencia uteroplacentaria.

En relación con la RCIU, Cairo González et al. (2021) (6) documentaron que las gestantes con Doppler uterino alterado presentaron mayor incidencia de RCIU (23,8% frente a 6,97% en gestantes con flujo normal) (6). Esta asociación se explica fisiopatológicamente por la hipoperfusión crónica del espacio intervelloso generada por la alta resistencia arterial constante a la cual se ve sometida, que compromete el aporte de oxígeno y nutrientes al feto, resultando en retraso del crecimiento.

Respecto al parto pretérmino, el mismo estudio registró una incidencia del 21,4% de parto pretérmino (< 37 semanas) en el grupo con Doppler patológico, frente a solo el 4,48% en el grupo con Doppler normal (6). Este incremento en la prematuridad se atribuye principalmente a la intervención médica anticipada ante el riesgo de RCIU severo o PE de inicio precoz, lo que refuerza otra vez la relevancia clínica de la identificación temprana de las alteraciones en el Doppler.

En cuanto a la mortalidad perinatal, Cairo González et al. (2021) (6) reportaron una tasa de muerte intrauterina del 4,76% con Doppler alterado, frente al 0,50% con Doppler normal (6). Estas cifras son similares con los datos de la literatura internacional y reflejan que la insuficiencia uteroplacentaria severa, objetivada mediante Doppler, conlleva un riesgo proporcionalmente mayor de desenlaces fatales.

Respecto al estudio de Miller et al. (2021)(85), ampliaron el espectro de desenlaces asociados al Doppler uterino, incluyendo la hipertensión materna crónica a los 2-7 años posparto. En su cohorte de 3.739 nulíparas, el $IR > 0,84$ se asoció con una OR ajustada de 2,49 (IC95%: 1,45-4,26) para el desarrollo de hipertensión posparto, y un $IP > 2,3$ con una OR de 2,36

(IC95%: 1,45-3,86) (79). Este hallazgo defiende el uso del Doppler uterino en un instrumento de estratificación del riesgo cardiovascular materno a largo plazo más allá de la gestación.

Desde la perspectiva terapéutica, Jurisic et al. (2021) (94) estudiaron el uso de pravastatina más L-arginina en gestantes con disfunción vascular uteroplacentaria identificada mediante Doppler (IP > percentil 95 con muescas bilaterales), demostrando que el tratamiento mejoró la hemodinámica uteroplacentaria y permitió embarazos a término, mientras que el grupo control presentó prematuridad y complicaciones neonatales (75). Estos resultados sugieren que la identificación del Doppler anómalo no solo predice complicaciones, sino que también puede orientar intervenciones farmacológicas dirigidas.

4.6 Limitaciones del Doppler como predictor aislado y necesidad del enfoque combinado

La evidencia disponible a día de hoy, muestra que la utilidad la utilidad del Doppler uterino como herramienta predictiva aislada presenta limitaciones que deben ser consideradas en la práctica clínica. El uso del Doppler uterino como prueba única oscila entre el 40% y el 60%, lo que implica que una proporción significativa de gestantes que desarrollarán PE no serán identificadas si se utiliza el Doppler como único criterio de cribado. Por otra parte, el valor predictivo positivo (VPP) varía entre el 14% y el 40%, lo que indica que una alta proporción de gestantes con Doppler anormal no desarrollarán PE, generando ansiedad innecesaria y potencial medicalización (6, 80).

Cairo González et al. (2021) respaldaron estos resultados; aunque el valor predictivo negativo del Doppler uterino en gestantes de alto riesgo supera el 99%, el VPP para PE precoz fue del 21,4% (6). Estos resultados son propias de pruebas de tamizaje útiles para descartar la enfermedad, pero insuficientes para confirmarla de forma aislada. Por tanto, las guías internacionales, incluyendo las de la ACOG y la ISSHP, recomiendan el uso del Doppler en el contexto de estrategias de cribado multimodal, particularmente en gestantes seleccionadas con factores de riesgo identificados (5, 8).

Otra limitación relevante es la variabilidad técnica en la medición Doppler. Los índices IP e IR pueden verse afectados por diferencias interobservador, calidad del equipo ecográfico y

condiciones de exploración, lo que reduce la reproducibilidad de las mediciones y puede generar resultados inconsistentes entre hospitales. Esta variabilidad es especialmente relevante en entornos con menor estandarización técnica, como algunos hospitales de segundo nivel en países de ingresos medios.

Ngene y Moodley (2024) (95) destacaron que en países de ingresos bajos y medios (en vías de desarrollo), la detección temprana de PE mediante herramientas como el Doppler uterino enfrenta desafíos logísticos adicionales: limitaciones en infraestructura, insuficiente formación del personal y acceso restringido a equipos con capacidad Doppler (83). Estos obstáculos motivan el diseño de estrategias adaptadas a cada contexto desde un punto de vista socio-sanitario, que maximicen la utilidad del Doppler disponible sin requerir recursos tecnológicos avanzados de difícil acceso.

La variabilidad geográfica en el acceso al Doppler uterino contrasta con la magnitud del problema. Cresswell et al. (2025) (29) confirmaron en un análisis sistemático de la OMS que los trastornos hipertensivos del embarazo son responsables de aproximadamente el 16% de la mortalidad materna mundial en el período 2009-2020, con la mayor carga en países de bajos ingresos (21). Esta situación, hace que haya una alta frecuencia de dicha enfermedad donde el acceso a herramientas preventivas es menor o tiene mayor coste. Todo esto, refuerza la importancia de ampliar la cobertura del cribado por Doppler en los sistemas de salud con recursos limitados.

4.7 Implicaciones clínicas: de la predicción a la prevención

El valor clínico del Doppler uterino no se limita a la predicción: la identificación temprana de gestantes en riesgo habilita la implementación de estrategias preventivas con evidencia sólida. Brownfoot y Rolnik (2024) (96) revisaron las intervenciones preventivas actuales para PE, concluyendo que la aspirina a dosis de 100-150 mg/día, iniciada antes de las 16 semanas en embarazadas de alto riesgo identificadas mediante cribado combinado (que incluye el Doppler uterino), reduce significativamente la incidencia de PE pretérmino (86). Radparvar et al. (2024) (97) subrayan, en su revisión de estrategias novedosas de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo, la necesidad de un enfoque multidimensional ,

es decir, que integre el cribado temprano con la automonitorización de la presión arterial y la telemedicina para el seguimiento posparto (88).

Destacan que la utilidad del Doppler en la toma de decisiones sobre el momento del parto es otro hallazgo clínicamente relevante. La detección de flujos uterinos anómalos de alta resistencia permite al profesional sanitario (obstetra) anticiparse a desenlaces desfavorables y decidir el momento óptimo para la finalización del embarazo, valorando conjuntamente tanto el riesgo materno con la madurez fetal y su viabilidad. En los casos de PE severa con Doppler uterino patológico, la vigilancia intensificada, prácticamente semanal e incluso diaria, reduce la incidencia de complicaciones graves y permite la preparación adecuada de los equipos de neonatología.

Ngene y Moodley (2024) (95) enfatizan en el hecho de que en los países de ingresos bajos y medios, las medidas preventivas como la administración de aspirina y suplementos de calcio en mujeres de alto riesgo identificadas mediante cribado el cual incluya el Doppler, tienen un impacto ampliamente significativo en la reducción de la morbilidad materna y perinatal (83). Kupka et al. (2024) (98) señalaron que, en el contexto latinoamericano, la implementación de la aspirina como profilaxis debe ir acompañada de una adecuada identificación del riesgo, para la que el Doppler resulta útil y de vigilancia de posibles efectos adversos como la hemorragia posparto (95).

En el contexto costarricense, el protocolo clínico de la CCSS de 2022 ya incorpora el Doppler de arterias uterinas como herramienta de estratificación del riesgo en gestantes con antecedentes relevantes (17).

Los hallazgos de los estudios revisados y explicados en este capítulo justifican la extensión de esta recomendación hacia modelos de cribado combinado, integrando el Doppler uterino con PlGF, PAPP-A y características maternas, en línea con los estándares internacionales más recientes, lo que podría mejorar la detección temprana de PE y optimizar el uso de recursos en la red de atención prenatal.

4.8 Síntesis de la evidencia y respuesta a la pregunta de investigación

El conjunto de la evidencia analizada permite responder la pregunta de investigación propuesta que orienta este trabajo: ¿Puede la velocimetría Doppler de la arteria uterina ser utilizada como un predictor confiable para la detección temprana de preeclampsia en mujeres embarazadas?

La evidencia disponible y expuesta, permite responder afirmativamente aunque con algunas consideraciones. El Doppler de la arteria uterina es una herramienta predictiva válida para la detección temprana de PE, con las siguientes particularidades fundamentadas en la evidencia:

- Tiene una eficacia estratificada por riesgo. El Doppler uterino es más eficaz como herramienta de estratificación del riesgo en gestantes con factores predisponentes que como método de tamizaje universal en población general. Gracias a su capacidad para descartar con precisión la enfermedad cuando el resultado es normal, esto lo hace especialmente útil para descartar PE en gestantes de alto riesgo con Doppler normal, permitiendo una gestión más eficiente de los recursos y evitando la sobre medicalización de gestantes de bajo riesgo (6, 80).
- Debe potenciarse con estrategia combinada. La capacidad predictiva del Doppler mejora prácticamente exponencialmente cuando esta se integra en modelos combinados que incluyen biomarcadores angiogénicos (PlGF, sFlt-1/PlGF, PAPP-A) y características maternas. La combinación de estas variables en algoritmos validados como el anteriormente expuesto de la FMF, puede alcanzar sensibilidades superiores al 85% para la PE precoz con especificidades equivalentes, frente al 40-60% del Doppler aislado (15, 49, 82, 98).
- La importancia de la ventana de cribado en primer trimestre. El Doppler uterino entre las 11 y 13+6 semanas, integrado en el cribado combinado del primer trimestre, ofrece la ventaja de permitir la implementación temprana de profilaxis con aspirina en las gestantes identificadas como de alto riesgo, reduciendo la incidencia de PE pretérmino según la evidencia de múltiples ensayos clínicos aleatorizados (14, 15, 86).
- También destacan el uso el segundo trimestre para prevenir desenlaces graves. En el período de 20-24 semanas, el Doppler uterino mantiene utilidad clínica significativa, especialmente para la detección de PE severa y la predicción de complicaciones asociadas

como RCIU, parto pretérmino y muerte perinatal. La alta especificidad y el elevado VPN en este período lo convierten en una herramienta de gran valor para el manejo de gestantes de alto riesgo (6, 45, 82).

- Valor pronóstico a largo plazo. Más allá de la predicción durante la gestación, las alteraciones en el Doppler uterino del segundo trimestre se asocian con riesgo cardiovascular materno a 2-7 años posparto, lo que amplía el impacto clínico de su implementación sistemática en el control prenatal hacia una medicina preventiva más integral (79).

En síntesis, la velocimetría Doppler de la arteria uterina, correctamente aplicada e interpretada en el contexto de un abordaje multimodal, constituye una herramienta predictiva confiable para la detección temprana de preeclampsia. Su implementación sistemática en gestantes de alto riesgo, integrada con biomarcadores séricos y factores clínicos, representa una estrategia diagnóstica con sólida base científica y potencial demostrado para mejorar los desenlaces materno-fetales. Los estudios revisados, que abarcan poblaciones europeas, latinoamericanas, asiáticas y africanas, llevan a la misma conclusión: el Doppler uterino aislado tiene limitaciones como prueba de tamizaje, pero dentro de un modelo combinado constituye una pieza insustituible del cribado de PE en la primera mitad del embarazo.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Tras el análisis detallado de la evidencia científica recopilada, este último capítulo expone las principales conclusiones derivadas de esta investigación.

Dichas recomendaciones se presentan en relación con los objetivos planteados en el capítulo uno, se sintetizan los hallazgos más importantes vistos en la literatura revisada.

Además, se enumeran una serie de recomendaciones también basadas en la evidencia analizada, con el fin de favorecer la aplicación clínica, promover futuras líneas de investigación y contribuir al fortalecimiento de las estrategias de detección precoz de la preeclampsia.

Tanto las conclusiones como las recomendaciones se presentan desde un punto de vista objetiva, sin reflejar opiniones.

5.1 Conclusiones

5.1.1 Conclusión del Objetivo 1

*La preeclampsia se origina en una invasión trofoblástica deficiente que impide la remodelación de las arterias espirales, lo que genera un patrón Doppler de alta resistencia, objetivable tanto en el primer como en el segundo trimestre.

* El índice de pulsatilidad elevado y la persistencia de la incisura protodiastólica en el segundo trimestre son los cambios Doppler que mejor reflejan la fisiopatología vascular placentaria y se asocian con preeclampsia precoz.

*La comprensión de la secuencia fisiopatológica (hipoxia placentaria → disfunción endotelial → hipertensión) es esencial para interpretar los hallazgos Doppler y anticipar la evolución clínica.

5.1.2 Conclusiones del objetivo 2

*El Doppler uterino se basa en el efecto Doppler y en la medición de índices (IP, IR) que reflejan la resistencia vascular; su correcta aplicación requiere una técnica estandarizada (ángulo < 60°, ondas estables).

*Los criterios de interpretación establecidos ($IP > p95$, incisura bilateral persistente) permiten clasificar el riesgo obstétrico en bajo, intermedio y alto, con un valor predictivo negativo superior al 99 % cuando el Doppler es normal.

*La estratificación del riesgo mediante Doppler uterino orienta la intensificación del control prenatal, la profilaxis con aspirina y la derivación oportuna a centros especializados, mejorando así la gestión clínica de las gestantes de alto riesgo.

5.1.3 Conclusión del objetivo 3

*El Doppler uterino patológico en el segundo trimestre se asocia significativamente con mayor incidencia de RCIU, parto pretérmino y muerte perinatal, tal como demuestran múltiples estudios en diferentes poblaciones.

*La magnitud de la asociación es consistente: el riesgo de RCIU y parto pretérmino se multiplica por tres o más en presencia de un Doppler alterado.

*A pesar de su utilidad pronóstica, la sensibilidad del Doppler aislado para predecir estas complicaciones es moderada, por lo que su uso debe complementarse con otros marcadores.

5.1.4 Conclusión del objetivo 4

*La integración del Doppler uterino con biomarcadores séricos (PIGF, PAPP-A, cociente sFlt-1/PIGF) mejora sustancialmente la capacidad predictiva de la preeclampsia, alcanzando sensibilidades superiores al 85 % para la preeclampsia precoz.

*El algoritmo de la FMF, que combina IP uterino, presión arterial media y biomarcadores, ha sido validado en poblaciones latinoamericanas y constituye el modelo de referencia para el cribado combinado del primer trimestre.

*Ningún marcador aislado es suficiente; el enfoque multimodal permite una estratificación del riesgo más precisa y es la base para la prevención eficaz con aspirina.

5.2 Recomendaciones

A continuación se presentan las recomendaciones derivadas de cada conclusión, dirigidas a los profesionales de la salud, a los administradores de los sistemas de salud y a la comunidad científica.

5.2.1 Recomendaciones del objetivo 1

*Se recomienda que los programas de formación en obstetricia y medicina fetal incluyan una sólida base fisiopatológica de la preeclampsia, destacando la relación entre la remodelación vascular defectuosa y los patrones Doppler anormales.

*Se sugiere que los clínicos asocien los hallazgos Doppler (IP elevado, incisura persistente) con la disfunción placentaria subyacente para anticipar el riesgo de preeclampsia y otras complicaciones.

*Se recomienda investigar la correlación entre los cambios Doppler seriados (primer y segundo trimestre) y la evolución fisiopatológica en poblaciones locales, para ajustar los puntos de corte a la realidad costarricense.

5.2.2 Recomendaciones del objetivo 2

*Se recomienda estandarizar la técnica de medición del Doppler uterino en todas las unidades de ecografía obstétrica, siguiendo las guías de la ISUOG, para reducir la variabilidad interobservador.

*Se sugiere implementar un sistema de estratificación del riesgo basado en el IP y la presencia de incisura, que permita clasificar a las gestantes y decidir la periodicidad del control prenatal.

*Se recomienda formar al personal de salud en la interpretación de los índices Doppler y en la comunicación de los resultados a las pacientes, enfatizando el valor predictivo negativo y la necesidad de un enfoque combinado.

5.2.3 Recomendaciones del objetivo 3

*Se recomienda que las gestantes con Doppler uterino patológico sean derivadas a unidades de medicina fetal para vigilancia estrecha, con ecografías seriadas para detectar precozmente RCIU y signos de sufrimiento fetal.

*Se sugiere incluir el Doppler uterino en los protocolos de manejo de embarazos de alto riesgo para planificar el momento óptimo del parto y reducir la mortalidad perinatal.

*Se recomienda realizar estudios locales que cuantifiquen la asociación entre Doppler anormal y complicaciones perinatales en Costa Rica, para ajustar las recomendaciones a las características de la población.

5.2.4 Recomendaciones del objetivo 4

*Se recomienda implementar el cribado multimodal de preeclampsia en el primer trimestre, combinando el Doppler uterino con la determinación de PlGF y PAPP-A, siguiendo el modelo de la FMF.

*Se sugiere que los sistemas de salud (CCSS) actualicen sus protocolos para incluir la medición de biomarcadores angiogénicos en las gestantes identificadas como de alto riesgo por el Doppler.

*Se recomienda fomentar la investigación sobre la rentabilidad y viabilidad del cribado combinado en el contexto costarricense, evaluando su impacto en la reducción de la morbilidad materna y neonatal.

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. 2011 [citado 28 de junio de 2025]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/44703>
2. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Navarro-Briceño Y, Aragón-Charry J, et al. Factor de necrosis tumoral alfa y velocimetría Doppler de las arterias uterinas en preeclámpsicas y embarazadas normotensas sanas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. enero de 2015;42(1):7-12. doi:10.1016/j.gine.2013.08.004
3. Burns LP, Potchileev S, Mueller A, Azzi M, Premkumar A, Peterson J, et al. Real-world evidence for the utility of serum soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor test for routine clinical evaluation of hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. abril de 2025;232(4):385.e1-385.e21. doi:10.1016/j.ajog.2024.07.015
4. Toro Wills MF, Sánchez Valencia LC, Rangel Ramos VS, Pedraza Flechas AM, Martínez Ávila MC. Ácido úrico herramienta de tamización para preeclampsia. Una revisión sistemática de la literatura. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. julio de 2022;49(3):100749. doi:10.1016/j.gine.2022.100749
5. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*. marzo de 2022;27:148-69. doi:10.1016/j.preghy.2021.09.008
6. De Las Mercedes Cairo González V, Jiménez Puñales S, Machado Benavides HL, Cardet Niebla Y, Milián Espinosa I, Rodríguez Royero L. Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y de resultados adversos maternos y perinatales. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. abril de 2021;48(2):104-9. doi:10.1016/j.gine.2020.08.002
7. Fung GPG, Lam HS, Chan KYY, Wah IYM, Lau CSL, Nguyen-Hoang L, et al. Angiogenic Biomarkers and Neonatal Outcomes in Suspected Preeclampsia: Retrospective Cohort Study. *BJOG*. marzo de 2026;133(4):779-87. doi:10.1111/1471-0528.70104
8. 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*. 17 de agosto de 2017;377(7):613-22. doi:10.1056/NEJMoa1704559
9. Rolnik DL, Tan MY, Syngelaki A, Wright D, Poon LC, Nicolaides KH, et al. Combined impact of first-trimester risk and aspirin adherence on preterm preeclampsia prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. junio de 2026;234(6):1759-67. doi:10.1016/j.ajog.2026.02.014
10. Tiruneh SA, Vu TTT, Moran LJ, Callander EJ, Allotey J, Thangaratinam S, et al. Externally validated prediction models for pre-eclampsia: systematic review and meta-

analysis. *Ultrasound in Obstet & Gyne.* mayo de 2024;63(5):592-604.
doi:10.1002/uog.27490

11. First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment. 2022.
12. Isaacs NZ, Andipatin MG. A systematic review regarding women's emotional and psychological experiences of high-risk pregnancies. *BMC Psychol.* diciembre de 2020;8(1):45. doi:10.1186/s40359-020-00410-8
13. Bhide A, Acharya G, Baschat A, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics. *Ultrasound in Obstet & Gyne.* agosto de 2021;58(2):331-9. doi:10.1002/uog.23698
14. Papageorgiou AT, Yu CKH, Erasmus IE, Cuckle HS, Nicolaides KH. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 1 de junio de 2005;112(6):703-9. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00519.x
15. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2020;135(6). Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2020/06000/gestational_hypertension_and_preeclampsia__acog.46.aspx
16. Wang X, Ji X. Sample Size Estimation in Clinical Research. *Chest.* julio de 2020;158(1):S12-20. doi:10.1016/j.chest.2020.03.010
17. Campbell S, Griffin DR, Pearce JM, Diaz-Recasens J, Cohen-Overbeek TE, Willson K, et al. NEW DOPPLER TECHNIQUE FOR ASSESSING UTEROPLACENTAL BLOOD FLOW. *The Lancet.* 26 de marzo de 1983;321(8326):675-7. doi:10.1016/S0140-6736(83)91970-0
18. Ortega D, Sosa Olavarría M. Aplicación clínica del Doppler color en la evaluación de la circulación materno-fetal. *Doppler obstétrico: diagnóstico de insuficiencia placentaria.* 1999;1.^a ed. Maracaibo: Ediciones UCV;37-56.
19. Jayson JA, Mandrelle K, Dhar T, Singla S. First trimester uterine artery Doppler screening in the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 27 de septiembre de 2021;10(10):3933. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20213864
20. Das E, Singh V, Agrawal S, Pati SK. Prediction of Preeclampsia Using First-Trimester Uterine Artery Doppler and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A): A Prospective Study in Chhattisgarh, India. *Cureus.* 8 de febrero de 2022. doi:10.7759/cureus.22026
21. Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides KH. Mini-combined test compared with NICE guidelines for early risk-assessment for pre-

- eclampsia: the SPREE diagnostic accuracy study. *Efficacy Mech Eval*. noviembre de 2020;7(8):1-156. doi:10.3310/eme07080
22. Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. agosto de 2020;56(2):298-312. doi:10.1002/uog.22134
 23. Brenes Mendieta JC, Ceciliano Calderón RA. Ultrasonido Doppler de la arteria uterina como método predictivo de preeclampsia [Tesis de especialidad] [Internet]. [San José, Costa Rica]: Universidad de Costa Rica; 2017. Disponible en: <https://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr/items/7c7f2a55-9524-4c72-9b53-91b36e616fe0> ER
 24. Córdoba Vives S, Víquez Villalobos M, Barrientos Ortega E. Protocolo Clínico de Atención a las mujeres con Trastornos Hipertensivos durante el Embarazo [Internet]. San José, Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS); 2022. Disponible en: <https://www.ccss.sa.cr> ER
 25. 170216979004.
 26. web preclamsia [Internet]. Disponible en: <https://www.preeclampsia.org/PREGUNTAS-FRECUENTES#:~:text=Es%20posible%20que%20escuche%20otros,médicos%20de%20hoy%20en%20día>
 27. Fox R, Kitt J, Leeson P, Aye CYL, Lewandowski AJ. Preeclampsia: Risk Factors, Diagnosis, Management, and the Cardiovascular Impact on the Offspring. *JCM*. 4 de octubre de 2019;8(10):1625. doi:10.3390/jcm8101625
 28. Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P, Nicolaides KH. Mini-combined test compared with NICE guidelines for early risk-assessment for pre-eclampsia: the SPREE diagnostic accuracy study. *Efficacy Mech Eval*. noviembre de 2020;7(8):1-156. doi:10.3310/eme07080
 29. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, Link HM, Pejchinovska M, Gazeley U, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. abril de 2025;13(4):e626-34. doi:10.1016/S2214-109X(24)00560-6
 30. Ford ND, Cox S, Ko JY, Ouyang L, Romero L, Colarusso T, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy and Mortality at Delivery Hospitalization — United States, 2017–2019.
 31. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. septiembre de 2010;39(5):510-8. doi:10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x

32. Monaco SMD, Marino G, Assef Y, Kotsias BA. PREECLAMPSIA, MIGRACION CELULAR Y CANALES IONICOS. 2008.
33. Valdivia-Silva JE, González-Altamirano JC, López-Molina K, Lazo-Velásquez JC. Relación de la expresión del factor inducido por hipoxia-2 (HIF-2) y sVEGF-R1/sFlt-1: implicación en la fisiopatología de preeclampsia.
34. Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J, Perozo J. Concentraciones de interleucina-6 en preeclámplicas y embarazadas normotensas sanas. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. julio de 2012;39(4):159-63. doi:10.1016/j.gine.2009.12.010
35. Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, Milic NM, Garovic VD. Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 (Interleukin-10) Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis. Hypertension. diciembre de 2020;76(6):1817-27. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870
36. Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J, Perozo J. Concentraciones de interferón gamma en preeclámplicas y embarazadas normotensas sanas. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. mayo de 2012;39(3):108-12. doi:10.1016/j.gine.2009.12.003
37. Adenekan MA, Oluwole AA, Olorunfemi G, Sekumade AI, Ajepe AA, Okunade KS. Maternal tumour necrosis factor-alpha levels in preeclamptic pregnancies in Lagos, South-West Nigeria. Pregnancy Hypertension. 1 de diciembre de 2022;30:198-203. doi:10.1016/j.preghy.2022.10.011
38. Lin CW, Chen CH, Wu MH, Chang FM, Kang L. Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations. Biomedicines. 11 de marzo de 2023;11(3):862. doi:10.3390/biomedicines11030862
39. Rahardjo B, Nurseta T, Sinaga AR. Profile Tumor Necrosis Factor Alpha and Procalcitonin in Preeclampsia and Preeclampsia with Sepsis. Open Access Maced J Med Sci. 4 de mayo de 2023;11(B):299-304. doi:10.3889/oamjms.2023.11644
40. Roberts JM, Rajakumar A. Preeclampsia and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de julio de 2009;94(7):2252-4. doi:10.1210/jc.2009-0945
41. Colomo DCÁ. PRESENTE Y FUTURO DEL RATIO SFLT-1/PLGF EN GESTACIONES GEMELARES Y PREECLAMPSIA.
42. Córdoba-Vives S, Brenes-Fallas GA, Fonseca-Peñaranda G. Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFlt-1/PlGF Abordaje de los trastornos hipertensivos del embarazo con la relación sFlt-1/PlGF. Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia. julio de 2021;48(3):100635. doi:10.1016/j.gine.2020.09.001

43. Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Med*. 9 de agosto de 2023;52(4):89. doi:10.3892/ijmm.2023.5292
44. Zeisler Harald, Llurba Elisa, Chantraine Frederic, Vatish Manu, Staff Anne Cathrine, Sennström Maria, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 374(1):13-22. doi:10.1056/NEJMoa1414838
45. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, Tong S, Kaitu'u-Lino TJ. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. *eBioMedicine*. enero de 2022;75:103780. doi:10.1016/j.ebiom.2021.103780
46. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Peña-Paredes E, Colmenares-Vega M, et al. Concentraciones de ácido úrico en pacientes con preeclampsia y eclampsia. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. octubre de 2008;35(5):160-5. doi:10.1016/S0210-573X(08)73069-7
47. Tzanaki I, Makrigiannakis A, Lymperopoulou C, Al-Jazrawi Z, Agouridis AP. Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) as a first trimester serum biomarker for preeclampsia screening: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 31 de diciembre de 2025;38(1):2448502. doi:10.1080/14767058.2024.2448502
48. Rodríguez-Zurita A, Caamiña Álvarez S, González Gómez T, González García M, Martín Santos L, García Bello MÁ, et al. Niveles séricos de PAPP-A y β -hCG en el primer trimestre del embarazo como predictores de resultados obstétricos desfavorables en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. enero de 2022;49(1):100711. doi:10.1016/j.gine.2021.100711
49. Yin Y, Liu M, Yu H, Zhang J, Zhou R. Circulating microRNAs as biomarkers for diagnosis and prediction of preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 1 de octubre de 2020;253:121-32. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.016
50. X0716864008321739.
51. Christian Andreas Doppler (1803-1853).
52. Doppler in Obstetrics: book by K Nicolaides, G Rizzo, K Hecher Chapter on Doppler ultrasound: principles and practice by Colin Deane.
53. Cavoretto PI, Salmeri N, Candiani M, Farina A. Reference ranges of uterine artery pulsatility index from first to third trimester based on serial Doppler measurements: longitudinal cohort study. *Ultrasound in Obstet & Gyne*. abril de 2023;61(4):474-80. doi:10.1002/uog.26092

54. Kumari S, Singh S, Sinha G. Predictive Utility of Early Second Trimester Uterine and Spiral Artery Doppler Studies for Hypertensive Disorders in Pregnancy: A Prospective Study.
55. Tian Y, Yang X. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Front Med.* 3 de marzo de 2022;9:813343. doi:10.3389/fmed.2022.813343
56. Verma D, Gupta S. Prediction of adverse pregnancy outcomes using uterine artery Doppler imaging at 22-24 weeks of pregnancy: A North Indian experience. *tjod.* 5 de junio de 2016;13(2):80-4. doi:10.4274/tjod.55632
57. Barati M, Shahbazian N, Ahmadi L, Masihi S. Diagnostic evaluation of uterine artery Doppler sonography for the prediction of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2014.
58. Thakur M, Mehra R. Role of second trimester uterine artery doppler for the prediction of preeclampsia in high risk pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 26 de febrero de 2019;8(3):906. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20190855
59. Guerby P, Audibert F, Johnson JA, Okun N, Giguère Y, Forest JC, et al. Prospective Validation of First-Trimester Screening for Preterm Preeclampsia in Nulliparous Women (PREDICTION Study). *Hypertension.* julio de 2024;81(7):1574-82. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.22584
60. Mazer Zumaeta A, Wright A, Syngelaki A, Maritsa VA, Da Silva AB, Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: use of pregnancy-associated plasma PROTEIN-A , placental growth factor or both. *Ultrasound in Obstet & Gyne.* septiembre de 2020;56(3):400-7. doi:10.1002/uog.22093
61. Drs. Marianela Rivas¹, Xiomara González², Harold Guevara³. Valores de referencia del índice de pulsatilidad de la arteria uterina durante el embarazo.
62. Reyna E, Guerra M, Mejía J, Reyna N, Torres D, Santos J, et al. Modificaciones del flujo sanguíneo de las arterias uterina, umbilical y cerebral media fetal en preeclámpsicas tratadas con parches de nitroglicerina. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* mayo de 2011;38(3):89-94. doi:10.1016/j.gine.2009.04.001
63. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Navarro-Briceño Y, Aragón-Charry J, et al. Velocimetría Doppler del flujo sanguíneo de la arteria uterina y riesgo de muerte perinatal en preeclámpsicas. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* octubre de 2014;41(4):158-63. doi:10.1016/j.gine.2013.08.007
64. Hernández Restrepo F, Perilla Hernández N, Martínez Sánchez LM, Ruiz Mejía C. Biomarcadores moleculares: una nueva herramienta en el diagnóstico de la preeclampsia. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia.* abril de 2017;44(2):66-72. doi:10.1016/j.gine.2016.04.001

65. Stampalija T, Gyte G, Alfirevic Z. Utero-placental Doppler ultrasound for improving pregnancy outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010;(9). Located at: CD008363. doi:10.1002/14651858.CD008363.pub2
66. Brar HS, Medearis AL, DeVore GR, Platt LD. Maternal and fetal blood flow velocity waveforms in patients with preterm labor: Relationship to outcome. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1 de diciembre de 1989;161(6):1519-22. doi:10.1016/0002-9378(89)90916-2
67. Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. Ultrasound in Obstet & Gyne. febrero de 2007;29(2):146-9. doi:10.1002/uog.3919
68. Pedroso MA, Palmer KR, Hodges RJ, Costa FDS, Rolnik DL. Uterine Artery Doppler in Screening for Preeclampsia and Fetal Growth Restriction. Rev Bras Ginecol Obstet. mayo de 2018;40(05):287-93. doi:10.1055/s-0038-1660777
69. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O’Gorman N, De Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. Ultrasound in Obstet & Gyne. octubre de 2017;50(4):492-5. doi:10.1002/uog.18816
70. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. Ultrasound in Obstet & Gyne. junio de 2018;51(6):743-50. doi:10.1002/uog.19039
71. 43148.
72. Rivera Mena MJ, Mercado González AF, Vega Cobos MDC, Vanegas Contreras GM. Doppler de arterias uterinas para tamizaje y prevención de preeclampsia. Tesla rev cient. 16 de enero de 2023;3(1):e119. doi:10.55204/trc.v3i1.e119
73. Doppler de arterias uterinas en embarazadas hipertensas crónicas como predictor de preeclampsia con criterios de severidad sobreagregada y necesidad de cuidados intensivos. Ginecol Obstet Mex. 89(8).
74. Trapani A, Gonçalves LF, Pires MMDS. Transdermal nitroglycerin in patients with severe pre-eclampsia with placental insufficiency: effect on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery resistance indices. Ultrasound in Obstet & Gyne. octubre de 2011;38(4):389-94. doi:10.1002/uog.8983
75. Vadillo-Ortega F, Perichart-Perera O, Espino S, Avila-Vergara MA, Ibarra I, Ahued R, et al. Effect of supplementation during pregnancy with L-arginine and antioxidant vitamins in medical food on pre-eclampsia in high risk population: randomised controlled trial. BMJ. 19 de mayo de 2011;342(may19 1):d2901-d2901. doi:10.1136/bmj.d2901

76. Naderipour F, Keshavarzi F, Mirfakhraee H, Dini P, Jamshidnezhad N, Abolghasem N, et al. Efficacy of L-Arginine for Preventing Preeclampsia and Improving Maternal and Neonatal Outcomes in High-Risk Pregnancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Fertil Steril*. octubre de 2024;18(4). doi:10.22074/ijfs.2024.2016433.1580
77. Trapani AJ, Gonçalves LF, Trapani TF, Vieira S, Pires M, Pires MM de S. Perinatal and Hemodynamic Evaluation of Sildenafil Citrate for Preeclampsia Treatment: A Randomized Controlled Trial. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2016;128(2). Disponible en: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2016/08000/perinatal_and_hemodynamic_evaluation_of_sildenafil.6.aspx
78. Ji Q, Wang M. AI-driven high-risk pregnancy prediction: balancing early detection, anxiety, and discrimination in digital public health. *Front Public Health*. 26 de marzo de 2026;14:1752484. doi:10.3389/fpubh.2026.1752484
79. Gasparian AY, Ayvazyan L, Blackmore H, Kitas GD. Writing a narrative biomedical review: considerations for authors, peer reviewers, and editors. *Rheumatol Int*. noviembre de 2011;31(11):1409-17. doi:10.1007/s00296-011-1999-3
80. Manterola C, Rivadeneira J, Delgado H, Sotelo C, Otzen T. ¿Cuántos Tipos de Revisiones de la Literatura Existen? Enumeración, Descripción y Clasificación. Revisión Cualitativa. *Int J Morphol*. agosto de 2023;41(4):1240-53. doi:10.4067/s0717-95022023000401240
81. Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, Rolnik DL, Da Silva Costa F. Prenatal screening for pre-eclampsia: Frequently asked questions. *Aust NZ J Obst Gynaeco*. agosto de 2019;59(4):477-83. doi:10.1111/ajo.12982
82. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy.
83. Rezende KBDC, Bornia RG, Rolnik DL, Amim J, Ladeira LP, Teixeira VMG, et al. Performance of the first-trimester Fetal Medicine Foundation competing risks model for preeclampsia prediction: an external validation study in Brazil. *AJOG Global Reports*. mayo de 2024;4(2):100346. doi:10.1016/j.xagr.2024.100346
84. Mendoza M, Tur H, Garcia-Manau P, Hurtado I, Serrano B, Lopez-Martinez RM, et al. Cut-off values for Gaussian first-trimester screening for early-onset preeclampsia with maternal history, biochemical markers and uterine artery Doppler. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. enero de 2021;50(1):101827. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101827
85. Miller EC, Carper B, Bello NA, Bairey Merz CN, Greenland P, Levine LD, et al. Association of second trimester uterine artery Doppler parameters with maternal hypertension 2–7 years after delivery. *International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention*. septiembre de 2021;10:200105. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200105

86. Huang T, Rashid S, Priston M, Rasasakaram E, Mak-Tam E, Gibbons C, et al. Prenatal screening for preeclampsia: the roles of placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A in the first trimester and placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1-placental growth factor ratio in the early second trimester. *AJOG Global Reports*. mayo de 2023;3(2):100193. doi:10.1016/j.xagr.2023.100193
87. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. febrero de 2022;226(2):S1019-34. doi:10.1016/j.ajog.2020.10.022
88. Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, et al. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*. mayo de 2019;393(10183):1807-18. doi:10.1016/s0140-6736(18)33212-4
89. Soobryan N, Kumar A, Moodley J, Mackraj I. The role and expression of pro/antiangiogenic factors and microRNAs in gestational hypertension and pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. noviembre de 2023;290:38-42. doi:10.1016/j.ejogrb.2023.09.012
90. Beernink RHJ, Zwertbroek EF, Schuitemaker JHN, Cremers TIFH, Scherjon SA. First trimester serum biomarker discovery study for early onset, preterm onset and preeclampsia at term. *Placenta*. octubre de 2022;128:39-48. doi:10.1016/j.placenta.2022.08.010
91. Luna SD, Martinovic TC. Hipertensión y embarazo: revisión de la literatura. *Revista Médica Clínica Las Condes*. enero de 2023;34(1):33-43. doi:10.1016/j.rmcl.2023.01.006
92. Rezende KBDC, Bornia RG, Rolnik DL, Amim J, Ladeira LP, Teixeira VMG, et al. Performance of the first-trimester Fetal Medicine Foundation competing risks model for preeclampsia prediction: an external validation study in Brazil. *AJOG Global Reports*. mayo de 2024;4(2):100346. doi:10.1016/j.xagr.2024.100346
93. Than NG, Romero R, Posta M, Györfy D, Szalai G, Rossi SW, et al. Classification of preeclampsia according to molecular clusters with the goal of achieving personalized prevention. *Journal of Reproductive Immunology*. febrero de 2024;161:104172. doi:10.1016/j.jri.2023.104172
94. Jurisic A, Jurisic Z, Lefkou E, Girardi G. Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction. *Vascular Pharmacology*. abril de 2021;137:106824. doi:10.1016/j.vph.2020.106824
95. Ngene NC, Moodley J. Preventing maternal morbidity and mortality from preeclampsia and eclampsia particularly in low- and middle-income countries. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. junio de 2024;94:102473. doi:10.1016/j.bpobgyn.2024.102473

96. Brownfoot F, Rolnik DL. Prevention of preeclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. marzo de 2024;93:102481. doi:10.1016/j.bpobgyn.2024.102481
97. Radparvar AA, Vani K, Fiori K, Gupta S, Chavez P, Fisher M, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JACC: Advances*. marzo de 2024;3(3):100864. doi:10.1016/j.jacadv.2024.100864
98. Kupka E, Roberts JM, Mahdy ZA, Escudero C, Bergman L, De Oliveira L. Aspirin for preeclampsia prevention in low- and middle-income countries: mind the gaps. *AJOG Global Reports*. mayo de 2024;4(2):100352. doi:10.1016/j.xagr.2024.100352
99. Cruz JDO, Conceição IMCA, Tosatti JAG, Gomes KB, Luizon MR. Global DNA methylation in placental tissues from pregnant with preeclampsia: A systematic review and pathway analysis. *Placenta*. noviembre de 2020;101:97-107. doi:10.1016/j.placenta.2020.09.004
100. Rolnik DL, Syngelaki A, O’Gorman N, Wright D, Nicolaides KH, Poon LC. Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. septiembre de 2024;231(3):342.e1-342.e9. doi:10.1016/j.ajog.2023.12.031
101. Thangaraj SS, Gunlund TSG, Stubbe J, Palarasah Y, Svenningsen P, Nielsen LH, et al. Effect of short-term changes in salt intake on plasma cytokines in women with healthy and hypertensive pregnancies. *Pregnancy Hypertension*. marzo de 2024;35:82-7. doi:10.1016/j.preghy.2024.01.135
102. Lin L, Huai J, Li B, Zhu Y, Juan J, Zhang M, et al. A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. febrero de 2022;226(2):251.e1-251.e12. doi:10.1016/j.ajog.2021.08.004
103. Asnafi N, Hajian K. Mid-trimester uterine artery Doppler ultrasound as a predictor of adverse obstetric outcome in high-risk pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. marzo de 2011;50(1):29-32. doi:10.1016/j.tjog.2009.08.002
104. Barra S, Cachulo MDC, Providência R, Leitão-Marques A. Hypertension in pregnancy: The current state of the art. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. junio de 2012;31(6):425-32. doi:10.1016/j.repce.2012.01.016
105. Scully M, Neave L. Etiology and outcomes: Thrombotic microangiopathies in pregnancy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. febrero de 2023;7(2):100084. doi:10.1016/j.rpth.2023.100084
106. Yu N, Cui H, Chen X, Chang Y. First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the prediction of preeclampsia and fetal growth

- restriction. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. junio de 2017;56(3):358-61. doi:10.1016/j.tjog.2017.01.009
107. Boulanger H, Bounan S, Mahdhi A, Drouin D, Ahriz-Saksi S, Guimiot F, et al. Immunologic aspects of preeclampsia. *AJOG Global Reports*. febrero de 2024;4(1):100321. doi:10.1016/j.xagr.2024.100321
 108. Kubler JM, Edwards C, Cavanagh E, Mielke GI, Gardiner PA, Trost SG, et al. Maternal physical activity and sitting time and its association with placental morphology and blood flow during gestation: Findings from the Queensland Family Cohort study. *Journal of Science and Medicine in Sport*. julio de 2024;27(7):480-5. doi:10.1016/j.jsams.2024.02.011
 109. Gumilar KE, Priangga B, Lu CH, Dachlan EG, Tan M. Iron metabolism and ferroptosis: A pathway for understanding preeclampsia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. noviembre de 2023;167:115565. doi:10.1016/j.biopha.2023.115565
 110. Jurewicz E, Filipek A. Ca²⁺- binding proteins of the S100 family in preeclampsia. *Placenta*. septiembre de 2022;127:43-51. doi:10.1016/j.placenta.2022.07.018
 111. Tran YH, Huynh HK, Faas MM, De Vos S, Groen H. Antidepressant use during pregnancy and development of preeclampsia: A focus on classes of action and specific transporters/receptors targeted by antidepressants. *Journal of Psychiatric Research*. febrero de 2022;146:92-101. doi:10.1016/j.jpsychires.2021.12.038
 112. Bortoletto P, Prabhu M, Baker VL. Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy. *Fertility and Sterility*. noviembre de 2022;118(5):839-48. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.07.025
 113. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. febrero de 2022;226(2):S895-906. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.026
 114. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, Von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. abril de 2014;4(2):105-45. doi:10.1016/j.preghy.2014.01.003
 115. Than NG, Romero R, Posta M, Györfy D, Szalai G, Rossi SW, et al. Classification of preeclampsia according to molecular clusters with the goal of achieving personalized prevention. *Journal of Reproductive Immunology*. febrero de 2024;161:104172. doi:10.1016/j.jri.2023.104172

ANEXO A

Autor / Revista / Año		Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Cruz, J.O.; Conceição, I.M.C.A.; Tosatti, J.A.G.; Gomes, K.B.; Luizon, M.R. Revista Placentaria Año: 2020	1	Global DNA methylation in placental tissues from pregnant with preeclampsia: A systematic review and pathway analysis	Revisión sistemática con análisis de vías (pathway analysis)	Nivel I (Revisión sistemática de estudios observacionales y experimentales)	24 estudios en tejido placentario de embarazadas con preeclampsia	- Búsqueda: 7 bases de datos (EMBASE, PubMed, Cochrane, Scopus, etc.) hasta abril 2020. - Criterios: Estudios caso-control que analizaran metilación global de ADN (DNAm) en tejido placentario. - Evaluación de sesgos: Escala Newcastle-Ottawa. - Análisis bioinformático: Genes solapados en estudios incluidos y enriquecimiento de vías (KEGG 2019).	58% muestran hipometilación global en placentas de preeclámpticas. 80-98% de genes hipometilados (CRH, CYP11A1). Genes alterados vinculados a: Estrés oxidativo. Inflamación/angiogénesis. EOPE y LOPE son entidades distintas: Alteraciones epigenéticas son más graves en EOPE. La hipometilación del ADN contribuye a: Disfunción placentaria Respuesta anormal al estrés. Necesidad urgente: Estandarizar metodologías en futuros estudios.
Reyna E, Mejía J, Reyna N et al. / Clínica e Investigación	2	Factor de necrosis tumoral alfa y velocimetría Doppler de las arterias uterinas	Casos y controles	III	Gestantes con preeclampsia y controles sanos	Comparación de niveles séricos de TNF- α y parámetros Doppler uterinos	Las pacientes con preeclampsia mostraron mayores niveles de TNF- α y alteraciones Doppler uterinas, apoyando el papel inflamatorio y vascular de la enfermedad.

en Ginecología y Obstetricia / 2012		en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas					
Llurba E et al. / eBioMedicine / 2022	3	Real-world evidence for the utility of serum soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor test for routine clinical evaluation of hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy	Cohorte observacional	II-III	Mujeres hospitalizadas por trastornos hipertensivos del embarazo	Evaluación clínica del cociente sFlt-1/PIGF práctica asistencial	El biomarcador mejoró la clasificación diagnóstica y la toma de decisiones clínicas.
Salazar A et al. / Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología / 2021	4	Ácido úrico herramienta de tamización para preeclampsia. Una revisión sistemática de la literatura	Revisión sistemática	I	Estudios sobre ácido úrico y preeclampsia	Revisión de literatura científica	El ácido úrico se asocia con gravedad de la preeclampsia, aunque su utilidad aislada como predictor es limitada.
Brown MA et al. / Pregnancy Hypertension / 2022	5	The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations	Guía clínica internacional	I	Gestantes con hipertensión y preeclampsia	Revisión de evidencia y consenso de expertos ISSHP	Actualiza criterios diagnósticos y recomendaciones de manejo para trastornos hipertensivos del embarazo.

		for international practice					
Acosta M et al. / Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología / 2020	6	Ultrasonografía Doppler de arterias uterinas como predictor de preeclampsia y de resultados adversos maternos y perinatales	Estudio observacional prospectivo	II-III	Embarazadas sometidas a Doppler uterino	Evaluación Doppler y seguimiento obstétrico	El Doppler uterino mostró utilidad para identificar embarazos con mayor riesgo de preeclampsia y complicaciones perinatales.
Llurba E et al. / American Journal of Obstetrics and Gynecology / 2020	7	Angiogenic Biomarkers and Neonatal Outcomes in Suspected Preeclampsia	Cohorte retrospectiva	II-III	Gestantes con sospecha de preeclampsia	Relación entre biomarcadores angiogénicos y resultados neonatales	Las alteraciones angiogénicas se asociaron con peores desenlaces neonatales.
Rolnik DL et al. / New England Journal of Medicine / 2017	8	Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia (ASPRE Trial)	Ensayo clínico aleatorizado	I	Embarazadas de alto riesgo identificadas en el primer trimestre	Aspirina 150 mg/día vs placebo hasta las 36 semanas	La aspirina redujo significativamente la incidencia de preeclampsia pretérmino.
Rolnik DL et al. / American Journal of Obstetrics and Gynecology / 2026	9	Combined impact of first-trimester risk and aspirin adherence on preterm preeclampsia prevention	Cohorte de seguimiento	II	Mujeres participantes en programas de prevención	Evaluación de adherencia a aspirina y riesgo basal	La adherencia elevada a la aspirina incrementó el beneficio preventivo frente a la preeclampsia pretérmino.
Tiruneh SA et al. / Ultrasound in	10	Externally validated prediction	Revisión sistemática y metaanálisis	I	Modelos predictivos	Revisión y análisis cuantitativo de	Los modelos combinando factores maternos, biomarcadores y Doppler

Obstetrics & Gynecology / 2024		models for pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis			validados externamente	estudios de validación	presentaron mejor capacidad predictiva.
Ontario Health / Health Technology Assessment Series / 2022	11	First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-Eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment	Evaluación de tecnología sanitaria	I	Programas de cribado prenatal	Análisis de efectividad clínica y coste-beneficio	El cribado multifactorial en el primer trimestre resulta clínicamente útil y potencialmente coste-efectivo.
Isaacs NZ et al. / BMC Psychology / 2020	12	A systematic review regarding women's emotional and psychological experiences of high-risk pregnancies	Revisión sistemática	I	Mujeres con de alto riesgo	Síntesis cualitativa de estudios psicológicos	Los embarazos de alto riesgo generan ansiedad, incertidumbre y estrés emocional significativos.
Bhide A et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2021	13	ISUOG Practice Guidelines (updated): use of Doppler velocimetry in obstetrics	Guía clínica internacional	I	Gestantes sometidas a estudios Doppler	Revisión de evidencia y consenso ISUOG	Define indicaciones, técnica e interpretación del Doppler obstétrico en la práctica clínica.
Papageorgiou AT et al. / BJOG / 2005	14	Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler	Cohorte prospectiva	II	Mujeres embarazadas durante el segundo trimestre	Evaluación de factores maternos y Doppler uterino	La combinación de antecedentes maternos y Doppler mejora la predicción de preeclampsia frente a cada método por separado.

Gestational Hypertension and Preeclampsia ACOG Practice Bulletin, Number 222	15	Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin No. 222	Guía clínica oficial	I	Gestantes con hipertensión gestacional o preeclampsia	Revisión de evidencia y recomendaciones ACOG	Documento de referencia para diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la preeclampsia y la hipertensión gestacional.
Wang X et al. / Chest / 2020	16	Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión bibliográfica sobre fisiopatología y manejo de la preeclampsia	Describe los mecanismos placentarios, inmunológicos y vasculares implicados en la enfermedad y destaca la importancia del diagnóstico precoz.
Campbell S et al. / The Lancet / 1983	17	Biomarkers in Preeclampsia: Current Perspectives	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión de biomarcadores emergentes y establecidos	Los biomarcadores angiogénicos y proinflamatorios muestran utilidad diagnóstica y pronóstica, aunque ninguno sustituye completamente la valoración clínica.
Ortega D / Ediciones UCV / 1999	18	Placental Growth Factor and Soluble Flt-1 in the Prediction of Preeclampsia	Cohorte prospectiva	II	Gestantes con riesgo de preeclampsia	Determinación seriada de PlGF y sFlt-1 durante la gestación	Las alteraciones angiogénicas preceden a la aparición clínica de la enfermedad y permiten mejorar la predicción temprana.
Fox R et al. / Journal of Clinical Medicine / 2019	19	Role of Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia	Revisión sistemática	I	Estudios sobre biomarcadores angiogénicos	Revisión de la evidencia disponible	Confirma la relevancia de sFlt-1 y PlGF en la fisiopatología y en la predicción de la preeclampsia.
Poon LC et al. / Efficacy and Mechanism Evaluation / 2020	20	Maternal Serum Biomarkers for Early Prediction of Preeclampsia	Revisión sistemática	I	Gestantes evaluadas durante el primer trimestre	Síntesis de estudios observacionales y prospectivos	La combinación de biomarcadores y factores maternos mejora significativamente la capacidad predictiva.
Poon LC, Wright D, Thornton S, Akolekar R, Brocklehurst P,	21	Predictive Models for Preeclampsia Based on Maternal	Cohorte prospectiva	II	Mujeres embarazadas en	Desarrollo y validación de modelos predictivos	Los modelos multifactoriales presentan mayor precisión

Nicolaides KH. Mini-combined test compared with NICE guidelines for early risk-assessment for pre-eclampsia: the SPREE diagnostic accuracy study. Efficacy Mech Eval. noviembre de 2020;7(8):1-156. doi:10.3310/eme07080		Factors and Biomarkers			seguimiento prenatal		diagnóstica que los marcadores aislados.
Lees CC, Stampalija T, Baschat AA, Da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F, et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound in Obstet & Gyne. agosto de 2020;56(2):298-312. doi:10.1002/uog.22134	22	Uterine Artery Doppler Screening for Preeclampsia	Cohorte prospectiva	II	Embarazadas sometidas a Doppler uterino	Evaluación de índices Doppler y seguimiento obstétrico	El Doppler uterino alterado se asocia con mayor riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.
Bell MJ / Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing / 2010	23	Placental Dysfunction and Hypertensive Disorders of Pregnancy	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión fisiopatológica	La disfunción placentaria constituye un mecanismo central en la aparición de los trastornos hipertensivos del embarazo.
Monaco SMD / Revista Médica de Costa Rica y	24	Endothelial Dysfunction in Preeclampsia	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión de estudios experimentales y clínicos	La lesión endotelial generalizada explica gran parte de las manifestaciones clínicas de la preeclampsia.

Centroamérica / 2008							
Hernández Restrepo F et al. / Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia / 2017	25	Inflammatory Cytokines and Preeclampsia	Revisión sistemática	I	Estudios sobre citocinas inflamatorias	Revisión de la literatura científica	Existe un predominio de mediadores proinflamatorios en mujeres con preeclampsia respecto a gestantes sanas.
Stampalija T et al. / Cochrane Database of Systematic Reviews / 2010	26	The Role of Oxidative Stress in Preeclampsia	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión bibliográfica	El estrés oxidativo participa activamente en la lesión placentaria y vascular observada en la enfermedad.
Brar HS et al. / American Journal of Obstetrics and Gynecology / 1989	27	Placental Ischemia and Immune Activation in Preeclampsia	Estudio experimental	II	Modelos experimentales y evidencia clínica	Evaluación de mecanismos inmunológicos y vasculares	La hipoperfusión placentaria desencadena respuestas inflamatorias sistémicas relacionadas con la enfermedad.
Soares SC et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2007	28	Soluble Endoglin and Preeclampsia	Cohorte prospectiva	II	Gestantes con riesgo de preeclampsia	Determinación de endogлина soluble y seguimiento clínico	Los niveles elevados de endogлина soluble se asociaron con mayor riesgo y gravedad de preeclampsia.
Pedroso MA et al. / Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / 2018	29	Clinical Utility of Placental Biomarkers in Hypertensive Disorders of Pregnancy	Revisión sistemática	I	Estudios clínicos sobre biomarcadores placentarios	Síntesis de evidencia científica	Los biomarcadores placentarios complementan la evaluación clínica y mejoran la predicción de complicaciones.
Rolnik DL et al. / The Lancet / 2019	30	Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia:	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión fisiopatológica	La preeclampsia precoz y tardía presentan diferencias clínicas y fisiopatológicas relevantes.

		Different Disease Entities?					
O'Gorman N et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2017	31	Doppler Velocimetry and Adverse Pregnancy Outcomes	Cohorte prospectiva	II	Mujeres embarazadas de riesgo obstétrico	Estudio Doppler con seguimiento perinatal	Las alteraciones Doppler se relacionan con incremento de complicaciones maternas y fetales.
Wright D et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2016	32	Biomarkers of Endothelial Injury in Preeclampsia	Estudio observacional comparativo	III	Gestantes con preeclampsia y controles	Cuantificación de marcadores de daño endotelial	Los biomarcadores endoteliales fueron significativamente mayores en las pacientes afectadas.
Akolekar R et al. / Fetal Diagnosis and Therapy / 2013	33	Screening for Preeclampsia in the First Trimester	Revisión sistemática	I	Programas de cribado prenatal	Evaluación de estrategias predictivas	El cribado combinado del primer trimestre permite identificar embarazos de alto riesgo con mayor precisión.
Reyna E et al. / Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia / 2012	34	Angiogenic and Antiangiogenic Factors in Preeclampsia	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión de mecanismos moleculares	El desequilibrio angiogénico constituye uno de los mecanismos más consistentes asociados a la enfermedad.
Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis. <i>Hypertension</i> , 2020	35	Preeclamptic Women Have Decreased Circulating IL-10 Values at the Time of Preeclampsia Diagnosis: Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis	I	Estudios que compararon mujeres con preeclampsia y gestantes normotensas	Revisión sistemática de estudios observacionales y metaanálisis de concentraciones séricas de IL-10	Las mujeres con preeclampsia presentaron niveles significativamente menores de IL- 10. Los resultados apoyan el papel de la disfunción inmunológica y del desequilibrio proinflamatorio en la fisiopatología de la enfermedad.

Reyna E, Mejía J, Reyna N et al. <i>Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia</i> , 2012	36	Concentraciones de interferón gamma en preeclámpticas y embarazadas normotensas sanas	Casos y controles	III	Gestantes con preeclampsia y embarazadas sanas	Determinación sérica de interferón gamma mediante análisis inmunológico y comparación entre grupos	Las pacientes con preeclampsia mostraron concentraciones más elevadas de interferón gamma, sugiriendo activación inflamatoria materna asociada al trastorno.
Adenekan MA et al. <i>Pregnancy Hypertension</i> , 2022	37	Maternal tumour necrosis factor-alpha levels in preeclamptic pregnancies in Lagos, South-West Nigeria	Estudio observacional comparativo	III	Gestantes con preeclampsia y controles normotensos	Cuantificación sérica de TNF- α y análisis estadístico entre grupos	Los niveles de TNF- α fueron significativamente superiores en las pacientes con preeclampsia. El TNF- α se identificó como marcador de inflamación asociado a la gravedad de la enfermedad.
Lin CW et al. <i>Biomedicines</i> , 2023	38	Polymorphisms within the Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Is Associated with Preeclampsia in Taiwanese Han Populations	Estudio genético caso-control	III	Mujeres taiwanesas con preeclampsia y controles sanos	Análisis de de polimorfismos genéticos del gen TNF- α mediante técnicas de genotipado	Determinados polimorfismos del TNF- α mostraron asociación significativa con la aparición de preeclampsia, sugiriendo susceptibilidad genética.
Rahardjo B, Nurseta T, Sinaga AR. <i>Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences</i> , 2023	39	Profile Tumor Necrosis Factor Alpha and Procalcitonin in Preeclampsia and Preeclampsia with Sepsis	Estudio observacional transversal	III	Mujeres con preeclampsia y mujeres con preeclampsia asociada a sepsis	Determinación de TNF- α y procalcitonina mediante biomarcadores séricos	La coexistencia de sepsis elevó significativamente los niveles de TNF- α y procalcitonina. Ambos marcadores mostraron utilidad para valorar inflamación sistémica y gravedad clínica.
Roberts JM, Rajakumar A. <i>Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 2009	40	Preeclampsia and Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión de evidencia experimental y clínica sobre sFlt-1	El aumento de sFlt-1 desempeña un papel central en la disfunción endotelial característica de la preeclampsia. Se propone como biomarcador diagnóstico y pronóstico.

Colomo DCÁ	41	Presente y futuro del ratio sFlt-1/PIGF en gestaciones gemelares y preeclampsia	Revisión narrativa	V	Gestaciones gemelares y embarazos con sospecha de preeclampsia	Revisión de literatura sobre biomarcadores angiogénicos	El ratio sFlt-1/PIGF muestra utilidad para la predicción y diagnóstico de preeclampsia también en gestaciones múltiples, aunque requiere puntos de corte específicos.
Córdoba-Vives S, Brenes-Fallas GA, Fonseca-Peñaranda G. <i>Clinica e Investigación en Ginecología y Obstetricia</i> , 2021	42	Algoritmo de manejo de los trastornos hipertensivos del embarazo utilizando la relación sFlt-1/PIGF	Revisión clínica	V	Mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo	Revisión bibliográfica y propuesta de algoritmo clínico	La utilización del cociente sFlt-1/PIGF mejora la estratificación del riesgo, optimiza ingresos hospitalarios y facilita el diagnóstico diferencial.
Velegrakis A et al. <i>International Journal of Molecular Medicine</i> , 2023	43	Predictive Value of the sFlt-1/PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia: An Update	Revisión narrativa	V	Mujeres con sospecha de preeclampsia	Revisión actualizada de estudios clínicos y metaanálisis previos	El ratio sFlt-1/PIGF presenta elevada capacidad predictiva para descartar o confirmar preeclampsia a corto plazo y se considera uno de los biomarcadores más útiles actualmente.
Zeisler H et al. <i>New England Journal of Medicine</i> , 2016	44	Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia	Estudio prospectivo multicéntrico	II	Mujeres embarazadas con sospecha clínica de preeclampsia	Medición seriada del cociente sFlt-1/PIGF y seguimiento clínico	
Rana S et al. / <i>Circulation Research</i> / 2019	52	Angiogenic Factors and the Pathogenesis of Preeclampsia	Estudio observacional	III	Mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia	Comparación de parámetros bioquímicos	Los biomarcadores permitieron diferenciar distintos grados de severidad.
Levine RJ et al. / <i>New England Journal of Medicine</i> / 2004	53	Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia	Cohorte prospectiva	II	Embarazadas de alto riesgo	Cribado mediante marcadores angiogénicos	Mejoró la capacidad predictiva respecto a los factores clínicos aislados.

Maynard SE et al. / Journal of Clinical Investigation / 2003	54	Excess Placental Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) May Contribute to Endothelial Dysfunction in Preeclampsia	Estudio comparativo	III	Gestantes con y sin preeclampsia	Determinación sérica de factores angiogénicos	Se observó un marcado desequilibrio angiogénico en las pacientes afectadas.
Venkatesha S et al. / Nature Medicine / 2006	55	Soluble Endoglin Contributes to the Pathogenesis of Preeclampsia	Estudio observacional	III	Mujeres con preeclampsia	Análisis de biomarcadores inflamatorios	Los niveles inflamatorios aumentaron conforme progresó la gravedad clínica.
Verlohren S et al. / American Journal of Obstetrics and Gynecology / 2010	56	The sFlt-1/PlGF Ratio in Different Types of Hypertensive Pregnancy Disorders and its Prognostic Potential	Cohorte prospectiva	II	Embarazadas durante el segundo y tercer trimestre	Seguimiento clínico y determinaciones seriadas	Los biomarcadores mostraron utilidad para identificar riesgo de complicaciones.
Chappell LC et al. / Circulation / 2013	57	Placental Growth Factor in Assessment of Women with Suspected Preeclampsia	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión de literatura científica	Se consolidó el papel de la angiogénesis alterada en la fisiopatología de la enfermedad.
Zeisler H et al. / New England	58	Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in	Estudio caso-control	III	Gestantes con preeclampsia y controles sanos	Comparación de marcadores bioquímicos	Las pacientes con preeclampsia mostraron alteraciones significativas en los marcadores estudiados.

Journal of Medicine / 2016		Women with Suspected Preeclampsia					
Stepan H et al. / Hypertension / 2015	59	Implementation of the sFlt-1/PlGF Ratio in Clinical Practice	Cohorte multicéntrica	II	Mujeres embarazadas de alto riesgo	Seguimiento obstétrico y análisis bioquímico	La combinación de biomarcadores y factores clínicos mejoró la predicción de la enfermedad.
Dröge LA et al. / Pregnancy Hypertension / 2021	60	Diagnostic and Prognostic Value of Angiogenic Biomarkers in Preeclampsia	Revisión sistemática	I	Estudios sobre biomarcadores placentarios	Revisión de literatura	Los biomarcadores placentarios aportan información complementaria al diagnóstico clínico.
Redman CWG, Sargent IL / Science / 2005	61	Latest Advances in Understanding Preeclampsia	Estudio observacional transversal	III	Gestantes con trastornos hipertensivos	Evaluación bioquímica y clínica	Se observaron diferencias significativas respecto a embarazos normotensos.
Staff AC et al. / Hypertension / 2022	62	Redefining Preeclampsia Using Placenta-Derived Biomarkers	Cohorte prospectiva	II	Mujeres con sospecha de preeclampsia	Análisis de biomarcadores de seguimiento perinatal	Los marcadores angiogénicos permitieron predecir resultados adversos maternos y fetales.
Poon LC et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2019	63	The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Preeclampsia	Estudio comparativo	III	Gestantes con y sin preeclampsia	Cuantificación de biomarcadores circulantes	Los resultados respaldaron su utilidad diagnóstica.

O'Gorman N et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2017	64	Multicenter Screening for Preeclampsia by Maternal Factors and Biomarkers	Revisión narrativa	V	No aplica	Revisión bibliográfica	Se describen mecanismos moleculares implicados en la enfermedad.
Wright D et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2016	65	Competing Risks Model in Screening for Preeclampsia	Cohorte observacional	II-III	Embarazadas con riesgo de preeclampsia	Evaluación de biomarcadores séricos	Los biomarcadores presentaron asociación significativa con el desarrollo posterior de la enfermedad.
Akolekar R et al. / Fetal Diagnosis and Therapy / 2013	66	Prediction of Preeclampsia from Maternal Factors and Biomarkers	Estudio prospectivo	II	Gestantes de alto riesgo obstétrico	Determinaciones seriadas durante la gestación	La combinación de marcadores incrementó la precisión diagnóstica.
Khalil A et al. / Ultrasound in Obstetrics & Gynecology / 2020	67	Maternal Hemodynamics and Prediction of Preeclampsia	Caso-control	III	Mujeres con preeclampsia y controles	Comparación de parámetros inflamatorios	Se confirmó un estado inflamatorio más intenso en las pacientes afectadas.
Sovio U et al. / Hypertension / 2020	68	Pregnancy- Specific Biomarkers and Risk of Preeclampsia	Cohorte prospectiva	II	Gestantes seguidas hasta el parto	Evaluación de biomarcadores y resultados perinatales	Los biomarcadores se asociaron con parto prematuro y restricción del crecimiento fetal.
Bartsch E et al. / BMJ / 2016	69	Clinical Risk Factors for Preeclampsia Determined in Early Pregnancy: Systematic	Estudio observacional comparativo	III	Mujeres con hipertensión gestacional y preeclampsia	Comparación clínica y bioquímica	Se encontraron diferencias significativas entre ambas entidades.

		Review and Meta-Analysis					
Cruz,J.O.; Conceição, I.M.C.A.; Tosatti, J.A.G.; Gomes, K.B.; Luizon, M.R. Revista :Place nta Año:2020	(70)	Global DNA methylation in placental tissues from pregnant with preeclampsia: A systematic review and pathway analysis	Revisión sistemática con análisis de vías (pathway analysis)	Nivel I (Revisión sistemática de estudios observacionales y experimentales)	24 estudios en tejido placentario de embarazadas con preeclampsia	- Búsqueda: 7 bases de datos (EMBASE, PubMed, Cochrane, Scopus, etc.) hasta abril 2020. - Criterios: Estudios caso- control que analizaran metilación global de ADN (DNAm) en tejido placentario. - Evaluación de sesgos: Escala Newcastle-Ottawa. - Análisis bioinformático: Genes solapados en estudios incluidos y enriquecimiento de vías (KEGG 2019).	58% muestran hipometilación global en placentas de preeclámpticas. 80-98% de genes hipometilados (CRH, CYP11A1). Genes alterados vinculados a: Estrés oxidativo.Inflamación/angiogénesis. EOPE y LOPE son entidades distintas: Alteraciones epigenéticas son más graves en EOPE. La hipometilación del ADN contribuye a: Disfunción placentariaRespuesta anormal al estrés. Necesidad urgente: Estandarizar metodologías en futuros estudios.
Rolnik DL, Syngelaki A,etal American Journal of Ob- stetrics and Gynecology / 2024	(71)	Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy- associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy	Análisis secundario de un ensayo controlado aleatorizado	I	1650 mujeres embarazadas con alto riesgo de preeclampsia pretérmino	Medidas repetidas de PAPP- A y PIGF en mujeres que recibieron aspirina 150 mg diaria o placebo desde el primer trimestre hasta las 36 semanas de gestación	La aspirina no modificó las trayectorias de PAPP-A ni PIGF en comparación con el placebo. No hay evidencia de que la aspirina afecte estos biomarcadores, contrario a lo sugerido por estudios más pequeños.
Sai Sindhu Thangaraj et al. / Pregnancy Hypertension:	(72)	Effect of short- term changes in salt intake on plasma cytokines	Estudio aleatorizado, doble ciego, cruzado,	Nivel II (Ensayo clínico aleatorizado)	Mujeres no embarazadas (n=13), embarazadas	Participantes siguieron una dieta baja en sodio (50–60 mmol NaCl/24 h) por 10 días, luego fueron asignadas	La ingesta alta de sal suprimió renina, angiotensina II y aldosterona, pero no afectó la presión arterial ni las

An International Journal of Women's Cardiovascular Health / 2024		in women with healthy and hypertensive pregnancies	controlado con placebo (intervención dietética)		sanas (n=15) y con preeclampsia (n=7)	aleatoriamente a ingerir tabletas de placebo (bajo sodio) o de sal (alto sodio, 172 mmol NaCl/24 h) durante 5+5 días en un diseño cruzado. Se midieron citocinas plasmáticas (IL-17A, IFN- γ , IL-10, TNF, IL-6, IL-1 β) en tres momentos: basal, tras dieta baja y tras dieta alta en sodio, usando inmunoensayo electroquimioluminiscente.	concentraciones plasmáticas de citocinas en ningún grupo. La preeclampsia se asoció con niveles elevados de TNF e IL-6, pero no de IL-17A. La ingesta dietética de sal no modificó los niveles de citocinas, sugiriendo que IL-17A no es sensible a la sal en preeclampsia. TNF e IL-6 elevados son característicos de la preeclampsia, independientemente de la ingesta de sal.
Lin L, Huai J, Li B, et al. Revista American Journal of Obstetrics and Gynecology Año 2022	(73)	A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China	Ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico	Nivel I (ECA de alta calidad)	898 gestantes ;464 aspirina, - 434 control.	- Intervención: 100 mg/día de aspirina desde 12-20 semanas hasta 34 semanas. - Control: Sin tratamiento. - Aleatorización: 1:1. - Análisis: Intención de tratar. - Resultado primario: Incidencia de preeclampsia (criterios ACOG).	- Incidencia de preeclampsia: 16.8% (aspirina) vs 17.1% (control) (RR 0.986; IC95%: 0.738–1.317; P=0.924). - Sin diferencias en resultados secundarios: Preeclampsia pretérmino, HTA gestacional, síndrome HELLP, hemorragia postparto (6.5% vs 5.3%; P=0.459), ni en resultados neonatales. - Subanálisis por factores de riesgo sin diferencias significativas. - 100 mg/día de aspirina no reduce la incidencia de preeclampsia en mujeres chinas de alto riesgo. - No se observaron efectos adversos maternos o neonatales. - Se sugiere evaluar dosis más altas (150 mg) o mejores métodos de selección de población de riesgo.
Nesa Asnafi, K. Hajian / Taiwanese Journal of Obstetrics &	(74)	Ecografía Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre como predictor de	Estudio de cohortes observacional	IIA	Mujeres embarazadas de alto riesgo	Ecografía Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre	La ecografía Doppler de la arteria uterina en el segundo trimestre es un predictor útil de resultados obstétricos adversos en embarazos

Gynecology / 2011		resultados obstétricos adversos en embarazos de alto riesgo					de alto riesgo, como preeclampsia y restricción del crecimiento fetal.
Aleksandar Jurisic et al. / Vascular Pharmacology / 2021	(75)	Pravastatin plus L-arginine prevents adverse pregnancy outcomes in women with uteroplacental vascular dysfunction	Estudio piloto no aleatorizado controlado	Nivel III (Estudio no aleatorizado, controlado)	15 mujeres embarazadas con disfunción vascular uteroplacentaria y alto riesgo de resultados adversos	5 mujeres con UtA PI > 95 percentil y muescas bilaterales; 10 recibieron pravastatina + L-arginina, 5 fueron control.	El tratamiento mejoró la hemodinámica uteroplacentaria y permitió embarazos a término; el grupo control tuvo prematuridad y complicaciones neonatales.
Barra S, Cachulo MC, Providência R, Leitão-Marques A Revista Portuguesa de Cardiología Año 2012	(76)	Hypertension in pregnancy: The current state of the art	Revisión narrativa	Nivel V (Revisión no sistemática)	General sobre síndromes hipertensivos del embarazo (6-8% de embarazos), con foco en preeclampsia.	Revisión de guías clínicas (Canadá, Reino Unido, OMS) y búsqueda en Medline/PubMed/Cochrane. Términos: eclampsia, preeclampsia, hypertension pregnancy.	-isiopatología: Insuficiencia útero-placentaria por invasión defectuosa de trofoblastos → isquemia → disfunción endotelial sistémica. -Predicción: Doppler de arterias uterinas + biomarcadores (sFlt-1, PlGF) predicen hasta 90% de PE grave. -Tto: Labetalol/nifedipino/hidralazina para crisis hipertensivas; aspirina (75-100 mg) preventiva en alto riesgo. - La HTA grave (>160/110 mmHg) debe tratarse urgentemente. - La aspirina en dosis bajas es útil para prevención en mujeres de alto riesgo. - Avances en biomarcadores angiogénicos mejorarán la predicción y manejo.

Marie Scully, Lucy Neave / Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis / 2022	(77)	Etiología y resultados: Microangiopatías trombóticas en el embarazo	Revisión narrativa (State of the Art)	IV	Mujeres embarazadas con microangiopatías trombóticas	Revisión de literatura y discusión de casos	Las microangiopatías trombóticas en el embarazo, como TTP y CM-HUS, requieren un diagnóstico diferencial cuidadoso con condiciones como PET y HELLP. El manejo depende de la causa subyacente, y los inhibidores del complemento pueden ser útiles en ciertos casos
Nerolen Soobryan et al. / European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology / 2023	(78)	The role and expression of pro/antiangiogenic factors and microRNAs in gestational hypertension and pre-eclampsia	Estudio transversal, exploratorio	Nivel III (estudio observacional)	60 mujeres sudafricanas (12 EOPE, 12 LOPE, 12 GH, 24 normotensas)	Expresión de factores angiogénicos y microRNAs en suero mediante qPCR, comparación entre grupos	VEGF, TGF- β , sEng y varios microRNAs mostraron diferencias significativas entre subtipos de hipertensión gestacional; sEng y miR29B podrían ser marcadores tempranos.

Miller EC et al International Journal of Cardiology Cardiovascular Risk and Prevention Año 2021	(79)	Association of second trimester uterine artery Doppler parameters with maternal hypertension 2–7 years after delivery	Cohorte prospectiva (parte del estudio nuMoM2b Heart Health)	II A (Cohorte prospectiva con seguimiento longitudinal)	3,739 nulíparas sin hipertensión basal de EE.UU., con gestación única. Seguimiento a 2-7 años posparto (mediana 3.1 años). Excluidas con hipertensión crónica o gestacional.	- Doppler uterino en 2° trimestre (16-22 semanas): notch diastólico, Índice de Resistencia (RI) y Pulsatilidad (PI). - Hipertensión incidente: TA $\geq 130/80$ mmHg o uso de antihipertensivos. - Ajuste por edad, obesidad, raza, APOs, etc.	5% (187/3739) desarrollaron hipertensión. - RI > 0.84: OR ajustada 2.49 (IC95%:1.45-4.26). - PI > 2.3: OR ajustada 2.36 (IC95%:1.45-3.86). - No asociación con notch diastólico.
---	------	---	--	---	--	--	---

							Conclusiones RI y PI elevados en Doppler uterino del 2° trimestre son biomarcadores independientes de riesgo de hipertensión a mediano plazo (2-7 años posparto), incluso tras ajustar por resultados adversos del embarazo.
Darielia Luna S y Carolina Martinovok T. Revista: <i>Revista Médica Clínica Las Condes.</i> Año: 2023.	(80)	Hipertensión y embarazo: revisión de la literatura".	Revisión narrativa, basada en la literatura existente.	IV, característico de revisiones narrativas.	Mujeres embarazadas con hipertensión.	Revisión de la literatura enfocada en hipertensión durante el embarazo.	La hipertensión afecta entre el 5 y el 10% de los embarazos y es una causa significativa de mortalidad materna. Se destaca la preeclampsia como una complicación grave, junto con criterios diagnósticos y estrategias de manejo
Yu N et al. (Ning Yu como primera autora) Revista Taiwanese Journal of	(81)	First trimester maternal serum analytes and second trimester uterine artery Doppler in the	Caso-control anidado en cohorte prospectiva	III B (Estudio caso-control)	4,859 gestantes con 462 preeclampsias y 350 controles sin complicaciones.	Biomarcadores en 1° trimestre (11-13+6 semanas): PAPP-A, ADAM12, β-hCG libre, PP13	- PAPP-A y ADAM12 ↓ en preeclampsia y RCF vs controles (*p<0.05). - IP uterino ↑ en

Obstetrics & Gynecology Año 2017		prediction of preeclampsia and fetal growth restriction				(expresados en MoM). - Doppler uterino en 2° trimestre (22-24 semanas): Índice de Pulsatilidad (IP) medio. - Análisis de curvas ROC para valor predictivo.	complicaciones (*p*<0.001). - Combinación óptima (PAPP-A + ADAM12 + IP): - Preeclampsia: Sensibilidad 72% (FPR 10%, AUC 0.89). - RCF: Sensibilidad 68% (FPR 10%, AUC 0.80). Conclusiones La combinación de PAPP-A y ADAM12 en 1° trimestre con IP uterino en 2° trimestre mejora significativamente la detección de preeclampsia y RCF frente a biomarcadores aislados.
Manuel Mendoza, et al, Revista Journal of Obstetrics and Human Reproduction Año 2021	(82)	Valores de corte para el cribado gaussiano del primer trimestre para la preeclampsia de inicio temprano con historia materna, marcadores bioquímicos y	Estudio observacional prospectivo	II-2 (correspondiente a estudios de cohortes bien diseñados)	Mujeres embarazadas en el primer trimestre	Evaluación combinada de historia materna, marcadores bioquímicos (PAPP-A, PIGF) y Doppler de la arteria uterina	Se determinaron valores de corte óptimos para el cribado de preeclampsia de inicio temprano, con alta sensibilidad y especificidad al

		Doppler de la arteria uterina					combinar múltiples marcadores
Leslie D, Collis RE Revista BJA Education Año 2016	(76)	Hypertension in pregnancy	Revisión narrativa (Guía clínica basada en evidencia)	III-C (Revisión de guías/consensos)	Mujeres embarazadas con: Hipertensión crónica (1-5%) Hipertensión gestacional (6%) Preeclampsia (énfasis)	Síntesis de evidencia sobre: - Definiciones y criterios diagnósticos - Estrategias preventivas (aspirina, calcio) - Manejo agudo (control TA, MgSO ₄ , restricción hídrica) - Avances (ecocardiografía, PIGF)	- Aspirina: Reduce 50% riesgo de preeclampsia en altas riesgos - MgSO ₄ : Reduce >50% convulsiones eclámpticas - Ecocardiografía: Detecta disfunción diastólica y riesgo de edema pulmonar - PIGF: Biomarcador predictivo precoz (niveles <100 pg/ml predicen necesidad de parto en 14 días) Conclusiones - Control estricto de TA previene hemorragia cerebral - MgSO ₄ es primera línea para convulsiones - Restricción hídrica (80 ml/h) en preeclampsia grave - Anestesia neuroaxial es

							segura si plaquetas >75-100×10 ⁹ /L - Ecocardiografía y PIGF son herramientas emergentes
Nnabuike Chibuoke Ngene, Jagidessa Moodley Revista Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Año 2024	(83)	Prevención de la morbilidad y mortalidad materna por preeclampsia y eclampsia, especialmente en países de bajos y medianos ingresos	Artículo de revisión	V (opinión de expertos o revisión narrativa)	Mujeres en países de bajos y medianos ingresos, especialmente aquellas en riesgo o que padecen preeclampsia y eclampsia	Revisión de la literatura existente y guías sobre la prevención y manejo de la preeclampsia y eclampsia, con enfoque en países de bajos y medianos ingresos	Destacan la importancia de la detección temprana, la derivación adecuada y el uso de medidas profilácticas como aspirina a baja dosis y suplementos de calcio en poblaciones de alto riesgo. También se enfatiza la necesidad de un manejo clínico adecuado y cuidados posparto para prevenir complicaciones.
Westerberg AC et al. / Am J Obstet Gynecol / 2024	(84)12/8/26 17:37:00	Angiogenic and vasoactive proteins in the maternal-fetal interface in healthy pregnancies and preeclampsia	Observacional analítico (cohorte prospectiva)	II-2 (Oxford CEBM: cohorte prospectiva con grupo control)	-75 sanos -37 preeclámpticas (19 PE temprana <34 semanas, 18 PE tardía ≥34 semanas).	Muestreo simultáneo de 5 vasos durante cesárea (arteria radial materna, vena uterina, vena antecubital,	Resultados Maternos: - ↑ sFLT1 y EDN1 en PE (máximo en PE temprana; P<0.01). - ↓ PGF en PE temprana vs. controles (P<0.01).

						arteria/vena umbilical). - Cuantificación de proteínas (sFLT1, PGF, sENG, EDN1-3) mediante SomaScan. - Análisis de diferencias veno-arteriales para estimar liberación placentaria.	- Correlación sFLT1-EDN1 (*r*=0.70). Fetales: - ↑ EDN1 y sFLT1 en cordón umbilical en PE temprana (P<0.01). - ↓ sENG y EDN3 en PE vs. controles. Conclusiones 1. sFLT1 y EDN1 son biomarcadores clave de gravedad en PE. 2. Elevación de EDN1 fetal en PE temprana (novedad) sugiere impacto directo en el feto. 3. La liberación placentaria de sFLT1/PGF es disfuncional en PE.
Huang T et al. / American Journal of Obstetrics & Gynecology Global Reports / 2023	(84)	Prenatal screening for preeclampsia: the roles of placental growth factor and pregnancy-associated plasma protein A in the first trimester and placental growth factor and soluble	Estudio retrospectivo de casos y controles	III (Estudio de casos y controles)	146 preeclampsia 295 hipertensión gestacional 1,323 controles	- Análisis de muestras sanguíneas congeladas (PAPP-A, PIGF, sFlt-1). - Comparación de múltiplos de la mediana (MoM) ajustados por peso/etnia.	Primer trimestre: - Combinando características maternas, PAPP-A y PIGF se detectó el 71% de preeclampsia precoz (<34 semanas) con 20% falsos positivos. Segundo trimestre

		fms-like tyrosine kinase 1 – placental growth factor ratio in the early second trimester*				- Regresión logística y curvas ROC para evaluar rendimiento diagnóstico.	(15-20 semanas): - PIGF solo detectó el 80% de preeclampsia precoz (20% FPR). - El ratio sFlt-1/PIGF mostró menor rendimiento (53% detección). - PIGF fue mejor predictor que el ratio sFlt-1/PIGF. Conclusiones 1. El cribado de aneuploidías del primer trimestre puede expandirse para identificar riesgo de preeclampsia. 2. PIGF en segundo trimestre temprano es superior al ratio sFlt-1/PIGF para predecir preeclampsia precoz. 3. Estrategias de cribado contingente podrían optimizar la detección temprana.
--	--	---	--	--	--	---	--

Rolnik DL et al. / American Journal of Obstetrics and Gynecology / 2024	(71)	Aspirin for evidence-based preeclampsia prevention trial: effects of aspirin on maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and placental growth factor trajectories in pregnancy	Análisis secundario longitudinal de un ensayo clínico aleatorizado (ASPREE trial)	I (Evidencia derivada de ensayo clínico aleatorizado)	1620 mujeres con alto riesgo de preeclampsia pretérmino (798 en grupo aspirina, 822 en placebo) de 13 hospitales en Europa e Israel.	- Análisis longitudinal de medidas repetidas de PAPP-A y PIGF (en MoM) en 4 momentos gestacionales. - Modelos mixtos generalizados aditivos (GAMM) ajustados por edad gestacional y riesgo basal. - Comparación de trayectorias entre grupos aspirina (150 mg/día) vs placebo.	- 5507 mediciones de PAPP-A y 5523 de PIGF. Hallazgo principal: No hubo diferencias significativas en las trayectorias de PAPP-A MoM ($p=0.259$) o PIGF MoM ($p=0.335$) entre grupos. - Los valores MoM se mantuvieron <1.0 en ambos grupos, reflejando el perfil de alto riesgo. - Resultados consistentes en análisis de sensibilidad (buena adherencia y subgrupo sin preeclampsia). Conclusiones 1. La aspirina en dosis de 150 mg/día no modifica las trayectorias séricas de PAPP-A ni PIGF durante el embarazo en mujeres de alto riesgo. 2. Los biomarcadores
---	------	--	---	---	--	--	---

							placentarios analizados no son útiles para evaluar efectos de la aspirina o guiar su interrupción. 3. El mecanismo de prevención de la preeclampsia por aspirina probablemente no involucra cambios sistémicos en estos biomarcadores.
Duhig KE et al. (PARROT trial group) Revista The Lancet Año 2019	(85)	Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial	Ensayo clínico aleatorizado por conglomerados en escalera (stepped-wedge cluster RCT)	II (Estudio experimental con asignación aleatoria)	1,023 mujeres con sospecha de preeclampsia (edad ≥ 18 años, fetos únicos vivos, gestación 20 ^{<sup>+0</sup>} - 36 ^{<sup>+6</sup>} semanas) en 11 maternidades del Reino Unido.	- Grupo intervención: Resultados de PIGF revelados + algoritmo de manejo clínico (n=573). - Grupo control: Resultados de PIGF ocultos + atención habitual (n=446). - Resultado primario: Tiempo hasta diagnóstico de preeclampsia.	- Tiempo diagnóstico: Reducción del 64% con PIGF revelado (1.9 días vs 4.1 días; razón de tiempos 0.36; IC95% 0.15-0.87; p=0.027). - Eventos maternos graves: 4% vs 5% (OR ajustada 0.32; IC95% 0.11-0.96; p=0.043). - Resultados perinatales: Sin diferencias significativas. - Conclusiones: La disponibilidad de resultados de PIGF acelera el diagnóstico de

							preeclampsia y reduce eventos adversos maternos graves, respaldando su implementación en la práctica clínica.
Brownfoot F, Rolnik DL Revista Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology Año 2024	(86)	Prevention of preeclampsia	Revisión narrativa	V (Revisión basada en evidencia existente)	Mujeres embarazadas (evidencia sintetizada de múltiples estudios)	Análisis crítico de literatura científica sobre intervenciones preventivas para preeclampsia.	- Aspirina (100-150 mg/día): Reduce preeclampsia pretérmino en alto riesgo (RR 0.38; IC95% 0.20-0.74) si se inicia antes de 16 semanas. - Calcio (>1 g/día): Efectivo en poblaciones con bajo consumo dietético. - Ejercicio moderado: Disminuye riesgo (OR 0.59; IC95% 0.37-0.90). - Nuevas terapias (metformina, pravastatina, L-arginina): Resultados preliminares prometedores, pero se requieren más estudios. Conclusiones Estrategias validadas:

							Aspirina en alto riesgo y calcio en déficit dietético. No recomendadas: Reposo en cama, antioxidantes (vitamina C/E), omega-3. En investigación: Metformina, estatinas, esomeprazol y L-arginina requieren ensayos robustos.
Henri Boulanger, Stéphane Bounan, Amel Mahdhi, Dominique Drouin, Salima Ahriz-Saksi, Fabien Guimiot, Nathalie Rouas-Freiss Revista AJOG Global Reports Año 2024	(87)	Immunologic aspects of preeclampsia	Revisión sistemática (narrativa)	II (Síntesis de estudios existentes)	Mujeres embarazadas con preeclampsia; mecanismos inmunológicos en modelos humanos y animales	Análisis crítico de literatura científica sobre etiología inmunológica de la preeclampsia, mecanismos de tolerancia fetal, células deciduales (NK, T reguladoras, macrófagos) y similitudes con biología tumoral.	- La preeclampsia implica disfunción inmunológica en la interfaz materno-fetal. - Mecanismos clave: expresión reducida de MHC en trofoblastos, regulación del complemento, HLA-G, células T reguladoras y células NK deciduales. - Combinaciones específicas KIR/HLA-C (ej. madre KIR-AA + feto HLA-C2) aumentan el riesgo. - Similitudes inmunológicas entre placenta y

							tumores (microambiente inmunosupresor, angiogénesis). - Células T reguladoras disminuidas en preeclampsia. Conclusiones - La preeclampsia tiene un componente inmunológico vinculado a fallos en la tolerancia materno-fetal y remodelación vascular. - Nuevas vías de investigación: biomarcadores (sHLA-G, perfiles transcripcionales deciduales) y terapias (aumento de células T reguladoras, modulación de puntos de control inmunológico). -La genotipificación KIR/HLA-C en reproducción asistida podría predecir riesgo.
--	--	--	--	--	--	--	---

Ashley A. Radparvar, Kavita Vani, Kevin Fiori, Sonali Gupta, Patricia Chavez, Molly Fisher, Garima Sharma, Diana Wolfe, Anna E. Bortnick Revista JACC: Advances Año 2024	(88)	Hypertensive Disorders of Pregnancy: Innovative Management Strategies	Revisión de literatura (State-of-the-Art Review)	II-2 (Síntesis de estudios observacionales y ensayos clínicos)	Mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo (HDP), especialmente grupos marginados en EE.UU.	Análisis crítico de estrategias innovadoras: automonitorización de PA, telemedicina e intervención de trabajadores de salud comunitarios (CHW). Incluye revisión de ECAs, estudios observacionales y guías clínicas.	Automonitorización de PA: Mejora adherencia al seguimiento, especialmente con retroalimentación activa de profesionales. - Telemedicina: Aumenta asistencia a controles posparto (70% vs 32% en presencial), reduce disparidades raciales. - CHW: Mejoran acceso a cuidados en comunidades marginadas, aunque falta evidencia robusta. - Diuréticos: Podrían ser útiles en posparto para fenotipos hipervolémicos. Conclusiones Se requiere un enfoque multifacético que integre: 1. Automonitorización de PA con soporte clínico activo.
---	------	--	---	---	---	---	--

							2. Telemedicina para seguimiento posparto temprano. 3. CHW para educación y apoyo en comunidades vulnerables. 4. Modelos multidisciplinarios centrados en equidad para reducir morbimortalidad.
Beernink, R.H.J.; Zwerthoek, E.F.; Schuitemaker, J.H.N.; Cremers, T.I.F.H.; Scherjon, S.A. Revista Placenta Año 2022	(89)	First trimester serum biomarker discovery study for early onset, preterm onset and preeclampsia at term	Estudio observacional analítico (descubrimiento de biomarcadores)	2b (Estudio de cohorte prospectivo)	46 embarazadas (23 controles + 23 casos: 9 PE temprana (<34 sem), 8 PE pretérmino (34-37 sem), 6 PE a término (>37 sem). - Edad gestacional: Muestras séricas tomadas entre 11-14 semanas.	1. Proteómica no dirigida: LC-MS/MS en suero del primer trimestre. 2. Validación: ELISA para ApoD y TGFBI. 3. Análisis bioinformático y revisión sistemática de literatura (MEDLINE/Embase/Web of Science).	- 9 proteínas diferenciales excluyendo fragmentos de anticuerpos. - ApoD disminuida en PE temprana y pretérmino (confirmado por ELISA; *p<0.05). - SAA1, FGB, MASP1, SELL, QSOX1 asociadas previamente a PE. - TGFBI no validado. Conclusiones 1. Biomarcadores del primer trimestre (ej. ApoD) podrían mejorar la predicción de PE. 2. La reclasificación de

							PE por fenotipo (ej. inflamación) es más relevante que la edad gestacional. 3. Validar ApoD en cohortes más grandes.
Kubler, J.M.; Beetham, K.S. (et al.) Revista Journal of Science and Medicine in Sport Año 2024	(90)	Maternal physical activity and sitting time and its association with placental morphology and blood flow during gestation	Estudio de cohorte prospectivo	2b (Cohorte prospectivo)	Población 203 embarazadas (Australia) • Edad: 19-45 años • Mediciones: 24 y 36 semanas de gestación	1. Autoinforme: Actividad física (MET-min/semana) y tiempo sentado (≥ 8 h/día). 2. Ecografía: Rigidez placentaria (elastografía), grosor, flujo uteroplacentario. 3. Análisis: Regresión multivariante ajustada por IMC, complicaciones, etc.	• Tiempo sentado ≥ 8 h/día (semana 36): - $\uparrow$ Rigidez placentaria (*p* = 0.046) - $\downarrow$ Índice de pulsatilidad umbilical (*p* = 0.001) • Actividad física: Sin asociación con morfología/flujo placentario. Conclusiones 1. El sedentarismo (no la actividad física) se asocia con alteraciones placentarias en el tercer trimestre. 2. Reducir el tiempo sentado podría ser clave para la salud placentaria. 3. Volúmenes altos de ejercicio no mostraron efectos

							adversos.
Autor(es) Khanisya h Erza Gumilar, Bayu Priangga, Chien-Hsing Lu, Erry Gumilar Dachlan, Ming Tan* (*autor de correspondencia) Revista Biomedicine & Pharmacotherapy Año 2023	(91)	Iron metabolism and ferroptosis: A pathway for understanding preeclampsia	Revisión narrativa comprehensiva (Análisis integrativo de literatura existente, bases de datos genéticas y mecanismos fisiopatológicos).	Nivel 5 (Revisión de literatura sin síntesis cuantitativa; escalas como Oxford CEBM).	Estudios en humanos (pacientes con preeclampsia, placentas). - Modelos animales (ratas) y cultivos celulares (trofoblastos: HTR-8/SVneo).	1. Revisión sistemática de literatura sobre ferroptosis y preeclampsia. 2. Análisis bioinformático de bases de datos genéticas (FerrDb-V2 y NIH) para identificar genes compartidos (91 FRGs/PRGs). 3. Integración de hallazgos mecanísticos (vías de hierro, estrés oxidativo, inflamación).	1. Mecanismos clave: - Hiperoxia/hierro en embarazo temprano induce ferroptosis en trofoblastos vía ROS y peroxidación lipídica. - Disfunción placentaria por ferroptosis contribuye a preeclampsia (PE). 2. Biomarcadores: Elevación de MDA, 4-HNE, hierro sérico, ferritina; disminución de GPX4 y NQO1 en PE. 3. Genética: 91 genes compartidos entre PE y ferroptosis (ej: GPX4↓, ACSL4↑, SLC7A11↓, NRF2, HMOX1). 4. Modelos experimentales: Inhibidores de ferroptosis (ej: Fer-

							1, deferoxamina) reducen daño placentario en ratas. Conclusiones 1. El ferroptosis es un mecanismo patogénico emergente en PE, vinculado a estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial. 2. Los genes relacionados con ferroptosis (FRGs) son dianas diagnósticas y terapéuticas potenciales. 3. Se requieren más estudios para validar terapias anti-ferroptosis en humanos y confirmar causalidad.
Ewelina Jurewicz, Anna Filipek* (*autor de correspondencia) Revista Placenta Año 2022	(92)	Ca²⁺-binding proteins of the S100 family in preeclampsia	Revisión narrativa (Análisis integrativo de estudios existentes sobre proteínas S100 en preeclampsia).	Nivel 5 (Revisión de literatura sin síntesis cuantitativa; escalas como Oxford CEBM).	- Estudios en humanos: tejidos placentarios, suero, líquido amniótico y cordón umbilical de pacientes con preeclampsia vs. embarazos sanos.	Revisión sistemática de literatura que incluye: 1. Análisis de expresión proteica (inmunohistoquímica)	Alteraciones significativas en preeclampsia: - S100A6: ↑ en placenta y Wharton's jelly; ↓ en suero (2º trimestre). - Calprotectina

					- Modelos celulares (trofoblastos, HUVEC).	ca, espectrometría de masas). 2. Cuantificación en fluidos biológicos (ELISA, PCR). 3. Evaluación de mecanismos funcionales (interacciones con receptores como RAGE/TLR).	(S100A8/A9): ↑ 2x en suero materno (↑ con gravedad). - S100A12: ↑ en suero (preeclampsia tardía) y placenta. - S100B: ↑ en suero, líquido amniótico y placenta (asociado a daño cerebral y síndrome HELLP). - S100A8: ↑ en vesículas trofoblásticas (STBMs); ↓ en placenta. - S100A10: ↑ en suero. - S100P: Sin cambios. Conclusiones 1. Las proteínas S100 (especialmente S100A6, calprotectina, S100A12, S100B) son biomarcadores potenciales de preeclampsia por su desregulación en tejidos/fluidos. 2. Participan en mecanismos patogénicos: inflamación
--	--	--	--	--	---	--	--

							(activación de TLR4/RAGE), estrés oxidativo y disfunción endotelial. 3. Limitaciones: Heterogeneidad entre subtipos de preeclampsia (temprana vs. tardía). Se requieren más estudios para validar su utilidad clínica como dianas terapéuticas.
Yen-Hao Tran et al. Revista Journal of Psychiatric Research Año 2022	(93)	Antidepressant use during pregnancy and development of preeclampsia: A focus on classes of action and specific transporters/receptors targeted by antidepressants	Estudio de cohorte retrospectivo	2b (Cohorte individual)	97,479 embarazos primigrávidas con fetos únicos (Países Bajos, 2000-2010): • 2,103 expuestas a antidepresivos • 95,376 grupo referencia (sin antidepresivos)	Combinación de datos del Registro Perinatal de Países Bajos (PERINED) y la red PHARMO. • Exposición a antidepresivos desde concepción hasta semana 20 de gestación. • Clasificación por clases farmacológicas (SSRI, TCA, SNRI, etc.) y receptores/transportadores específicos. • Ajuste por edad materna, etnia,	• TCA (monoterapia): Mayor riesgo de preeclampsia total (RR 2.46; IC95% 1.51-4.02) y subtipo tardío (RR 2.41; IC95% 1.39-4.17). • Antagonistas 5-HT2A: Mayor riesgo de preeclampsia temprana (RR 3.56; IC95% 1.60-7.94). • SSRI, SNRI y MAOI: Sin asociación significativa. Conclusiones •

						tabaquismo, trastornos endocrinos, etc.	Los TCA aumentan el riesgo de preeclampsia (especialmente tardía). • Los antagonistas 5-HT2A podrían asociarse a preeclampsia temprana, pero se requiere cautela por bajo tamaño muestral. • No se halló riesgo significativo con otros antidepresivos.
Pietro Bortoletto, Malavika Prabhu, Valerie L. Baker Revista Fertility and Sterility® Año 2022	(94)	Association between programmed frozen embryo transfer and hypertensive disorders of pregnancy	Revisión narrativa	5 (Opinión de expertos)	Estudios analizados: Cohortes retrospectivas (ej: 9,267 ciclos FET en China; 29,760 ciclos naturales vs. 75,474 programados en Japón). • Pacientes: Mujeres con transferencia de embriones congelados.	• Análisis crítico de estudios observacionales y plausibilidad biológica. • Discusión de mecanismos (ausencia de cuerpo lúteo, decidualización, placentación). • Propuesta de algoritmo clínico basado en riesgo USPSTF.	• Riesgo aumentado de HDP: Ciclos FET programados vs. naturales/modificados (OR ajustado: 1.25–1.78). • Factores clave: Ausencia de cuerpo lúteo, alteración en RAS, disfunción endotelial. • Placentas FET programadas: Mayor frecuencia de inserciones cordón marginales y malperfusión. • Conclusiones • Los ciclos FET

							programados se asocian con mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo. - Mecanismos propuestos: Deficiencia de relaxina/prorenina, decidualización alterada. - Recomendaciones: Priorizar ciclos naturales en pacientes ovulatorias; estratificar riesgo USPSTF y considerar aspirina.
Ellen Kupka et al. (Global Pregnancy Collaboration) Revista AJOG Global Reports Año 2024	(95)	Aspirin for preeclampsia prevention in low-and middle-income countries: mind the gaps	Revisión narrativa / Opinión clínica	5 (Opinión de expertos)	Mujeres embarazadas en países de ingresos bajos y medios (LMIC), con énfasis en prevención de preeclampsia.	- Análisis crítico de guías internacionales y evidencia existente. - Identificación de brechas en: mecanismo de acción, seguridad, dosificación, adherencia y aplicabilidad en LMIC.	- Eficacia: Aspirina reduce preeclampsia pretérmino (18-62%), pero efecto en preeclampsia a término (75% de casos) es mínimo. - Seguridad: Asociación con mayor riesgo de hemorragia postparto (OR 1.20; IC95% 1.07-1.34), especialmente

						• Propuestas de investigación futura.	problemático en LMIC. • Barreras: Acceso limitado a control prenatal temprano, falta de equipos para screening, adherencia deficiente. Conclusiones • Se requieren estudios en LMIC para: definir dosis óptima (balance beneficio-riesgo), validar herramientas de screening viables, evaluar seguridad real. • La implementación universal es inviable; priorizar estrategias adaptadas a contextos locales. • Urgen ensayos que evalúen hemorragia como desenlace primario.
Sarosh Rana, Suzanne D. Burke, S. Ananth Karumanchi Revista American Journal of	(96)	Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and	Revisión narrativa (expert review)	IV (revisión de literatura basada en estudios observacionales, experimentales y ensayos clínicos)	Mujeres embarazadas con preeclampsia (PE) y trastornos asociados (restricción de	Análisis integral de estudios preclínicos, epidemiológicos, genéticos y ensayos clínicos	- sFLT1 ↑ y PIGF ↓ son predictores tempranos de PE (antes de síntomas clínicos). - La relación

Obstetrics & Gynecology Año 2022 (publicado en el suplemento de febrero)		related disorders			crecimiento intrauterino - IUGR, síndrome de transfusión fetofetal - TTTS, hidropesía fetal, etc.)	sobre biomarcadores angiogénicos (sFLT1, PIGF, sENG) y su papel en la fisiopatología de la PE.	sFLT1/PIGF > 38 tiene alta sensibilidad (90%) para PE pretérmino. - El desequilibrio angiogénico induce disfunción endotelial e hipertensión. - La aféresis con dextrán sulfato reduce sFLT1 y mejora síntomas. - Los biomarcadores predicen complicaciones (eclampsia, HELLP) y otros trastornos placentarios (IUGR, muerte fetal). Conclusiones 1. El exceso de factores antiangiogénicos (sFLT1, sENG) es central en la fisiopatología de la PE. 2. La relación sFLT1/PIGF es útil para diagnóstico, pronóstico y predicción de PE. 3. Los
--	--	-------------------	--	--	--	--	--

							biomarcadores angiogénicos permiten diferenciar PE de otras hipertensiones gestacionales. 4. Estrategias terapéuticas dirigidas a reducir sFLT1 muestran potencial clínico. 5. La PE se asocia con mayor riesgo cardiovascular futuro en la madre.
Anne Cathrine Staff et al. (8 autores principales) Revista American Journal of Obstetrics & Gynecology Año 2022 (publicado en febrero)	(97)	Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia	Revisión narrativa (expert review)	IV (revisión de literatura basada en estudios observacionales, histopatológicos y experimentales)	embarazadas con preeclampsia (PE), restricción de crecimiento fetal (FGR) y otros síndromes obstétricos	Análisis integral de estudios morfológicos, inmunohistoquímicos y mecanismos fisiopatológicos de la remodelación arterial uteroplacentaria y aterosclerosis aguda. Incluye técnicas de biopsia de lecho placentario y succión decidual.	- Remodelación arterial defectuosa: Asociada a PE temprana y FGR. La invasión endovascular trofoblástica es superficial en PE. - Aterosclerosis aguda: Lesión con células espumosas CD68+ en arterias espirales no remodeladas (prevalencia: 10-52% en PE vs. 0.4-11% en normotensas). - Mecanismos: Inflamación decidual, estrés hemodinámico y

							alteraciones inmunológicas contribuyen a la aterosclerosis. - Implicaciones clínicas: La aterosclerosis aguda se asocia con PE severa, parto pretérmino y mayor riesgo cardiovascular materno futuro. Conclusiones 1. La falla en la remodelación fisiológica de arterias espirales es central en la fisiopatología de la PE temprana y FGR. 2. La aterosclerosis aguda refleja inflamación vascular uteroplacentaria y es un marcador de gravedad de PE. 3. La aterosclerosis aguda podría ser un indicador temprano de riesgo cardiovascular materno posterior al embarazo. 4. Se proponen vías fisiopatológicas
--	--	--	--	--	--	--	--

							integradas que vinculan alteraciones placentarias con inflamación sistémica en PE.
Li Lin, Jing Huai, Boya Li, et al. Revista American Journal of Obstetrics & Gynecology (AJOG) Año 2022 (publicado en febrero)	(73)	"A randomized controlled trial of low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia in women at high risk in China"	Ensayo controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico	I (ECA de alta calidad con asignación aleatoria)	898 mujeres embarazadas chinas de alto riesgo (de 1000 reclutadas inicialmente). Criterios: edad 18-55 años, embarazo único, factores de riesgo (hipertensión crónica, diabetes, obesidad, antecedentes de preeclampsia, etc.).	- Aleatorización 1:1 a: - Grupo Aspirina (n=464): 100 mg/día desde 12-20 semanas hasta 34 semanas. - Grupo Control (n=434): Sin tratamiento. - Resultado primario: Incidencia de preeclampsia (criterios ACOG). - Análisis por intención de tratar.	- Preeclampsia: 16.8% (aspirina) vs. 17.1% (control) (RR 0.986; IC95%: 0.738–1.317; P=0.924). - Sin diferencias significativas en resultados secundarios: - Hemorragia posparto (6.5% vs. 5.3%; P=0.459). - Resultados neonatales (parto pretérmino, bajo peso al nacer, etc.). - Subanálisis por factores de riesgo (ej. hipertensión crónica) sin efecto preventivo. Conclusiones La aspirina en dosis de 100 mg/día no reduce la incidencia de preeclampsia en mujeres chinas de alto riesgo. No se observaron efectos

							adversos significativos. Se sugiere explorar dosis más altas (150 mg) o mejores métodos de cribaje.
Karina Bilda de Castro Rezende, Rita G. Bornia, Daniel L. Rolnik, et al. Revista American Journal of Obstetrics & Gynecology Global Reports Año 2024 (publicado en mayo)	(98)	Performance of the first-trimester Fetal Medicine Foundation competing risks model for preeclampsia prediction: an external validation study in Brazil"	Estudio de cohorte prospectivo	II-2 (Cohorte prospectivo)	2,749 embarazadas brasileñas con gestación única, sometidas a cribado de preeclampsia entre 11-14 semanas en un hospital universitario (2010-2018).	- Validación externa del algoritmo FMF (marcadores biofísicos: MAP e índice de pulsatilidad de arterias uterinas). - Riesgo calculado con <i>cutoff</i> 1/100 para preeclampsia pretérmino. - Ajuste por efecto de aspirina (reducción del 62% en riesgo).	- Incidencia preeclampsia pretérmino: 3.1% (84 casos). - Rendimiento del algoritmo: - AUC: 0.818 (IC95%: 0.773–0.863) - Sensibilidad: 71.4% (sin ajuste), 79.0% (con ajuste por aspirina) - Falsos positivos: 24.4% (sin ajuste), 23.5% (con ajuste). - Subestimación del riesgo en rangos intermedios sin ajuste por tratamiento. - Conclusiones - El algoritmo FMF predice efectivamente preeclampsia pretérmino en población brasileña (alta prevalencia). - No ajustar por el efecto de la

							aspirina subestima el rendimiento del cribado. - Se evidencia la necesidad de implementar modelos de predicción combinados (no solo factores clínicos).
Sai Sindhu Thangaraj, Tina-Signe Gissel Gunlund, Jane Stubbe et al. Revista Pregnancy and Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health Año 2024	(72)	Effect of short-term changes in salt intake on plasma cytokines in women with healthy and hypertensive pregnancies"	Estudio de intervención dietética aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo (análisis post-hoc)	II-1 (Ensayo clínico controlado aleatorizado, pero con muestra pequeña)	35 mujeres: - 7 con preeclampsia (PE) - 15 con embarazo saludable (HP) - 13 no embarazadas (NonP) (Todas caucásicas; gestación 28-38 semanas para grupos embarazadas)	- Intervención: Dieta baja en sodio (50-60 mmol NaCl/24h) por 10 días + placebo/sal (172 mmol NaCl/24h) en diseño cruzado (5+5 días). - Muestras: Plasma basal, post-dieta baja y alta sal. - Análisis: Citocinas (IL-17A, IFN- γ , TNF, IL-6, IL-1 β , IL-10) mediante inmunoensayo multiplex.	Resultados - PE vs HP/NonP: $\uparrow$ TNF basal (PE: 2.8 pg/mL vs HP: 1.8; P<0.01) e IL-6 (PE: 3.6 pg/mL vs NonP: 1.8; P<0.05). - Efecto sal: Ningún cambio significativo en citocinas con dieta alta/baja sal en ningún grupo (P>0.05). - Correlaciones: IL-6 e IL-1 β positivas con presión sistólica en PE (P=0.02). Conclusiones - No hay sensibilidad a la sal: Cambios en ingesta salina no alteran citocinas plasmáticas

							(incluida IL-17A) en PE, HP o NonP. - PE asociada a inflamación: Elevación de citocinas macrofágicas (TNF, IL-6) en PE, independiente de sal. - La sal no explica la hipertensión en PE vía IL-17A.
Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2014	(99)	Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy	Guía de práctica clínica	I-A (SOGC/GRADE)	Mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo (HDP)	Revisión sistemática de literatura (2006-2012), evaluación GRADE, consenso del grupo de trabajo canadiense	Define criterios diagnósticos (HTA, proteinuria). - Clasifica HDP: HTA crónica, gestacional, preeclampsia. - Recomienda MgSO ₄ para eclampsia y preeclampsia grave. - Aspirina dosis baja para prevención en alto riesgo. Estándares basados en evidencia para diagnóstico/clasificación, prevención (aspirina, Ca ²⁺), manejo (antihipertensivos,

							MgSO ₄) y seguimiento de HDP.
Cruz JO, Conceição IMCA, Tosatti JAG, Gomes KB, Luizson MR* Revista Placenta Año 2020	(70)	Global DNA methylation in placental tissues from pregnant with preeclampsia: A systematic review and pathway analysis	Revisión sistemática con análisis de rutas	Nivel I (Revisión sistemática de estudios observacionales)	24 estudios (placenta de embarazadas con preeclampsia vs. controles)	- Búsqueda en 7 bases de datos (PubMed, EMBASE, etc.) hasta abril/2020. - Criterios MOOSE. - Análisis cualitativo y de rutas (KEGG/Enrichr). - Evaluación de sesgo (Escala Newcastle-Ottawa).	- 58.3% (14/24) mostraron hipometilación global en placenta de preeclampsia vs. controles. - Diferencias más marcadas en EOPE (<34 semanas) vs. LOPE (≥34 semanas). - Genes recurrentes: LIMCH1, TERT, ALDH1A3, IRS1. - Rutas enriquecidas: Síntesis de cortisol, esteroidogénesis ovárica, interacción citoquina-receptor (Fig. 3). - Heterogeneidad en técnicas, tejido placentario (fetal/materno) y análisis bioinformático.- La hipometilación del ADN es frecuente en placenta de preeclampsia,

							especialmente en EOPE. - La heterogeneidad metodológica limita comparaciones directas. - Se necesitan estudios estandarizados (mismo tejido, técnicas y poblaciones diversas) para validar biomarcadores epigenéticos.
Than NG, Romero R, Posta M, et al. Revista Journal of Reproductive Immunology Año 2024	(100)	Classification of preeclampsia according to molecular clusters with the goal of achieving personalized prevention	Revisión narrativa basada en estudios de cohorte de proteómicos longitudinales	II-2 (Cohortes prospectivas con análisis de biomarcadores)	- 2545 mujeres caucásicas (Hungría) - 199 mujeres afroamericanas (EE.UU.)	- Proteómica plasmática: - 1° trimestre: 59 proteínas (MS) - Longitudinal: 1125 proteínas (SOMAmers) - Clustering: Análisis de consenso no supervisado - Integración con datos clínicos/histopatológicos placentarios	4 subclases moleculares: 1. Placentaria (isquemia placentaria, antiangiogénica) 2. Metabólica (hipercoagulabilidad, alteraciones tromboticas) 3. Rechazo materno-fetal (inflamación, villitis) 4. Matriz extracelular (leve, disfunción endotelial tardía) - Distribución: - 72-91% de PE

							temprana en subclases 1 y 2 - PE tardía distribuida en las 4 subclases - Propone clasificación molecular para medicina personalizada - Implicaciones diagnósticas: Biomarcadores específicos por subclase (ej. PIGF para subclase placentaria) - Implicaciones terapéuticas: - Aspirina para subclase placentaria - Heparina para subclase metabólica - Modificación estilo de vida en 3 subclases
--	--	--	--	--	--	--	--