

Títol del Treball:

La preeclàmpsia: etiologia, evolució i tractament

Estudiant: Mònica Oliveras Fontàs

Correu electrònic: monicaoliverasfontas@gmail.com

Grau en Biologia

Tutor: Dr. Marc Yeste Oliveras

Correu electrònic: marc.yeste@udg.edu

Empresa/Institució: Universitat de Girona

Data de dipòsit de la memòria a través de la plataforma de TFG: 5 de juliol del 2024.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	7
1.1. Epidemiologia	7
1.2. Tipus	8
1.3. Detecció	9
1.4. Factors de risc	9
1.5. Etiologia	9
1.6. Prevenció	10
1.7. Tractament.....	11
2. OBJECTIVES	12
3. METODOLOGIA	13
3.1. Cerca bibliogràfica	13
3.2. Criteris de selecció	13
3.3. Criteris ètics i de sostenibilitat	13
4. RESULTATS I DISCUSSIÓ.....	14
4.1. Avaluació de l'impacte a nivell mundial.....	16
4.2. Etiologia	16
4.3. El paper de la placenta en la preeclàmpsia	17
4.4. Subtipus de preeclàmpsia	18
4.5. Prevenció de la preeclàmpsia	19
4.5.1. Aspirina	19
4.6. Detecció de la preeclàmpsia	20
4.6.1. Factors de risc	21
4.6.2. Biomarcadors	23
4.6.3. Factors genètics implicats	24
4.7. Tractament.....	26
4.8. Perspectives futures de recerca.....	27
5. CONCLUSIONS	29
6. AGRAÏMENTS	29
7. BIBLIOGRAFIA	30

RESUM

La preeclàmpsia és un important problema de salut materna amb presència d'hipertensió i proteïnúria i/o un altres danys dels òrgans finals després de vint setmanes de gestació, augmentant el risc de diverses complicacions greus. La seva etiologia no és molt clara, ja que és un síndrome heterogeni, amb diverses presentacions clíniques i fisiopatològiques. Es creu que la principal causa és la mala perfusió placentària resultant de la remodelació anormal de les artèries espirals, portant a un entorn hipòxic i un deteriorament de la transferència de nutrients i oxigen. Les citocines alliberades a causa de la hipòxia alteren la resposta vascular materna, afectant l'homeòstasi immunitària. Els factors genètics, especialment el gen *FLT-1*, i els múltiples factors cardiometabòlics, tenen un paper important en la preeclàmpsia. Aquesta es desenvolupa en dues etapes, el desenvolupament placentari a principis de l'embaràs, seguit de la desregulació endotelial materna sistèmica i la inflamació. La preeclàmpsia té dos subtipus, la d'inici precoç, abans de les trenta-set setmanes i la d'inici tardà, a partir de les trenta-quatre setmanes de gestació. Els riscos són majors en la preeclàmpsia d'inici precoç.

Per a la prevenció, l'ús de l'aspirina en dosis baixes (50-150 mg diaris) abans de les setze setmanes de gestació redueix el risc de preeclàmpsia. Pel que fa a la detecció, el teorema de Bayes desenvolupat per la Fundació Medicina Fetal permet estimar els riscos individuals específics de la preeclàmpsia, mostrant una alta taxa de detecció. En la preeclàmpsia, els biomarcadors més significatius inclouen el factor de creixement placentari sèric (PIGF) i la tirosina quinasa-1 similar al gen FMS soluble (*sFLT-1*). Nivells alts de *sFLT-1* i baixos de PIGF s'associen amb un major risc de preeclàmpsia. L'Endocan-1 també és un biomarcador proposat, ja que els seus nivells augmenten en el plasma de les dones que pateixen preeclàmpsia.

Actualment, l'únic tractament definitiu és el part, però la detecció precoç permet una millor intervenció. L'ús de l'aspirina en dosis baixes i la curcumina s'han proposat com a opcions terapèutiques, ja que redueix el risc de desenvolupar preeclàmpsia. Finalment, el tractament amb sulfat de magnesi redueix l'aparició de convulsions en l'eclàmpsia. Tot i els avenços, encara es necessita més investigació per comprendre els mecanismes moleculars, descobrir nous biomarcadors i contribuir a millorar el diagnòstic i el tractament.

RESUMEN

La preeclampsia es un importante problema de salud materna con presencia de hipertensión y proteinuria y otros daños en los órganos finales después de veinte semanas de gestación, aumentando el riesgo de diversas complicaciones graves. Su etiología no está muy clara, ya que es un síndrome heterogéneo, con diversas presentaciones clínicas y fisiopatológicas. Se cree que la principal causa es la mal perfusión placentaria resultante de la remodelación anormal de las arterias espirales, llevando a un entorno hipóxico y un deterioro de la transferencia de nutrientes y oxígeno. Las citoquinas liberadas a causa de la hipoxia alteran la respuesta vascular materna, afectando a la homeostasis inmunitaria. Los factores genéticos, especialmente el gen *FLT-1*, y los múltiples factores cardiometabólicos, desempeñan un papel importante en la preeclampsia. La preeclampsia se desarrolla en dos etapas, el desarrollo placentario a principios del embarazo, seguido de la desregulación endotelial materna sistémica y la inflamación. La preeclampsia tiene dos subtipos, la de inicio temprano, antes de las treinta y siete semanas y la de inicio tardío, a partir de las treinta y cuatro semanas de gestación. Los riesgos son mayores en la preeclampsia de inicio temprano.

Para la prevención, el uso de la aspirina en dosis bajas (50-150 mg diarios) antes de las dieciséis semanas de gestación reduce el riesgo de preeclampsia. En cuanto a la detección, el teorema de Bayes desarrollado por la Fundación Medicina Fetal permite estimar los riesgos individuales específicos de la preeclampsia, mostrando una alta tasa de detección. En la preeclampsia, los biomarcadores más significativos incluyen el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) y la relación de tirosina quinasa-1 similar a la fms soluble (*sFLT-1*). Niveles altos de *sFLT-1* y bajos de PIGF se asocian con un mayor riesgo de preeclampsia. El Endocan-1 también es un biomarcador propuesto, ya que sus niveles aumentan en el plasma de mujeres que padecen preeclampsia.

Actualmente, el único tratamiento definitivo es el parto, pero la detección precoz permite una mejor intervención. El uso de la aspirina en dosis bajas y la curcumina se han propuesto como opciones terapéuticas, reduciendo el riesgo de desarrollar preeclampsia. Por último, el tratamiento con sulfato de magnesio reduce la aparición de convulsiones en la eclampsia. A pesar de los avances, se necesita aún más investigación para comprender los mecanismos moleculares, descubrir nuevos biomarcadores y contribuir a mejorar el diagnóstico y tratamiento.

ABSTRACT

Preeclampsia is a significant maternal health problem with the presence of hypertension and proteinuria or other end-organ damage after twenty weeks of gestation, increasing the risk of several serious complications. Its etiology is unclear, as it is a heterogeneous syndrome with various clinical and pathophysiological presentations. The leading cause is believed to be placental malperfusion resulting from the abnormal remodelling of the spiral arteries, leading to a hypoxic environment and impaired nutrient and oxygen transfer. Cytokines released due to hypoxia alter the maternal vascular response, affecting immune homeostasis. Genetic events, particularly the *FLT-1* gene, play an essential role in developing preeclampsia, as do multiple cardiometabolic factors. Preeclampsia develops in two stages: placental development in early pregnancy, and systemic maternal endothelial dysregulation and inflammation. Preeclampsia has two subtypes: early-onset, before the thirty-seventh week; and late-onset, from the thirty-fourth week of gestation. The risks are greater in early-onset preeclampsia.

For prevention, the use of aspirin at low doses (50-150 mg daily) before 16 weeks of gestation reduces the risk of preeclampsia. Regarding detection, the Bayes theorem developed by the Fetal Medicine Foundation makes it possible to estimate the specific individual risks of preeclampsia, showing a high detection rate. The most significant biomarkers in preeclampsia include serum placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase-1 ratio (*sFLT-1*). High levels of *sFLT-1* and low levels of PIGF are associated with a greater risk of preeclampsia. Endocan-1 is also a proposed biomarker, as its levels increase in preeclampsia maternal plasma.

At the moment, the only definitive treatment for preeclampsia is delivery, but early detection allows better intervention. Low-dose aspirin and curcumin have been proposed as therapeutic options, as they reduce the risk of development. Finally, treatment with magnesium sulfate reduces the occurrence of convulsions in eclampsia. Despite all these advances, more research is still needed to understand the molecular mechanisms better, discover new biomarkers, and contribute to improving diagnosis and treatment.

REFLEXIÓ SOBRE ÈTICA

L'ètica mèdica es basa en quatre principis: autonomia, beneficència, no beneficència i justícia. En la preeclàmpsia, el respecte a la vida és crucial, ja que en alguns casos la decisió pot ser interrompre l'embaràs. En la beneficència l'obligació del metge és buscar la millor alternativa per la salut del pacient. L'autonomia permet a la mare participar en les decisions terapèutiques, mentre que la justícia assegura igualtat de drets per a mare i fill. Finalment, la no maleficència significa evitar accions perjudicials¹.

Cal considerar altres pràctiques ètiques com evitar el plagi i la manipulació d'imatges per garantir que les dades siguin veraces i reproduïbles. A més, els conflictes d'interès han de ser gestionats per mantenir la integritat científica. En conclusió, la preeclàmpsia requereix un consentiment informat i decisions basades en la bioètica per evitar influències emocionals del metge.

REFLEXIÓ SOBRE SOSTENIBILITAT

Aquest treball sobre la preeclàmpsia és bibliogràfic, així doncs, no s'ha utilitzat cap material de laboratori biològic ni químic, evitant generar residus. La recerca s'ha realitzat exclusivament amb dispositius electrònics. Aquest enfocament ajuda a la gestió de residus reduint el consum de paper i promovent el reciclatge i la reutilització de recursos digitals.

REFLEXIÓ SOBRE PERSPECTIVA DE GÈNERE

Les diferències de gènere poden influir en la prevenció, diagnòstic i tractament de la preeclàmpsia. La violència obstètrica, sustentada en un context patriarcal, influeix en les pràctiques d'atenció sanitària a les dones, incloent episiotomies sense consentiment o intervencions doloroses sense anestèsics. Aquesta violència pot ser psicològica, amb un tracte infantil, paternalista, autoritari i despectiu². A més, els biaixos i estereotips en la pràctica mèdica poden retardar la detecció de la preeclàmpsia. Les dones poden experimentar micromasclismes i mansplaining durant les consultes mèdiques, minant la seva confiança i autonomia.

En conclusió, és important seguir les reformes de la igualtat de gènere en el camp de la sanitat per eliminar la violència obstètrica i garantir una atenció justa i respectuosa.

Referències:

[1]: *Gestational Hypertension and Preeclampsia*. (s. f.). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>

[2]: La violència obstètrica: Una pràctica invisibilizada en la atención médica en España. (2021). *Gaceta Sanitaria*, 35(3), 211-212. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.06.019>

1. INTRODUCCIÓ

Més de mig milió de dones moren cada any per causes relacionades amb l'embaràs, el 99% en països de baixos ingressos («The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia», 2009). La preeclàmpsia constitueix una de les complicacions més importants de l'embaràs i una causa de mortalitat materna i perinatal (Rodríguez G et al., 2012).

La preeclàmpsia és un síndrome caracteritzat pel desenvolupament d'hipertensió amb proteïnúria o edema, o ambdós símptomes alhora, que apareix entre la vintena setmana de gestació i la primera setmana després del part (Uzan et al., 2011). Pot provocar problemes en el fetge, els ronyons, el cervell i el sistema de coagulació. Els riscos pel fetus inclouen el creixement deficient i el part prematur. En general, entre el 10% i el 15% de les morts maternes directes estan associades amb la preeclàmpsia i l'eclàmpsia («The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia», 2009).

El risc de preeclàmpsia és de dues a cinc vegades major en dones embarassades amb antecedents materns d'aquest trastorn. Durant la preeclàmpsia, s'observa una invasió defectuosa de les artèries espirals per part de les cèl·lules del citotrofoblast. La fisiopatologia d'aquest trastorn multisistèmic està caracteritzat per una resposta vascular anormal de la placentació. Els criteris pel diagnòstic de la preeclàmpsia són una pressió arterial sistòlica > 140 mmHg o una pressió arterial diastòlica ≥ 90 mmHg i proteïnúria de 24 hores $\geq 0,3$ g (Uzan et al., 2011).

La preeclàmpsia pot evolucionar cap a una complicació neurològica, l'eclàmpsia, la qual es defineix com una manifestació convulsiva. Aquest episodi convulsiu o signe de consciència alterada sorgeix com a conseqüència de la preeclàmpsia, i no es pot atribuir a una condició neurològica preexistent («High Risk and Low Prevalence Diseases», 2022).

1.1. Epidemiologia

La hipertensió és comuna durant l'embaràs. Aproximadament un 10% de les dones tenen la pressió arterial per sobre dels valors normals. La preeclàmpsia, definida com a hipertensió acompanyada de proteïnúria, complica entre el 2% i el 8% dels embarassos.

L'eclàmpsia no és habitual a Europa, comprèn 2-3 casos per cada 10.000 naixements. En els països en desenvolupament, la incidència és superior (16-69 casos per cada

10.000 naixements). L'eclàmpsia representa més de 50.000 morts maternes cada any. En general, entre el 10% i el 15% de les morts maternes directes estan associades a la preeclàmpsia i l'eclàmpsia en els països d'ingressos baixos i mitjans. Tot i això, en països d'alts ingressos com el Regne Unit i els Estats Units, les dades són similars. Quan la mortalitat materna és alta, la majoria de les morts es deuen a l'eclàmpsia. A mesura que la mortalitat materna disminueix, la preeclàmpsia esdevé una causa més comuna. («The Global Impact of Pre-Eclampsia and Eclampsia», 2009).

1.2. Tipus

La preeclàmpsia es classifica principalment en dos subtipus, segons el moment d'inici, la preeclàmpsia d'inici precoç (<34 setmanes de gestació) i la tardana (>34 setmanes); aquesta última és la que origina la majoria dels casos (Gathiram & Moodley, 2016) (Roberts et al., 2021). Això no obstant, la preeclàmpsia d'inici precoç és responsable de la major part de les altes taxes de mortalitat i morbiditat materna i fetal (Gathiram & Moodley, 2016). La preeclàmpsia també es divideix en lleu o greu segons la pressió arterial, els resultats clínics i el grau de proteïnúria (Roberts et al., 2021).

En l'àmbit fisiopatològic, la preeclàmpsia d'inici precoç es caracteritza per una transformació incompleta de les artèries espirals, resultant en hipoperfusió placentària i restricció del creixement fetal. En canvi, en la preeclàmpsia d'inici tardà, les artèries espirals mostren poques anomalies i, en alguns casos, hiperperfusió de la placenta. Això suggereix vies fisiopatològiques i etiològiques diferents per a la preeclàmpsia precoç i tardana. Durant l'embaràs normal, hi ha un augment dels volums de líquid extracel·lular i plasmàtic, relacionats amb una disminució de la resistència vascular sistèmica i un augment de la despesa cardíaca. No obstant això, en la preeclàmpsia d'inici precoç, es produeix una disminució del volum plasmàtic abans de l'aparició clínica del trastorn, la qual cosa suggereix una disfunció en els mecanismes de regulació vascular (Gathiram & Moodley, 2016).

La preeclàmpsia precoç s'associa amb un augment de nadons amb restriccions de creixement i evidència patològica de malperfusió placentària. Els biomarcadors disponibles tenen més èxit a l'hora de predir la preeclàmpsia precoç que la tardana. Així, l'avaluació de biomarcadors convencionals de laboratori com el factor de creixement placentari (PIGF), la tirosina quinasa-1 similar a la fms (*sFLT-1*), la proteïna placentària 13 (PP13), una desintegrina i metaloproteasa 12 (ADAM12) i la papalisina (PAPP-A) no discriminen ni la preeclàmpsia d'inici precoç o tardà ni el trastorn de dones amb diferents

factors de risc. Això suggereix que hi ha una superposició de les diferents vies de senyalització cel·lular cap al síndrome de preeclàmpsia (Roberts et al., 2021).

1.3. Detecció

El monitoratge en sèrie de la pressió arterial i la proteïnúria són les principals mesures de detecció de la preeclàmpsia. Amb tot, és important identificar a les dones embarassades en risc de desenvolupar preeclàmpsia durant el primer trimestre de l'embaràs, per tal de dur a terme una intervenció terapèutica adequada. Diverses organitzacions professionals com el Col·legi Americà d'Obstetres i Ginecòlegs (ACOG) i l'Institut Nacional per a l'Excel·lència en la Salut i l'Atenció (NICE) han proposat la detecció de la preeclàmpsia basada en factors de risc materns. Tot i que, aquesta mesura de detecció correspon només al 41% dels casos. La Fundació de Medicina Fetal (FMF), ha establert un model que permet detectar el 90% de casos de preeclàmpsia primerenca i el 75% de casos de preeclàmpsia prematura. Aquest model combina factors materns i mesures de la pressió arterial mitjana, l'índex de pulsatilitat de l'artèria uterina i el factor de creixement placentari. (Chaemsaitong et al., 2022).

1.4. Factors de risc

Hi ha diversos factors de risc associats amb la preeclàmpsia; la nul·lilitat, l'embaràs amb una nova parella, el temps entre embarassos, la falta d'avortaments previs, l'ús de tecnologia de reproducció assistida i l'anticoncepció de barrera, els quals augmenten el risc de preeclàmpsia. Altres factors de risc són les malalties cardiovasculars, l'obesitat i la inactivitat física. L'obesitat està associada amb malalties microvasculars com la diabetis i la hipertensió (Roberts, 2024).

1.5. Etiologia

El principal mecanisme etiològic de la preeclàmpsia i l'eclàmpsia és la isquèmia uteroplacentària. El 1914, James Young va proposar que la interferència del subministrament de sang uterina a la placenta conduïa a infarts placentaris, els quals alliberaven toxines a la circulació materna i provocaven eclàmpsia. (Jung et al., 2022).

La placentació anormal és una causa important, i provoca disfuncions en la mare. Aquesta anomalia placentària resulta en una remodelació anòmala de les artèries espirals, i produeix isquèmia, hipòxia i estrès oxidatiu. La invasió trofoblàstica anormal és deguda a un desequilibri de l'estrès oxidatiu mediat per la hipòxia i les concentracions de factors angiogènics.

La placenta hipòxica allibera substàncies inflamatòries i humorals a la circulació materna, la qual cosa indueix estrès oxidatiu, peroxidació lipídica, disfunció endotelial i vasoconstricció perifèrica. Es troben alts nivells circulants de proteïnes antiangiogèniques secretades per la placenta, com la tirosina quinasa soluble (*sFLT-1*) i l'endoglina soluble (*sENG*).

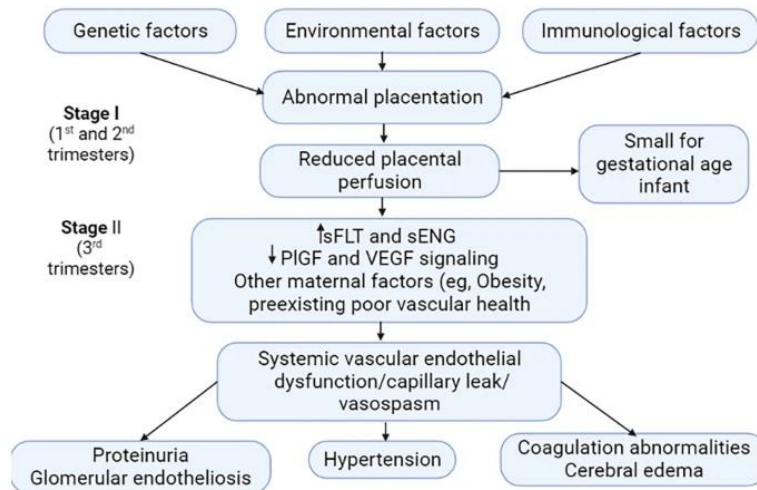


Figura 1: Fisiopatologia de la preeclàmpsia. Abreviatures: *sENG* (endoglina soluble), *sFLT-1* (tirosina quinasa similar a la *Fms1*), *PIGF* (factor de creixement placentari), *VEGF* (factor de creixement endotelial vascular). (Jung et al., 2022).

La patogènia de la preeclàmpsia està relacionada amb un desequilibri entre factors proangiogènics com el factor de creixement placentari (PGF), el factor de creixement endotelial (VEGF) i el factor de creixement transformador (TGF), i els factors antiangiogènics com l'endoglina soluble (*sENG*) i la tirosina quinasa similar al gen *FMS* (*sFLT-1*).

La *HIF-1 α* indueix l'expressió de factors angiogènics i inhibeix l'expressió de factors proangiogènics. També augmenta l'expressió dels inflamosomes *p38MAPK* i *NLRP3*, que promouen la inflamació i la disfunció de la placenta. Per tant, la *HIF-1 α* té un paper important en el desenvolupament de la preeclàmpsia (*Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective*, s. f.).

1.6. Prevenció

L'aspirina és l'únic medicament recomanat per la prevenció de la preeclàmpsia. És un medicament antiinflamatori no esteroide, que actua inhibint de forma no selectiva i irreversible l'enzim ciclooxygenasa (*COX*). Aquest enzim és responsable de la síntesi de

prostanoides i és un promotor crític del procés d'inflamació. (Escobar et al., 2023) Inhibeix la sobre expressió de *sFLT-1* induïda per la hipòxia en inhibir la COX-1, per tal de poder contrarestar la preeclàmpsia (Ma'ayeh & Costantine et al, 2020).

L'administració d'aspirina en dones d'alt risc en dosis superiors a 100 mg abans de les setze setmanes d'edat gestacional redueix la incidència en més d'un 60%. Per aquest motiu, és important que la identificació de les dones d'alt risc es faci en el primer trimestre de l'embaràs (*Prevention of preeclampsia with aspirin - American Journal of Obstetrics & Gynecology*, s. f.).

El calci també es pot utilitzar per prevenir la preeclàmpsia, tal i com es va descriure, per primer cop, durant la dècada de 1980. En efecte, els nivells baixos de calci poden causar hipertensió en estimular l'alliberació de l'hormona paratiroide, la qual cosa indueix l'alliberació intracel·lular de calci del múscul llis en als vasos sanguinis i causa vasoconstricció. (Ma'ayeh & Costantine et al, 2020).

Les estatines són inhibidors competitius de l'enzim 5-hidroxi-3metilglutaril-coenzim A reductasa. Aquestes augmenten la producció de P1GF i redueixen els nivells de *sFLT*. Les accions addicionals de les estatines inclouen una major invasió trofoblàstica i una millora del flux sanguini placentari, efectes antiinflamatoris i antioxidants, protecció endometrial, inhibició de l'adhesió plaquetària i efectes anticoagulants. Es creu que aquestes propietats contraresten les vies fisiopatològiques de la preeclàmpsia, i poden resultar en un efecte protector en contra d'aquesta o en la millora del benestar matern, fetal i neonatal. Tot i això, els resultats varien entre els diferents assajos clínics (Ma'ayeh & Costantine et al, 2020).

1.7. Tractament

El tractament més eficaç en les dones embarassades amb preeclàmpsia és el part. També es fan tractaments amb antihipertensius. En el cas que l'embaràs es trobi en un estadi molt inicial i no es pugui induir el part, pot ser necessària l'hospitalització o el tractament amb sulfat de magnesi si hi ha risc de convulsions (*Tratamiento de la Preeclampsia*, s. f.).

2. OBJECTIVES

The main objective of this work is to review the most recent scientific literature regarding the different aspects of preeclampsia.

The specific objectives are:

- To describe the clinical manifestations of preeclampsia.
- To analyze the risks associated with this syndrome.
- To investigate the currently known etiology and the role played by the placenta in the development of preeclampsia.
- To explore the treatments currently available and those that could be potentially used in the future.

3. METODOLOGIA

3.1. Cerca bibliogràfica

La cerca bibliogràfica es va realitzar a partir de la base de dades MEDLINE-PubMed. Es van cercar les diferents publicacions amb les paraules clau: “Preeclampsia”, “Pathophysiology preeclampsia” i “Epidemiology preeclampsia”. A més, es van aplicar diversos filtres per tal d’obtenir una cerca més precisa. Un d’aquests va ser l’any de publicació, es va marcar del 2013 a l’any actual, 2024, ambdós inclosos. Seguidament en l’opció de espècie es va seleccionar “humans”, en la de l’idioma de l’article “anglès” i finalment en la de sexe “femení”. Un cop aplicats tots els filtres, cercant la paraula clau “Preeclampsia” es van obtenir 18.856 resultats. En la cerca de “Pathophysiology preeclampsia” 3.097 resultats i en “Epidemiology preeclampsia” 10.970 resultats.

3.2. Criteris de selecció

Seguidament es va dur a terme una selecció de tots aquests articles. Primer es va fer un triatge eliminant els articles de revisió. Seguidament es va fer la lectura dels títols i dels resums dels articles i es va eliminar els que tenien poca informació rellevant sobre la preeclàmpsia. Així doncs, es van seleccionar els articles de recerca d’investigacions originals amb informació rellevant per l’elaboració del treball. Es van excloure, també, les notes de l’editor i els *case-reports*. Finalment, es va procedir a la lectura exhaustiva dels articles seleccionats per poder sintetitzar el seu contingut, tenint en compte l’objectiu de l’estudi, el resum dels resultats i les principals conclusions.

També es va completar la cerca bibliogràfica amb articles de revisió per poder comprendre més els resultats i elaborar part de la introducció. En tot cas, però, per la redacció dels apartats de resultats i discussió només es van tenir en compte els articles originals de recerca seleccionats.

3.3. Criteris ètics i de sostenibilitat

S’ha tingut en compte els criteris ètics i de sostenibilitat. Tota la informació utilitzada en aquest treball ha estat citada correctament, reconeixent els autors i evitant el plagi. Només s’han utilitzat recursos informàtics, evitant imprimir en paper els articles. A més en ser un treball bibliogràfic no s’ha necessitat accedir al laboratori ni manipular materials biològics ni químics.

4. RESULTATS I DISCUSSIÓ

Després de la cerca realitzada amb les paraules clau “Preeclàmpsia”, “Pathophysiology preeclàmpsia” i “Epidemiology preeclàmpsia” i els filtres esmentats anteriorment, es van obtenir 18.856, 3.097 i 10.970 resultats respectivament, de la base de dades PubMed. Es van seleccionar els articles d’investigació originals i es van excloure els articles de revisió, de manera que la selecció dels articles es va reduir a 1.555, 170 i 693 resultats respectivament. D’aquests es van eliminar els que no tenien per objecte principal d’estudi la preeclàmpsia i els que no se centraven amb els objectius seleccionats per aquest treball. A més, es van excloure els que no eren articles de recerca.

Finalment, després de tots els criteris de selecció i la lectura dels títols i resums es van seleccionar 20 articles. Aquests es van dividir segons el tema principal de l’estudi obtenint els següents resultats:

Taula 1: *Listat dels articles seleccionats per realitzar el treball amb les referències indicades per a cada un.*

ARTICLE	REFERÈNCIA
Etiologia de la preeclàmpsia	
Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclàmpsia.	(Aggarwal et al., 2019)
Subtipus de preeclàmpsia	
Evidence of under-reporting of early-onset preeclàmpsia using register data.	(Simard et al., 2021)
Prevenició de la preeclàmpsia	
Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclàmpsia.	(Rolnik et al., 2017)
Aspirin delays the development of preeclàmpsia.	(Wright & Nicolaides, 2019)
Preventive effect of aspirin on preeclàmpsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension.	(Huai et al., 2021)
Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclàmpsia by Race in the Boston Birth Cohort.	(Minhas et al., 2022)
Detecció de la preeclàmpsia	

Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia.	(Harald et al., 2016)
Comparison of competing-risks model with angiogenic factors in midgestation screening for preterm growth-related neonatal morbidity.	(Papastefanou et al., 2024)
Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia.	(Wright et al., 2019)
Factors de risc associats	
Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFAS) during early pregnancy in relation to preeclampsia subtypes and biomarkers of preeclampsia risk.	(Bommarito et al., 2021)
Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history.	(Akolekar et al., 2013)
Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease.	(Lisonkova & Joseph, 2013)
Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China.	(Yang et al., 2021)
Biomarcadors	
Identifying preeclampsia-associated genes using a control theory methods.	(Li et al., 2022)
Circulating endocan and preeclampsia: a meta-analysis.	(Lan & Liu, 2020)
Factors genètics implicats	
LncRNAs Expression in Preeclampsia Placenta Reveals the Potential Role of LncRNAs Contributing to Preeclampsia Pathogenesis.	(He et al., 2013)
Noninvasive preeclampsia prediction using plasma cell-free RNA signatures.	(Zhou et al., 2023)
Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies.	(Wang et al., 2022)
Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy.	(Tyrmi et al., 2023)
Tractaments de la preeclàmpsia	
Predicting intensive care need in women with preeclampsia using machine learning – a pilot study.	(Edvinsson et al., 2024)

4.1. Avaluació de l'impacte a nivell mundial

La preeclàmpsia és un problema de salut materna important a escala mundial. És responsable de la morbiditat i mortalitat severa materna i neonatal i té contribucions substancials a la prematuritat del fetus i a les malalties cardiovasculars a llarg termini de la mare. A més, augmenta el risc d'hipertensió crònica, eclàmpsia, malaltia arterial coronària, accident cerebrovascular isquèmic, edema pulmonar i insuficiència cardíaca i renal aguda. La seva incidència ha augmentat de manera alarmant en els últims trenta anys, afectant del 3% al 5% dels embarassos a nivell mundial i presentant costos significatius per a la salut mundialment (Harald et al., 2016) (Bommarito et al., 2021) (Lisonkova & Joseph, 2013) (Akolekar et al., 2013) (Edvinsson et al., 2024) (Zhou et al., 2023) (Li et al., 2022) (Wang et al., 2022) (Simard et al., 2021) (Minhas et al., 2022) (Tyrimi et al., 2023). Aquest trastorn greu comporta unes 46.000 morts maternes i al voltant de 500.000 morts fetals i neonatals cada any (Zhou et al., 2023). La mortalitat materna augmenta quan la preeclàmpsia presenta manifestacions greus com l'eclàmpsia, enzims hepàtics elevats i síndrome de plaquetes baixes (HELLP) (Wang et al., 2022).

La Societat Internacional per a l'Estudi de la Hipertensió en l'Embaràs (ISSHP), defineix la preeclàmpsia com la presència d'hipertensió i proteïnúria de nou inici o un altre dany dels òrgans finals que es produeix després de vint setmanes de gestació. La preeclàmpsia es desenvolupa en dues etapes, el desenvolupament placentari a principis de l'embaràs, seguit de la desregulació endotelial materna sistèmica i la inflamació (Zhou et al., 2023). L'eclàmpsia es defineix com el desenvolupament de grans convulsions en una dona que pateix preeclàmpsia (Yang et al., 2021). L'evidència de disfunció dels òrgans finals inclou lesió renal aguda, disfunció hepàtica i alteracions neurològiques (escotoma visual, hiperreflexia o cefalees persistents) i hematològiques.

4.2. Etiologia

Les causes subjacents de la preeclàmpsia no són molt conegudes, la qual cosa es deu al fet que és un síndrome heterogeni, amb diverses presentacions clíniques i fisiopatològiques (Bommarito et al., 2021) (Li et al., 2022). A més, es veu afectada per múltiples factors cardiometabòlics que modifiquen la resposta a l'estrès induït per l'embaràs (Tyrimi et al., 2023).

(Harald et al., 2016) van suggerir que la principal causa de la preeclàmpsia és la mala perfusió placentària resultant de la remodelació anormal de les artèries espirals

maternes. En les observacions histològiques de placentes d'embarassos amb preeclàmpsia s'observa l'evidència d'una placentació defectuosa.

En diversos estudis s'ha vist que la predisposició genètica juga un paper important en el desenvolupament de la preeclàmpsia, en particular, el gen de la tirosina quinasa similar a la fms (*FLT-1*). Els principals fenotips de preeclàmpsia com la hipertensió i la proteïnúria es deuen a *FLT-1* soluble (*sFLT-1*). En la preeclàmpsia, l'augment d'aquest gen indueix vasoconstricció i eleva la pressió arterial, conduint també a la proteïnúria. (He et al., 2013).

A causa de la hipòxia placentària, s'alliberen diverses citocines a la circulació materna, la qual cosa altera la resposta vascular. Aquestes desenvolupen un paper important en l'ovulació, la implantació, la placentació i el part durant l'embaràs. Són sintetitzades per cèl·lules d'immunitat de tipus T (Th1) i T helper 2 (Th2) i per cèl·lules no immunitàries, com les cèl·lules placentàries i les cèl·lules vasculares. Es poden classificar com a citocines proinflamàtores i antiinflamàtores. També són responsables dels canvis en l'homeòstasi del sistema immunitari i la seva interrupció funcional (Aggarwal et al., 2019).

A l'estudi de (Aggarwal et al., 2019) que va tenir lloc a Nova Delhi, es va observar que les citocines proinflamàtores (IL-6, TNF- α) van augmentar significativament en els teixits placentaris de dones preeclàmptiques, mentre que les antiinflamàtores (IL-4, IL-10) van disminuir en comparació amb els controls normals. Les citocines proinflamàtores (IL-6, TNF- α) són mediadors importants del sistema immunitari matern i la seva síntesi augmenta en la preeclàmpsia, afectant les cèl·lules endotelials i induint respostes inflamàtores. Per altra banda, les citocines antiinflamàtores (IL-4, IL-10) són importants en el funcionament de les cèl·lules T auxiliars i reguladores, i la seva disminució pot afectar vies immunològiques, conduint a la preeclàmpsia; en els teixits placentaris els nivells de IL-4 i IL-10 van disminuir, suggerint una incapacitat per regular les citocines proinflamàtores i resultant en respostes inflamàtores exagerades.

4.3. El paper de la placenta en la preeclàmpsia

El trastorn de la preeclàmpsia es desenvolupa només en presència d'una placenta, i especialment la d'inici precoç sol anar acompanyada de defectes en el desenvolupament i la funció d'aquesta (Tyrmi et al., 2023). En efecte, la preeclàmpsia es caracteritza per la presència d'una placenta insuficient, que està mal perfosa i hipòxica (Bommarito et al., 2021).

Així doncs, la placenta té un paper molt important en el desenvolupament de la preeclàmpsia. La invasió de cèl·lules del trofoblast en la paret uterina durant les primeres etapes de l'embaràs primerenc provoca la remodelació de les artèries espirals uterines. Si hi ha una invasió deteriorada o artèries no remodelades en aquest moment, es desenvolupa hipòxia o reperfusió, exacerbant la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS) i desencadenant estrès oxidatiu a la placenta. Aquest estrès oxidatiu estimula la síntesi de factors proinflamatoris, que al seu torn desencadenen la resposta inflamatòria i indueixen una disfunció endotelial vascular. (Wang et al., 2022).

La disfunció placentària s'associa amb un desequilibri en els factors proangiogènics i antiangiogènics derivats de la placenta. En dones amb preeclàmpsia i restricció del creixement fetal s'observen baixos nivells de factors de creixement placentari i d'una hormona fortament proangiogènica i nivells elevats de la seva contrapart antiangiogènica, la *sFLT-1*, així com un augment de la ràtio *sFLT-1/PIGF*. Totes aquestes alteracions reflecteixen la disfunció placentària.

4.4. Subtipus de preeclàmpsia

La preeclàmpsia té dos subtipus diferents descrits en funció del moment d'inici de la malaltia, la preeclàmpsia d'inici precoç i la d'inici tardà. (Lisonkova & Joseph, 2013) (Bommarito et al., 2021) (Lisonkova & Joseph, 2013) (Zhou et al., 2023).

El risc de les complicacions de la preeclàmpsia és major en la d'inici primerenc, la qual condueix a un part prematur a menys de trenta-set setmanes de gestació, aquesta s'associa amb un major risc d'abrupcions placentàries, accidents cerebrovasculars, dificultats respiratòries agudes i mort fetal o perinatal (Rolnik et al., 2017) (Simard et al., 2021). En canvi, en els casos de preeclàmpsia d'inici tardà, l'afectació placentària és inferior. És per això que la malaltia d'inici primerenc es considera més greu i està més associada a resultats adversos fetals i materns que la malaltia d'inici tardà, tot i que aquesta segona pot progressar cap a una malaltia greu (Bommarito et al., 2021) (Zhou et al., 2023). La d'inici precoç té un rendiment cardíac anormalment baix i una resistència vascular sistèmica alta en el primer trimestre. En canvi, la preeclàmpsia d'inici tardà s'associa amb un rendiment cardíac alt.

A l'estudi de (Lisonkova & Joseph, 2013) realitzat entre 2003 i 2008 a Washington es va suggerir que en la preeclàmpsia d'inici tardà, la qual té similituds amb la hipertensió crònica, el síndrome metabòlic associat a un índex de massa corporal elevat, té un paper més rellevant en la preeclàmpsia d'inici precoç que en la d'inici tardà. A més, també es

va veure que la preeclàmpsia d'inici precoç té efectes molt més adversos sobre el fetus i el nadó en comparació amb la d'inici tardà, tal com s'havia demostrat en els estudis esmentats anteriorment. Així doncs, el moment d'inici de la malaltia és un indicador important de la gravetat de la malaltia i l'etiologia d'aquesta.

4.5. Prevenció de la preeclàmpsia

S'ha investigat l'ús de l'aspirina en dosis baixes (50-150 mg diaris) per poder prevenir la preeclàmpsia. Es mostra una reducció significativa en la incidència de la preeclàmpsia prematura, a més en les dones de major risc s'observa que l'aspirina retarda l'edat gestacional en el moment del part quan es desenvolupa preeclàmpsia (Wright & Nicolaidis, 2019).

En un estudi realitzat a Boston entre el 1998 i el 2016 per (Minhas et al., 2022) es va suggerir la dieta mediterrània per reduir el risc de malalties cardiovasculars a llarg termini, a més d'una reducció dels riscos de part prematur i baix pes en néixer. En aquest estudi on es va utilitzar una cohort diversa racialment i ètnica, es va veure que les dones amb major adherència a una dieta mediterrània durant l'embaràs tenien més del 20% menys de probabilitats de desenvolupar preeclàmpsia. Aquests beneficis de la dieta mediterrània poden ser deguts a la millora de l'estrès oxidatiu o la funció endotelial, que millora la funció vascular placentària.

4.5.1. Aspirina

Pel que fa a l'aspirina en la prevenció de la preeclàmpsia, no existeix un protocol estandarditzat, ja que la dosi, el temps inicial i els mètodes de detecció de la població d'alt risc difereixen entre els diferents estudis que se n'han anat realitzant.

En un estudi dut a terme entre el Regne Unit, Espanya, Itàlia, Bèlgica, Grècia i Israel, del 2014 al 2016 per (Rolnik et al., 2017) es va associar l'administració d'aspirina a dosi baixa (150 mg/dia) de les onze a les catorze setmanes de gestació fins a les trenta-sis setmanes amb una menor incidència de preeclàmpsia prematura en dones amb embarassos únics i d'alt risc. La preeclàmpsia prematura va ser menys freqüent en les dones que van prendre aspirina respecte a les dones que no.

L'any 2016 es va dur a terme un estudi multicèntric, obert i aleatoritzat en 13 hospitals de la Xina per part de (Huai et al., 2021). De les participants, es van diferenciar les que presentaven hipertensió d'etapa 1 de les normotenses. En el grup d'hipertensió d'etapa

1, la incidència de preeclàmpsia va ser menor en el grup d'aspirina en comparació amb el grup de control. En aquest estudi es va suggerir que la dosi recomanada d'aspirina (81 mg/dia) pot ajudar a prevenir la preeclàmpsia, especialment quan s'inicia abans de les setze setmanes de gestació.

Aquestes diferències en la dosi d'aspirina poden ser degudes a la mida de la població. En el primer estudi es van analitzar dades d'un total de 1.620 dones, mentre que en el segon estudi, el total de dones incloses a l'anàlisi va ser de 397. La diferència de la mida mostral pot explicar les diferències observades quant als efectes de l'aspirina.

Malgrat aquestes diferències, l'aspirina es pot utilitzar com a eina per a la prevenció de la preeclàmpsia i com a millora de la gestió clínica.

4.6. Detecció de la preeclàmpsia

La detecció tradicional de la preeclàmpsia es basa en identificar factors de risc a partir de característiques demogràfiques maternes i de la història mèdica.

En el Regne Unit, l'Institut Nacional de Salut i Excel·lència Clínica (NICE) recomana la identificació del grup d'alt risc sobre la base de 10 factors, incloses les característiques maternes i les característiques dels antecedents mèdics i obstètrics. Considera dones amb alt risc de preeclàmpsia si tenen un factor de risc alt o dos de moderats. Tot i això, la capacitat de predicció és baixa, del 40% en la preeclàmpsia d'inici precoç i del 33% en la preeclàmpsia d'inici tardà. En els Estats Units, les recomanacions del Col·legi Americà d'Obstetres i Ginecòlegs (ACOG) basades en la història clínica també tenen una taxa de detecció limitada. Una alternativa per a la detecció és l'ús del teorema de Bayes per combinar factors maternes amb mesures biofísiques i bioquímiques, l'aplicació d'aquest ha estat desenvolupat per la Fundació de Medicina Fetal (FMF) i permet estimar els riscos individuals específics de preeclàmpsia, mostrant una alta taxa de detecció de preeclàmpsia (Rolnik et al., 2017) (Edvinsson et al., 2024).

En un estudi realitzat el 2015 per (Akolekar et al., 2013) al Regne Unit, Espanya, Bèlgica, Grècia i Itàlia es va examinar el rendiment de la detecció basada en factors de risc utilitzant el mètode proposat per la FMF. En aquest estudi es va concloure que l'algoritme FMF per a la detecció de preeclàmpsia en el primer trimestre era més acurada que les directrius de NICE i ACOG, amb taxes de detecció més altes i una taxa de falsos positius més baixa.

La prevalença de la preeclàmpsia podria reduir-se a la meitat mitjançant una estratègia de detecció precoç dels grups d'alt risc i l'ús profilàctic d'aspirina. Un estudi realitzat al Regne Unit entre el 2006 i el 2010 (Akolekar et al., 2013) va introduir una nova estratègia per al cribratge precoç de la preeclàmpsia, utilitzant el model de la FMF i l'aplicació del teorema de Bayes, basat en un model de temps de supervivència, on la gestació al moment del part es tracta com una variable contínua en lloc de categòrica. La taxa de detecció de la preeclàmpsia en aquest estudi va millorar més del 95% en el cribratge.

Un altre model utilitzat per a la detecció és el de riscos competitiu, el qual permet la combinació de factors materns amb biomarcadors per estimar els riscos específics de cada pacient amb preeclàmpsia. Els efectes de les variables dels factors materns i dels biomarcadors són modificar la distribució de l'edat gestacional al part amb preeclàmpsia, per tal que en els embarassos de baix risc de preeclàmpsia, la distribució de l'edat gestacional es desplaci cap a la dreta, amb la implicació que en la majoria d'embarassos el part tindrà lloc abans del desenvolupament de la preeclàmpsia. En canvi, en els embarassos d'alt risc, la distribució es desplaça cap a l'esquerra, anticipant el desenvolupament de la preeclàmpsia. (Akolekar et al., 2013) (Wright et al., 2019).

La combinació de característiques materns, antecedents mèdics, ultrasons i biomarcadors de sèrum matern del primer trimestre (P1GF i PAPPA) pot predir el 90% dels embarassos d'alt risc de desenvolupament de preeclàmpsia d'inici precoç. La combinació de marcadors clínics i bioquímics ha sigut recomanat per la Federació Internacional d'Obstetrícia i Ginecòlegs (Li et al., 2022).

Un model de predicció clínica òptim ha de tenir característiques del pacient, paràmetres fisiològics i biomarcadors de plasma de rutina. En un estudi realitzat a Suècia del 2015 al 2018 (Edvinsson et al., 2024), els models basats en màquines d'aprenentatge van demostrar millors resultats que la regressió logística convencional. El millor model va combinar les variables, avaluables en sèrum, d'aspartat aminotransferasa (ASAT), àcid úric i índex de massa corporal. L'aspartat aminotransferasa va ser rellevant per reflectir la hipòxia hepàtica associada a la preeclàmpsia.

4.6.1. Factors de risc

Els factors de risc de la preeclàmpsia es poden dividir en alts i moderats. Els factors de risc alts són un historial de malaltia hipertensa en un embaràs anterior, una malaltia renal crònica, una malaltia autoimmunitària, diabetis mellitus o hipertensió crònica. Pel que fa als factors de risc moderats, aquests són el primer embaràs ≥ 40 anys, interval entre

embaràs de > 10 anys, índex de massa corporal (IMC) en la primera visita de $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ o antecedents familiars de preeclàmpsia (Akolekar et al., 2013).

En un estudi realitzat a Washington entre el 2003 i el 2008 per (Lisonkova & Joseph, 2013), es van associar factors com l'edat materna extrema (menys de 20 anys o més de 35 anys), l'origen racial, l'estat civil, els antecedents mèdics previs i el sexe masculí del nadó amb un major risc de preeclàmpsia. A més, es va observar que les dones amb hipertensió crònica tenen el risc més elevat de desenvolupar preeclàmpsia i que els nadons nascuts de mares amb preeclàmpsia tenen més probabilitats de presentar retards en el creixement fetal.

Les dones amb trastorns cardiometabòlics preexistents com hipertensió crònica, obesitat i diabetis tenen major risc de patir preeclàmpsia (Minhas et al., 2022). La categoria d'hipertensió d'etapa 1 es defineix com a pressió arterial sistòlica de 130 a 139 mmHg o pressió arterial diastòlica de 80 a 89 mmHg. Les dones amb hipertensió d'etapa 1 tenen un major risc de patir complicacions durant l'embaràs (Huai et al., 2021).

Un altre factor de risc és l'exposició prenatal a les substàncies perfluoroalquilades (PFAS). Aquestes substàncies són químics sintètics àmpliament utilitzats que es degraden lentament, els quals es caracteritzen per una cadena de perfluoroalquil i un grup funcional (Sunderland et al., 2019) (Zhang et al., 2013). El 2006 es va iniciar un estudi a Boston que relacionava l'exposició a les substàncies perfluoroalquilades amb la preeclàmpsia (Bommarito et al., 2021). Aquestes correlacions van ser elevades, però en alguns casos no significatives. En el cas de la preeclàmpsia d'inici precoç, aquesta relació va ser dèbil; en canvi, es va observar que les concentracions de les substàncies perfluoroalquilades s'associaven a una major probabilitat de preeclàmpsia d'inici tardà.

Les diferències ètniques reflecteixen molts factors com l'estil de vida, l'estatus socioeconòmic, les normes culturals i la cerca i prestació d'atenció mèdica; és per això que s'ha associat l'ètnia amb la gravetat de la preeclàmpsia. En un estudi realitzat del 2007 al 2012 es van comparar dones embarassades de Suècia amb la Xina (Yang et al., 2021). Les dades de la Xina van mostrar taxes més altes de mortalitat, naixement prematur i baix pes en néixer en comparació amb les de Suècia. L'ètnia es va suggerir com a factor de risc a la Xina, amb la majoria de població de l'ètnia Han, mentre que a Suècia hi havia més diversitat ètnica. També es va identificar la gestació múltiple com un factor de risc molt important en ambdós països. Tot i això, aquest estudi tenia limitacions, per la falta d'informació detallada sobre el maneig específic de la

preeclàmpsia i una manca de dades específiques de diagnòstic. És rellevant, però, ja que destaca la importància de considerar els factors socioeconòmics, ètnics i d'atenció mèdica en l'avaluació de la preeclàmpsia.

4.6.2. Biomarcadors

En la preeclàmpsia, els nivells sèrics materns circulants de tirosina quinasa 1 soluble similar a la fms (*sFLT-1*) augmenten, i els nivells del factor de creixement placentari (PIGF) disminueixen. Un antagonista del PIGF i el factor de creixement endotelial vascular, *sFLT-1* causa vasoconstricció i dany endotelial, la qual cosa pot conduir a la restricció del creixement fetal i la preeclàmpsia. Una alta proporció de la relació *sFLT-1*/PIGF s'associa amb un major risc de preeclàmpsia i pot ser un major predictor de risc que qualsevol biomarcador per si sol (Harald et al., 2016). *sFLT-1* actua per a neutralitzar les proteïnes proangiogèniques, el factor de creixement endotelial vascular i el factor de creixement placentari (*sVEGFR-1*) (He et al., 2013).

La mesura del factor de creixement placentari sèric (PIGF) i la relació de tirosina quinasa-1 similar a la fms soluble (*sFLT-1*) s'han proposat com a biomarcadors útils per predir la preeclàmpsia imminent dins de les tres primeres setmanes. En un estudi realitzat a Anglaterra el 2023 (Papastefanou et al., 2024) es van comparar aquests biomarcadors amb el model de riscos competitiu, el qual combina factors de risc materns amb mesures com el pes fetal estimat i l'índex de pulsatilitat de l'artèria uterina. Es va observar una millor capacitat predictiva del model de riscos competitiu respecte als biomarcadors angiogènics individuals.

L'Endocan-1 és un proteoglicà soluble expressat específicament en les cèl·lules endotelials i la seva secreció s'indueix en presència de $TNF-\alpha$ i $IL-1\beta$. En un estudi realitzat al Brasil entre el 2010 i el 2013 es va veure que els nivells d'Endocan-1 en el plasma matern de preeclàmpsia eren elevats en comparació amb els de dones sanes (control), suggerint Endocan-1 com un marcador significatiu de la severitat de la preeclàmpsia. L'Endocan-1 està regulat per citocines i té un paper important en trastorns dependents d'endoteli, associats amb el factor de creixement endotelial vascular (VEGF) (Lan & Liu, 2020).

Els desencadenants del part amb preeclàmpsia es basen en anomalies detectades amb l'ecografia Doppler color en l'artèria umbilical o el conducte venós i aberracions en la variabilitat a curt termini de la freqüència cardíaca fetal. Per aquest motiu és important

avaluar l'associació entre els nivells del factor de creixement placentari matern, la relació sFLT-1/PIGF i els índexs de flux sanguini fetoplacentaris mesurats amb ecografia Doppler.

Entre 2022 i 2023 es va dur a terme a Austràlia un estudi que va demostrar que baixos nivells de PIGF sèric matern i una relació sFLT-1/PIGF elevada, juntament amb altres indicadors vasculars, prediuen el part prematur en dones amb embarassos complicats per creixement fetal reduït. La combinació de biomarcadors placentaris i paràmetres vasculars pot ajudar a identificar dones amb risc de part prematur, reduint la morbiditat materna i el risc de mort fetal. (Wind et al., 2022)

L'USCOM és un nou mètode Doppler d'ones contínues 2D no invasiu per a la mesura del rendiment cardíac de la pacient, aquest s'utilitza per guiar la teràpia hemodinàmica adaptada en embarassos d'alt risc i hipertensos segons el fenotip d'hipertensió. Es va realitzar un estudi a Austràlia acabat l'any 2023 on no es va obtenir un resultat significatiu en la utilitat de USCOM per predir el desenvolupament de la preeclàmpsia. Tot i això, gràcies a aquest estudi es van identificar estratègies de detecció més efectives com el Doppler uterí del primer trimestre i la bioquímica de sèrum materna, incloent-hi biomarcadors com la proteïna plasmàtica A associada a l'embaràs. (Liu et al., 2023)

4.6.3. Factors genètics implicats

Els RNA lliures de cèl·lules circulants (fRNA) proporcionen l'oportunitat d'estudiar de forma no invasiva el desenvolupament de complicacions relacionades amb l'embaràs. Els fRNA inclouen diversos biotipus d'ARN, mRNA, miRNA i lncRNA. La seqüenciació intervinguda per lligadura de poliadenilació (PALM-Seq) pot detectar amb precisió l'abundància de mRNA, lncRNA i miRNA simultàniament en el plasma sanguini. A la Xina es va realitzar un estudi del 2019 al 2022 (Zhou et al., 2023) on es van identificar 7656 molècules de fRNA en el plasma de participants amb preeclàmpsia. Paral·lelament, es van trobar 77 gens expressats diferencialment en la preeclàmpsia prematura i 94 en la preeclàmpsia d'inici precoç. Els tipus més abundants van ser mRNA, miRNA i lncRNA, podent tenir paper crítics en la patologia de la preeclàmpsia. Els gens expressats diferencialment en aquest estudi s'associen amb la fisiologia de la preeclàmpsia. Es va identificar que els gens *ALB*, *FGA*, *LEP*, *IGFBP5* i *SERPINA1* eren rellevants per la patogènesi de la preeclàmpsia.

Pel que fa als RNA no codificants de cadena llarga (lncRNA), que són transcrits amb més de 200 nucleòtids de longitud, tenen un paper rellevant en el control de la impressió,

la diferenciació cel·lular, les respostes immunitàries, les malalties humanes i altres processos biològics. En la preeclàmpsia, els lncRNA s'expressen temporalment i específicament en el lloc, regulant les seves funcions durant el desenvolupament de la malaltia (He et al., 2013). En un estudi realitzat el 2013 a la Xina (He et al., 2013), es van trobar 738 lncRNA expressats de manera diferencial entre les mostres de placenta amb preeclàmpsia i les de sense preeclàmpsia. Els mRNA expressats diferencialment estaven relacionats amb l'embaràs i el metabolisme dels lípids, sostenint la idea de la preeclàmpsia com una malaltia metabòlica i immune. Es van seleccionar tres lncRNA (LOC391533, LOC284100, CEACAMP8) els quals poden interactuar amb gens associats a la preeclàmpsia, principalment amb el *FLT-1* i el pseudogèn 1 associat i, per tant, poden ser utilitzats com a biomarcadors de diagnòstic. El lncRNA LOC391533 és una transcripció intragènica del pseudogèn 1 de la tirosina quinasa similar a la fms, similar al gen *FLT-1*. Aquest lncRNA pot alterar l'expressió del *FLT-1*, afectant les seves funcions. El gen *FLT-1* codifica per un membre de la família de VEGFR i té un paper molt important en l'angiogènesi i la vasculogènesi. Les isoformes solubles (*sFLT-1*) estan associades amb l'aparició de la preeclàmpsia.

Per entendre els mecanismes moleculars de la preeclàmpsia, s'han establert i analitzat xarxes d'interacció. Aquesta anàlisi implica construir una xarxa biològica a partir d'uns gens seleccionats per tal d'identificar gens crítics associats a la preeclàmpsia, com és el cas de la xarxa d'interacció proteïna-proteïna (PPI). Tot i això, hi ha bastantes limitacions. Es proposa un mètode anomenat cPE, que utilitza tant dades transcriptòmiques com dades proteòmiques, la xarxa. Aquest mètode construeix una xarxa específica de preeclàmpsia a partir de dades d'expressió gènica, la dirigeix amb la xarxa de proteïna-proteïna i filtra les interaccions inexistents en la preeclàmpsia per dur a terme la prioritització de gens crítics mitjançant l'anàlisi d'expressió diferencial. En l'estudi (Li et al., 2022), el mètode cPE va predir nous gens associats a la preeclàmpsia com *OLFML3*, *PIK3CB*, *OPRK1* i *PRG2*, els quals tenen implicacions en el desenvolupament embrionari i complicacions de l'embaràs. A més, els gens específics identificats com *pRG2*, *EFNA1* i *KLF6* són d'interès considerable, ja que proporcionen idees potencials sobre la preeclàmpsia.

En l'estudi (Wang et al., 2022), es van identificar 69 gens relacionats amb la resposta inflamatòria expressats diferencialment en pacients amb preeclàmpsia. D'aquests se'n van seleccionar cinc d'importants (*OPRK1*, *BTG2*, *CXCL8*, *TPBG* i *INHBA*) que mostraven diferències significatives d'expressió entre mostres de preeclàmpsia i no preeclàmpsia. També es van investigar els mecanismes reguladors específics, revelant

factors de transcripció com REL, RELA, RELB, ZNF274 i SMARCC1, els quals estan involucrats en l'expressió de gens com *OPRK1*, *BTG2*, *CXCL8*, *TPBG* i *INHBA*, i en possibles vies reguladores implicades en la progressió de la preeclàmpsia, com les vies NF- κ B, JAK/STAT i MAPK. En aquest estudi també es van analitzar 22 tipus de cèl·lules immunitàries infiltrades en mostres de preeclàmpsia i no preeclàmpsia, mostrant diferències significatives en les cèl·lules T reguladores, els mastòcits en repòs, els monòcits i els neutròfils. Les diferències en els mastòcits van ser significatives entre els dos grups, suggerint una relació amb el desenvolupament de la preeclàmpsia. Això mostra el desequilibri immunitari com a factor influent en el desenvolupament de la malaltia.

L'estudi d'associació de tot el genoma de la preeclàmpsia per Steinhorsdottir et al. va identificar cinc gens de risc que es van relacionar amb la hipertensió. En aquest estudi es van identificar nous gens associats amb la preeclàmpsia, incloent-hi variants genètiques significatives en regions com HLA i FLT1. Alguns d'aquests gens van ser *MTHFR*, *CLCN6* i *NPPA*. Aquest estudi va revelar el descobriment significatiu de nous gens de risc específics de la preeclàmpsia i altres trastorns hipertensos maternals. Aquest gens influeixen en la disfunció endotelial, el desenvolupament placentari i la resposta immunitària. A més, s'identifiquen gens importants per a la funció endotelial i la permeabilitat vascular, com *FLT-1*, *NPPA*, *ACTN4*, que juguen un paper clau en la fisiopatologia de la preeclàmpsia i en el desenvolupament de complicacions renals. També es van descobrir molts gens relacionats amb les malalties cardiovasculars que es van associar amb la preeclàmpsia, recolzant la idea de què el risc genètic a patir preeclàmpsia pot influir en la salut cardiovascular futura (Tyrmi et al., 2023).

4.7. Tractament

Actualment, l'únic tractament definitiu per a la preeclàmpsia és el part de la placenta (i del nou-nat), provocant la interrupció de l'embaràs, encara que el risc posterior de la mare de malalties cardiovasculars i metabòliques continua augmentant (Li et al., 2022) (Wang et al., 2022).

Cal tenir en compte que la detecció precoç de canvis patològics o la identificació d'embarassos d'alt risc poden permetre una millor intervenció (Li et al., 2022). Addicionalment, com s'ha explicat a l'apartat 4.5.1. la dosi baixa d'aspirina administrada en dones d'alt risc abans de les setze setmanes de gestació redueix el risc de desenvolupar preeclàmpsia.

Un altre possible tractament és la curcumina, que s'ha demostrat que proporciona protecció contra trastorns placentaris com la preeclàmpsia. En l'estudi de (Wang et al., 2022) es van seleccionar els cinc gens clau (*OPRK1*, *BTG2*, *CXCL8*, *TPBG* i *INHBA*) relacionats amb la preeclàmpsia i *RELA* com a factor de transcripció per l'acoblament molecular amb curcumina. L'afinitat de l'acoblament va indicar una bona activitat de la curcumina en el tractament de la preeclàmpsia. Així doncs, aquesta mostra un potencial terapèutic per a la preeclàmpsia, promovent el creixement i la migració cel·lular i tenint efectes antiinflamatoris i antioxidants, basant-se en la seva afinitat d'acoblament amb els gens i el factor de transcripció seleccionats.

L'eclàmpsia és una manifestació greu de la preeclàmpsia. El tractament amb sulfat de magnesi redueix l'aparició de convulsions d'eclàmpsia del 2% al 0,6%. A més, el part planificat al cap de trenta-set setmanes de gestació redueix la mortalitat i la morbiditat maternes (Edvinsson et al., 2024).

4.8. Perspectives futures de recerca

En els últims trenta anys s'ha avançat molt en el coneixement sobre la fisiopatologia de la preeclàmpsia, que ara és estudiada com un síndrome que inclou molts factors i mecanismes, i no només com una hipertensió provinguda de l'embaràs.

Conèixer el paper dels biomarcadors de la preeclàmpsia és clau per la detecció i el tractament d'aquesta. Molts d'aquests s'han estat investigant tal com s'explica en l'apartat 4.6.2. L'Endocan-1 és un biomarcador important encara que no molt ben definit. En la investigació de Joost et al., l'Endocan-1 va ser identificat com a marcador de pronòstic de la preeclàmpsia primerenca i greu, augmentant les seves concentracions a partir de la setmana vint-i-quatre de gestació. Adekola et al. va trobar concentracions mitjanes d'Endocan-1 en el plasma matern més altes en la preeclàmpsia. Malgrat això, Yuksel et al. no van trobar diferències en nivells d'Endocan-1 entre la preeclàmpsia i embarassos sense preeclàmpsia. És per això que es necessiten més investigacions. Tot i això, aquests resultats demostren un augment d'aquest biomarcador en el tercer trimestre en dones amb preeclàmpsia, donant peu a més investigacions futures.

Els mecanismes moleculars que condueixen al desenvolupament de la preeclàmpsia encara no es comprenen bé. La identificació dels gens crítics associats a la preeclàmpsia ajuda a conèixer els mecanismes reguladors i a millorar el diagnòstic i el tractament. S'han desenvolupat mètodes computacionals, però es necessiten enfocaments més efectius. En l'estudi de (Li et al., 2022), es va proposar un nou mètode

basat en la teoria de control, aquesta proporciona eines per analitzar sistemes dinàmics complexos com les xarxes de regulació gènica. Aquest mètode permet descobrir gens crítics associats a la preeclàmpsia utilitzant dades d'expressió gènica, a partir del mètode cPE. També permet identificar els gens potencials i ajuda a comprendre més els mecanismes moleculars de la preeclàmpsia, descobrint biomarcadors i contribuint a millorar el diagnòstic i el tractament de la preeclàmpsia. El principal problema és que els mecanismes moleculars precisos que condueixen a la preeclàmpsia són poc coneguts, i això dificulta el desenvolupament de nous tractaments, biomarcadors i el diagnòstic precoç.

Pel que fa als lncRNA estudiats, es creu que poden tenir un paper important en el desenvolupament i la progressió de la preeclàmpsia. Els LOC391533, LOC284100 i CEACAMP8 es consideren crítics per poder-los utilitzar com a biomarcadors. Es necessiten estudis addicionals per determinar com aquests lncRNA estan involucrats en la regulació transcripcional i post-transcripcional de gens relacionats amb la preeclàmpsia (He et al., 2013).

5. CONCLUSIONS

Based on a narrative review of the literature, preeclampsia is a multifactorial condition that varies widely in severity and is the result of complex interactions between maternal and fetal genotypes, as well as environmental factors. The main cause is the structural damage of the placenta and ischemia, and the release of anti-angiogenic pro-inflammatory cytokines to the maternal circulation, resulting in an endothelial dysfunction that leads to clinical manifestations.

The proposed objectives have been achieved: The most relevant clinical manifestations of preeclampsia include damage to the liver, kidneys, and coagulation system, placental abruption, cerebrovascular accidents, and respiratory difficulties. Associated risks comprise poor growth and prematurity, the development of eclampsia, and fetal or perinatal death. The etiology of preeclampsia is based on poor placental perfusion due to abnormal remodeling of the maternal spiral arteries. The placenta plays a crucial role, as placental hypoxia releases cytokines that alter the vascular response and affect immune homeostasis. It has been demonstrated that the use of a low dose of aspirin reduces the risk of developing preeclampsia, while childbirth is the only currently effective treatment. Additionally, curcumin and magnesium sulfate have been proposed as promising therapeutic alternatives, although further research is needed to confirm the experimental results.

Importantly, future research studies are required, as mentioned above, to make further progress in disease detection and therapeutic strategies, in addition to the identification of useful biomarkers and genetic factors involved.

6. AGRAÏMENTS

M'agradaria donar les gràcies al meu tutor Dr. Marc Yeste, per donar-me l'oportunitat d'escriure aquest treball, per ajudar-me i donar-me el suport necessari en l'execució, així com per la paciència i dedicació.

També voldria agrair a totes les persones que han llegit aquest treball un cop finalitzat i m'han ajudat en els petits detalls de revisió.

7. BIBLIOGRAFIA

- Aggarwal, R., Jain, A. K., Mittal, P., Kohli, M., Jawanjal, P., & Rath, G. (2019). Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 33(4), e22834. <https://doi.org/10.1002/jcla.22834>
- Akolekar, R., Syngelaki, A., Poon, L., Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2013). Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagnosis and Therapy*, 33(1), 8-15. <https://doi.org/10.1159/000341264>
- Bommarito, P. A., Ferguson, K. K., Meeker, J. D., McElrath, T. F., & Cantonwine, D. E. (2021). Maternal Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) during Early Pregnancy in Relation to Preeclampsia Subtypes and Biomarkers of Preeclampsia Risk. *Environmental Health Perspectives (Online)*, 129(10). <https://doi.org/10.1289/EHP9091>
- Chaemsaihong, P., Sahota, D. S., & Poon, L. C. (2022). First trimester preeclampsia screening and prediction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226(2, Supplement), S1071-S1097.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>
- Edvinsson, C., Björnsson, O., Erlandsson, L., & Hansson, S. R. (2024). Predicting intensive care need in women with preeclampsia using machine learning – a pilot study. *Hypertension in Pregnancy*, 43(1), 2312165. <https://doi.org/10.1080/10641955.2024.2312165>
- Escobar, E., Gómez-Valenzuela, F., Peñafiel, C., Hormazábal-Hevia, A., Herrera-Fuentes, C., & Mori-Aliaga, D. (2023). Immunohistochemical expression of COX-2, Ki-67, Bcl-2, Bax, VEGF and CD105 according to histological grading in oral squamous cell carcinoma. *Revista Espanola De Patologia*. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2023.02.005>
- Gathiram, P., & Moodley, J. (2016). Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 71-78. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-009>
- Harald, Z., Elisa, L., Frederic, C., Manu, V., Cathrine, S. A., Sennström, M., Matts, O., Brennecke, S. P., Holger, S., Deirdre, A., Dilba, P., Schoedl, M., Hund, M., & Stefan, V. (2016). Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 374(1), 13-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414838>
- He, X., He, Y., Xi, B., Zheng, J., Zeng, X., Cai, Q., OuYang, Y., Wang, C., Zhou, X., Huang, H., Deng, W., Xin, S., Huang, Q., & Liu, H. (2013). LncRNAs Expression in Preeclampsia Placenta Reveals the Potential Role of LncRNAs Contributing to Preeclampsia Pathogenesis. *PLoS One*, 8(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081437>
- High risk and low prevalence diseases: Eclampsia. (2022). *The American Journal of Emergency Medicine*, 58, 223-228. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.06.004>
- Huai, J., Lin, L., Juan, J., Chen, J., Li, B., Zhu, Y., Yu, M., & Yang, H. (2021). Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(5), 1060-1067. <https://doi.org/10.1111/jch.14149>
- Hypoxia-Inducible Factor 1 and Preeclampsia: A New Perspective | Current Hypertension Reports*. (s. f.). Recuperado 25 de junio de 2024, de <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-022-01225-1>
- La violencia obstétrica: Una práctica invisibilizada en la atención médica en España. (2021). *Gaceta Sanitaria*, 35(3), 211-212. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.06.019>
- Lan, X., & Liu, Z. (2020). Circulating endocan and preeclampsia: A meta-analysis. *Bioscience Reports*, 40(1), BSR20193219. <https://doi.org/10.1042/BSR20193219>
- Li, X., Liu, L., Whitehead, C., Li, J., Thierry, B., Le, T. D., & Winter, M. (2022). Identifying preeclampsia-associated genes using a control theory method. *Briefings in Functional Genomics*, 21(4), 296-309. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elac006>
- Lisonkova, S., & Joseph, K. S. (2013). Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(6), 544.e1-544.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.019>
- Liu, M., Niu, Y., Ma, K., Leung, P. C. K., Chen, Z.-J., Wei, D., & Li, Y. (2023). Identification of novel first-trimester serum biomarkers for early prediction of preeclampsia. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 634. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04472-1>
- Minhas, A. S., Hong, X., Wang, G., Rhee, D. K., Liu, T., Zhang, M., Michos, E. D., Wang, X., & Mueller, N. T. (2022). Mediterranean-Style Diet and Risk of Preeclampsia by Race in the Boston Birth Cohort. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 11(9), e022589. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022589>
- Papastefanou, I., Menenez, M., Szczepkowska, A., Gungil, B., Syngelaki, A., & Nicolaides, K. H. (2024). Comparison of competing-risks model with angiogenic factors in midgestation screening for preterm growth-related neonatal morbidity. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 63(5), 613-618. <https://doi.org/10.1002/uog.27559>

- Prevention of preeclampsia with aspirin—American Journal of Obstetrics & Gynecology.* (s. f.). Recuperado 25 de junio de 2024, de [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(20\)30873-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(20)30873-5/fulltext)
- Roberts, J. M. (2024). Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies). *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 94, 102480. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2024.102480>
- Roberts, J. M., Rich-Edwards, J. W., McElrath, T. F., Garmire, L., & Myatt, L. (2021). SUBTYPES OF PREECLAMPSIA: RECOGNITION AND DETERMINING CLINICAL USEFULNESS. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 77(5), 1430-1441. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781>
- Rodríguez G, M., Egaña U, G., Márquez A, R., Bachmann M, M., & Soto A, A. (2012). Preeclampsia: Mediadores moleculares del daño placentario. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 77(1), 72-78. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262012000100014>
- Rolnik, D. L., Wright, D., Poon, L. C., Neil, O., Argyro, S., Catalina, de P. M., Ranjit, A., Simona, C., Deepa, J., Singh, M., Molina, F. S., Persico, N., Jani, J. C., Plasencia, W., Papaioannou, G., Kinneret, T.-G., Hamutal, M., Sveinbjorn, G., Maclagan, K., & Nicolaides, K. H. (2017). Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 377(7), 613-622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
- Simard, J. F., Rossides, M., Wikstrom, A.-K., Falasinnu, T., Palmsten, K., & Arkema, E. V. (2021). Evidence of under-reporting of early-onset preeclampsia using register data. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 35(5), 596-600. <https://doi.org/10.1111/ppe.12759>
- The Global Impact of Pre-eclampsia and Eclampsia. (2009). *Seminars in Perinatology*, 33(3), 130-137. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
- Tratamiento de la Preeclampsia | PortalCLÍNICA.* (s. f.). Clínic Barcelona. Recuperado 25 de junio de 2024, de <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/preeclampsia/tratamiento>
- Tyrmi, J. S., Kaartokallio, T., Lokki, A. I., Jääskeläinen, T., Kortelainen, E., Ruotsalainen, S., Karjalainen, J., Ripatti, S., Kivioja, A., Laisk, T., Kettunen, J., Pouta, A., Kivinen, K., Kajantie, E., Heinonen, S., Kere, J., & Laivuori, H. (2023). Genetic Risk Factors Associated With Preeclampsia and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *JAMA Cardiology*, 8(7), 674-683. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.1312>
- Uzan, J., Carbonnel, M., Piconne, O., Asmar, R., & Ayoubi, J.-M. (2011). Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vascular Health and Risk Management*, 7, 467-474. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S20181>
- Wang, Y., Li, B., & Zhao, Y. (2022). Inflammation in Preeclampsia: Genetic Biomarkers, Mechanisms, and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Immunology*, 13, 883404. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.883404>
- Wind, M., van den Akker-van Marle, M. E. P. B., Cobbaert, C. M., Rabelink, T. J., van Lith, J. M. M., Teng, Y. K. O., & Sueters, M. (2022). Clinical value and cost analysis of the sFlt-1/PIGF ratio in addition to the spot urine protein/creatinine ratio in women with suspected pre-eclampsia: PREPARE cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1), 910. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-05254-1>
- Wright, D., & Nicolaides, K. H. (2019). Aspirin delays the development of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 220(6), 580.e1-580.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.034>
- Wright, D., Tan, M. Y., O'Gorman, N., Poon, L. C., Syngelaki, A., Wright, A., & Nicolaides, K. H. (2019). Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 220(2), 199.e1-199.e13. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1087>
- Yang, Y., Le Ray, I., Zhu, J., Zhang, J., Hua, J., & Reilly, M. (2021). Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy Outcomes in Sweden and China. *JAMA Network Open*, 4(5), e218401. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
- Zhou, S., Li, J., Yang, W., Xue, P., Yin, Y., Wang, Y., Tian, P., Peng, H., Jiang, H., Xu, W., Huang, S., Zhang, R., Wei, F., Sun, H.-X., Zhang, J., & Zhao, L. (2023). Noninvasive preeclampsia prediction using plasma cell-free RNA signatures. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 229(5), 553.e1-553.e16. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.05.015>