Zubía 37-38 205-218 Logroño 2020-2021

UTILIDAD DEL RATIO SFLT-1/PIGF EN EL CRIBADO DE PREECLAMPSIA PRECOZ EN LA POBLACIÓN GESTANTE DE LA RIOJA*

MARIANO LAGUNA OLMOS[1*]
CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA[2]
ANA CRISTINA RUIZ PEÑA[2]
CARLOTA CESTAFE CARO[3]
EDURNE ÁLVAREZ SUBERVIOLA[3]
CRISTINA TEJADA LAMAS[2]
OLIVIA LAFALLA BERNAD[3]

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la utilidad del ratio sFlt-1/PIGF en semana 26 para descartar preeclampsia en pacientes con IP AUt medio patológico en segundo trimestre en nuestra población.

Material y métodos. Estudio monocéntrico de cohortes llevado a cabo entre septiembre de 2018 y septiembre de 2019. La población de referencia de nuestro estudio fueron todas las gestantes de la Comunidad Autónoma de La Rioja cuya atención se encuentra centralizada en el Hospital San Pedro de Logroño, siendo la población diana todas las gestantes con gestación única que se encontraban asintomáticas en el momento del cribado (ecografía morfológica en semana 21 de gestación) y en las que resultó patológico el IP AUt medio (> del percentil 95 para las gestantes de bajo riesgo "a priori" de forma repetida en semana 21 y 26, > percentil 75 para las gestantes de alto riesgo "a priori" en semana 21).

Resultados. De nuestra población de referencia (1896 gestantes) un total de 27 cumplieron los criterios de inclusión. De estas, 22 presentaron un valor del Ratio sFlt-1/PIGF menor de 38, mostrando una especificidad y un valor predictivo negativo del 88% y 100% respectivamente para descartar preeclampsia, continuando un control gestacional de bajo riesgo. Dos gestantes presentaron un ratio mayor de 85, ambas presentaron eventos adversos relacionados con el cuadro de insuficiencia placentaria que sufrían, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y síndrome de

* Registrado el 27 de abril de 2020. Aprobado el 20 de enero de 2021.

1. Residente Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja (España).
* E-mail: laguna_pole@hotmail.com

2. Residente Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja (España).

3. Facultativo Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja (España).

HELLP tras óbito fetal. Se compararon los factores de riesgo de preeclampsia considerados en el cribado epidemiológico de primer trimestre y las características epidemiológicas de las pacientes con este cuadro de las que no desarrollaron la enfermedad sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión. La puesta en marcha de un cribado basado en factores epidemiológicos en primer trimestre acompañado de la determinación Doppler del IP AUt medio y el ratio sFlt-1/PIGF en nuestra población parece ser útil para descartar preeclampsia precoz, ya que presenta una alta especificidad y valor predictivo negativo, similar al que se describe en la bibliografía.

Palabras clave: Preeclampsia, Tirosina-cinasa soluble de tipo FMS/Factor de crecimiento placentario, Doppler de las arterias uterinas.

Aim. To evaluate the usefulness of the sFlt-1/PIGF ratio at 36 week of pregnancy to dismiss early *preeclampsia.*

Material and methods. Monocentric cohort study carried out between September 2018 and September 2019. The reference population of our study were all pregnant women in the Autonomous Community of La Rioja whose healthcare is centralized in San Pedro's Hospital. The target population were all pregnant women with a single gestation who were asymptomatic at the time of screening (morphologic ultrasound at 21st week) and in whom the mean of IP AUt was pathological (> 95th percentile for low-risk pregnant women repeatedly at 21st and 26th week or > 75th percentile for high-risk pregnant women at 21st week).

Results. 27 women met the inclusion criteria of our reference population (1896 pregnant women). From these 27 women, 22 of them presented a value of the ratio sFlt-1 / PIGF less than 38, showing a specificity and a negative predictive value of 88% and 100% respectively to dismiss preeclampsia, continuing a low-risk gestational control. Two pregnant women presented a ratio greater than 85 and both presented adverse events related to the placental insufficiency they suffered, premature detachment of the normal placenta and HELLP syndrome after fetal death. The risk factors for preeclampsia in the first trimester screening and the epidemiological characteristics of the patients with this condition were compared with those who did not develop the disease without finding statistically significant differences.

Conclusion. The implementation of a screening based on epidemiological factors in the first trimester together with the Doppler determination mean of IP AUt and the sFlt-1 / PIGF ratio in our population seems to be useful to dismiss early preeclampsia, since it has a high specificity and a negative predictive value, similar to those reported in the literature.

Keywords: Pre-eclampsia, Soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio, Uterine artery Doppler.

1. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome específico de la gestación que afecta al 2-5% de los embarazos y está involucrada en el 15% de las muertes maternas (Zhang J et al, 2003). En mujeres con factores de riesgo muy alto, como hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad, nefropatía o antecedente de PE en un embarazo previo, la probabilidad de tener una PE se eleva al 10-30% (Catov JM et al, 2007).

El 80-90% de los casos son de presentación tardía (más allá de la semana 34 de gestación) y cursan habitualmente como formas leves. El 10-20% restante aparecen de forma temprana (antes de la semana 34) y se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas, como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, convulsiones (eclampsia) e ictus, así como con complicaciones fetales: retraso del crecimiento intrauterino y abruptio placentae (Von DP et al, 2003).

Se hace necesaria la incorporación de nuevas herramientas que permitan sospechar de forma temprana su aparición y controlar su evolución. El estudio Doppler de las arterias uterinas se ha postulado durante las últimas dos décadas como el método más prometedor para predecir la aparición de la PE, pero no se ha logrado introducir entre los controles obstétricos habituales, debido a su limitado valor predictivo positivo (Conde-Agudelo A et al, 2008).

Recientemente se han producido grandes avances en la investigación sobre la PE, entre los que destaca el descubrimiento de la existencia de un desequilibrio en la producción y la liberación a la circulación materna de factores reguladores de la angiogénesis desde las placentas en situación de isquemia (Levine RJ et al, 2004), como son sFlt-1 o PIGF. El empleo de estos factores angiogénicos puede complementar en varios aspectos al Doppler de arterias uterinas, lo que permitiría la introducción de ambos en la práctica habitual.

La consecución de un método de cribado para la PE eficiente podría servir para mejorar nuestra capacidad de diferenciación, de manera que se pudiesen concentrar los esfuerzos en las gestantes en las que el cribado resultase positivo y disminuir la ansiedad en el grupo de embarazadas con factores de riesgo en el que resultara negativo. La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación para considerar necesaria la implantación de un cribado de la PE en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección puede ser la clave para identificar a las mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas (Campbell S, 2005).

Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de factores reguladores de angiogénesis y del Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE precoz (Tabla 1) (Espinoza J et al, 2007; Stepan H et al, 2007; Crispi F et al, 2008; Diab AE et al, 2008).

Tabla 1. Rendimiento de la combinación del Doppler de arterias uterinas y los marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIGF para la predicción de preeclampsia temprana (< 34 semanas) en el segundo trimestre. Resumen de los estudios publicados y descritos anteriormente.

	Edad de gestación del cribado (semanas)	Capacidad predictiva		Diseño	
		Sensibilidad %	Especificidad %		
Espinoza et al[a]. 2007	22-26	73	96	Cohortes. Población general	N = 3.348 sanasN= 15 PE temprana
Stepan et al. 2007	19-24	83	95	Cohortes. Población de riesgo alto	N = 63 con Doppler AUt alterado
Crispi et al[b]. 2008	24	89,5	95	Casos y controles. Población general	N = 76 sanasN= 19 PE/ CIR temprano
Crispi et al[b]. 2008	23	98	95	Cohortes. Población de riesgo alto	N = 108 con Doppler AUt alterado

Por tanto, la aplicación de los nuevos marcadores angiogénicos en combinación con otros marcadores de PE ya conocidos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha puesto a nuestro alcance la posibilidad inimaginable hace unos años de realizar un cribado eficiente de la PE al comienzo de la segunda mitad del embarazo.

En nuestro centro se lleva a cabo un cribado contingente de PE que consiste en la clasificación de nuestras gestantes en la consulta de primer trimestre en gestantes de bajo o alto riesgo "a priori" en función de una serie de factores epidemiológicos descritos en la guía NICE (Tabla 2). Las pacientes consideradas de "alto riesgo" deben comenzar tratamiento con ácido acetilsalicílico 150mg/diario antes de la semana 16 hasta la semana 36 de gestación, como prevención de PE (Askie LM et al, 2007). Posteriormente, en la ecografía morfológica en torno a la semana 21 se evalúa el Doppler de arterias uterinas a todas las pacientes. Puesto que el rendimiento del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (IPm-AUt) es inferior en gestantes con factores de riesgo predisponentes, en nuestro centro utilizamos diferente punto de corte de este, basado en los valores de referencia en función del riesgo "a priori" determinado por la historia clínica en la primera visita del embarazo (mayor o igual para percentil 75 para gestantes de alto riesgo "a priori" y mayor o igual para el percentil 95 para gestantes de bajo riesgo "a priori"). Dada la baja especificidad del IPm-AUt entre la semana 19-22, se reevalúa de nuevo a las gestantes de bajo riesgo, y solamente se considera candidatas para la aplicación de biomarcadores y seguimiento intensivo a aquellas en las que persista la elevación del IPm-AUt en la semana 26.

Zubía | *núm. 37-38 (2019-2020), pp. 205-218*
ISSN 0213-4306

Tabla 2. Criterios epidemiológicos del cribado de 1º Trimestre.

Criterios Mayores	Criterios Menores
Preeclampsia previa	Edad materna > 40 años
HTA Crónica	Nulípara o más de 10 años desde el último parto
Enfermedad renal crónica	IMC > 35.
Diabetes Mellitus pregestacional	Madre o hermana con preeclampsia
Trombofilia	
Lupus Eritematoso Sistémico	
Ovodonación	

Aquellas mujeres con bajo riesgo que presenten un IPm-AUt superior al percentil 95 en semana 26 y con alto riesgo "a priori" superior a percentil 75 se les aplicará en semana 26 la medición del cociente sFlt1/PIGF. Los valores del ratio nos orientaran a:

— Si su valor se sitúa por debajo del punto de corte de máxima sensibilidad establecido (<38) se seguirá un control obstétrico convencional adaptado a las características de la paciente.

— Si su valor alcanza unos valores intermedios (38-85) se propone una nueva revisión con nueva detección de los biomarcadores en un intervalo de dos semanas.

— Si su valor supera el punto de corte de máxima especificidad (>85) se recomienda el mismo manejo al de una paciente diagnosticada de PE por el método tradicional, y reevaluar el cociente cada 48-96 horas para ayudar al manejo clínico.

1.1. Objetivos

Por todo lo expuesto anteriormente, el objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad del ratio sFlt-1/PIGF en semana 26 para descartar PE en pacientes con IPm-AUt patológico en nuestra población de gestantes.

Como objetivos secundarios se plantearon:

— Estudio de la prevalencia de PE precoz en nuestra muestra tras la aplicación del nuevo cribado poblacional.

— Analizar los factores asociados al desarrollo de PE precoz.

— Describir la aparición de otros eventos adversos relacionados con la insuficiencia placentaria (CIR, parto pretérmino, abruptio placentae, síndrome de HELLP y resultados neonatales) en función del valor de la ratio sFlt-1/PIGF.

2. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio monocéntrico de cohortes que se realizó entre septiembre de 2018 y septiembre de 2019 en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Pedro de Logroño, tras la aprobación e implantación del nuevo protocolo para la predicción y diagnóstico de PE precoz en dicho hospital.

La población de referencia de nuestro estudio fueron todas las gestantes de la Comunidad Autónoma de La Rioja cuya atención se encuentra centralizada en el Hospital San Pedro, siendo la población diana todas las gestantes con gestación única que se encontraban asintomáticas en el momento del cribado (ecografía morfológica en semana 21 de gestación) y en las que resultó patológico el IPm-AUt (> del percentil 95 para las gestantes de bajo riesgo "a priori" de forma repetida en semana 21 y 26 o > percentil 75 para las gestantes de alto riesgo "a priori" en semana 21).

Se clasificó a las pacientes en tres cohortes en función del valor del ratio sFlt-1/PIGF:

— Menor de 38.

— Entre 38 y 85.

— Mayor de 85.

Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que cumplían alguno de los siguientes criterios:

— Gestaciones gemelares.

— Gestaciones con diagnóstico de PE previo al cribado.

— Tras la realización de IPm-AUt en semana 21 quedan excluidas aquellas pacientes que el nuevo control en semana 26, su IPm-AUt fue inferior al percentil 95.

— Aquellas pacientes que en el momento de cierre del periodo de recogida de datos (septiembre 2019) no habían finalizado la gestación pese a cumplir los criterios de nuestro protocolo.

— Finalización de gestación en otro centro.

— Pérdida de seguimiento gestacional.

El muestreo fue consecutivo en el que se incluyeron a todas las pacientes que cumplían los criterios de inclusión de nuestro protocolo durante el periodo de recogida de datos. Según los datos revisados en la bibliografía (aproximadamente un 5% de las gestantes presentan IP AUt medio patológico), estimándose el tamaño de la muestra en torno a 80 pacientes.

Las variables clínicas que se analizarán en el estudio se muestran y se definen en la siguiente tabla.

Zubía | *núm. 37-38 (2019-2020), pp. 205-218*
ISSN 0213-4306

Tabla 3. Variables del estudio y su descripción.

VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALORES
Edad	Número en años que la paciente tenía en el momento de la 1ª Ecografía.	Cuantitativa discreta	Medida en años.
Tabaco	Consumo de tabaco en el momento de la Ecografía de 1º Trimestre.	Cualitativa dicotómica	Si / No.
Paridad	Número de partos con fetos viables (mayor de 24 semanas de gestación).	Cuantitativa discreta	0, 1, 2, >o=3
Factores de riesgo (Mayores):	Preeclampsia previa HTA Crónica Enfermedad renal crónica DM Pregestacional Trombofilia Lupus Eritematoso Sistémico Ovodonación	Factores de riesgo: Cualitativa dicotómica	Factores de riesgo: Si /No.
Factores de riesgo (Menores):	Mayor de 40 años Nulípara o más de 10 años desde el último parto. IMC mayor de 35 Madre o Hermana con Preeclampsia	FR (Menores): Cualitativa Dicotómica.	FR (Menores) Si/No
Riesgo de Preeclampsia	- Alto riesgo: al menos presentaban 1 criterio mayor o 2 menores - Bajo riesgo: no presentaban lo anteriormente descrito.	Cualitativa dicotómica	Bajo riesgo / Alto riesgo
Ácido Acetil Salicílico 150mg	Toma de ácido acetilsalicílico antes de la semana 16 de gestación.	C. Dicotómica	Si / No
IP AUt medio semana 20	Se consideró patológico en percentil >95 y 75 para las pacientes de bajo y alto riesgo “a priori” respectivamente.	C. Dicotómica	Patológico / Normal
IP AUt medio semana 26	Se consideró patológico en percentil >95 y 75 para las pacientes de bajo y alto riesgo “a priori” respectivamente.	C. Dicotómica	Patológico / Normal
Ratio sFlt-1/ PIGF	Agrupación en tres grupos en función del valor de la Ratio.	Cualitativa Ordinal	Bajo riesgo: <38 Riesgo intermedio: 38-85 Alto riesgo: >85
Diagnóstico de Preeclampsia	Paciente que cumplía los criterios de diagnóstico de preeclampsia (HTA > 145/95 y proteinuria > 300mg/24h)	C. Dicotómica	Si / No
Preeclampsia (t)	Tiempo transcurrido desde la primera ocasión que se solicitó el marcador hasta que se diagnosticó la preeclampsia, expresado en días.	Cualitativa Ordinal	<7 días / 7-28 días / > 28 días.
Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU)	Peso fetal estimado en un percentil menor de 3 o un percentil entre 3-10 con un Doppler fetal alterado.	C. Dicotómica	Si / No

VARIABLE	DEFINICIÓN DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	VALORES
Semanas gestacionales de finalización del embarazo	Semana gestacional según la fecha de su última regla expresada con número y un decimal correspondiente a los días.	Cuantitativa continua	Números enteros expresando el día de la semana con un decimal.
Inducción del parto	Finalización de la gestación mediante inducción.	C. Dicotómica	Si / No
Motivo de inducción	Se describió si el motivo de la inducción es un proceso asociado a insuficiencia placentaria como: RCIU, DPPNI, Eclampsia, Ictus… u otra causa independiente.	C. Dicotómica	Insuficiencia placentaria/Otro
Hipertensión gestacional	Tensión arterial elevada presente antes del inicio de la gestación o aquella que aparece durante la gestación sin presentación de proteinuria.	C. Dicotómica	Si / No
Tratamiento Antihipertensivo	Se describió si la paciente precisaba la toma de algún fármaco antihipertensivo.	C. Dicotómica	Si / No
Complicaciones:	– Síndrome de Hellp. – Eclampsia – Ictus – RCIU – Muerte fetal intraútero	C. Dicotómica	Si /No

Tras el parto, se realizó una revisión retrospectiva de los datos incluidos en el estudio a partir de su historia clínica incluida en papel y en formato digital en el programa informático Hospitalario Selene.

Se han recopilado y analizado dichos datos mediante una base de datos utilizando el software Microsoft Excel 2013 y con el programa estadístico R-comander.

Las variables cuantitativas se han comparado mediante "U Mann-Whitney" y las categóricas con "Test de Fisher". Una limitación importante para la aplicación de pruebas e interpretación de los resultados es el tamaño muestral tan pequeño. Esto puede condicionar la prueba "U Mann-Whitney" por no tener potencia suficiente.

3. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, un total de 1896 gestantes fueron sometidas al control ecográfico de 2º trimestre en nuestro centro. De todas estas pacientes, se obtuvo un total de 27 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (1.42%).

La edad media de la muestra es de 33.5 años (DE ± 4.85). El 8.7% de las pacientes eran fumadoras. Un 51.8% de las pacientes no tenían hijos

previamente y un 48.2% tenían 1 o más hijos. En cuanto a los factores de riesgo menores: el 11.1% de las pacientes tenía más de 40 años, el 48% de las mismas eran nulíparas o hacía más de 10 años del parto previo, el 3.7% tenían un IMC por encima de 35 y ninguna tenía antecedentes familiares de preeclampsia. Ninguna de las pacientes del estudio tenía factores de riesgo mayores y por tanto ninguna paciente estaba incluida en el grupo de alto riesgo de preeclampsia "a priori". La única paciente que tomaba ácido acetil salicílico, lo hacía por una indicación diferente a la que estudiamos.

La prevalencia de preeclampsia precoz en las pacientes de nuestra muestra fue de un 7.4%.

En la Tabla 4 se resume la asociación entre las diferentes variables y la aparición o no de preeclampsia precoz. Según los resultados obtenidos no existe asociación estadísticamente significativa entre ninguno de los factores clínicos estudiados y la aparición de preeclampsia precoz.

Tabla 4. Asociación entre los diferentes factores de riesgo estudiados y el desarrollo de preeclampsia precoz. (Fr Me: Factores de riesgo menores, IMC: Índice de Masa Corporal).

		PREECLAMPSIA PRECOZ		
		Sí (N=2)	No (N=25)	p
Edad (mediana años, DE)		34,5 (9,19)	34(4,68)	p= 0,816
Tabaco (frec, %)		0 (0%)	2 (8,7%)	
Frec (%) con hijos anteriores	0 hijos	1 (7%)	13 (93%)	p=0,214
	1 o > hijos	1(7,7%)	12 (92,3%)	
Factores de riesgo menores (frec, %)	Fr. Me. > 40 años	1 (25%)	2 (8.7%)	p=0.395
	Fr. Me. Nulípara o >10 años parto ant	1 (25%)	13 (52%)	p=0.596
	Fr. Me. IMC >35	0 (0%)	1 (4.3%)	
	Fr. Me. Madre o hermana con Preeclampsia	0 (0%)	0 (0%)	

La distribución de las pacientes en las tres cohortes según el valor del ratio sFlt-1/PIGF se puede observar en el gráfico de la página siguiente.

Para poder analizar la utilidad del ratio en el cribado de preeclampsia se han simplificado las 3 cohortes estudiadas en dos grupos: uno de ellos incluye a las pacientes con resultado del ratio menor de 38 y el otro incluye a las pacientes de las otras dos cohortes (valores ≥ 38). Esta división se ha estipulado en un valor de 38 ya que por debajo de este valor, según los estudios descritos en la bibliografía, se descarta la preeclampsia, no son necesarios más controles y la gestante será sometida a un control gestacional habitual.

La siguiente tabla (Tabla 5) representa la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de un valor del ratio < 38 para descartar la

aparición de preeclampsia precoz en las gestantes con un cribado positivo en nuestra muestra. Destaca tanto la especificidad como el valor predictivo negativo, que confirman la utilidad de la ratio para descartar el desarrollo de preeclampsia.

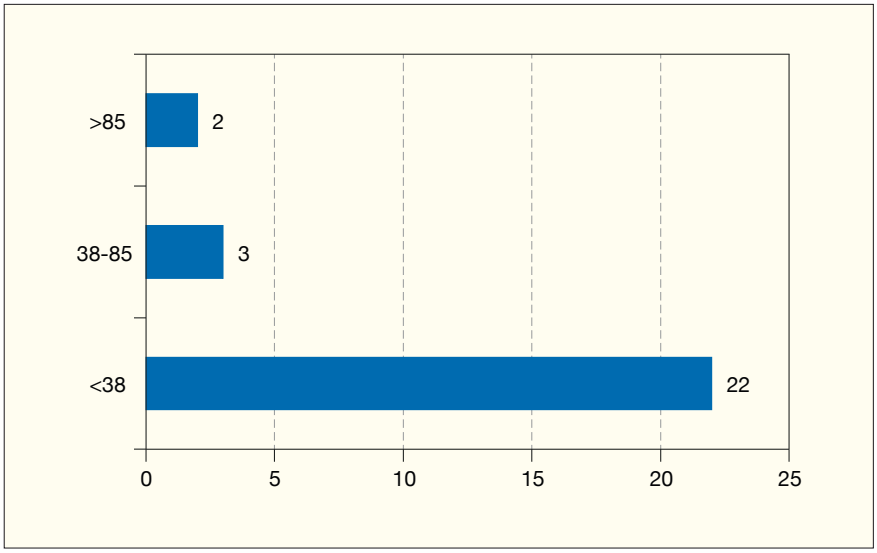


Imagen 1. Distribución de las pacientes en las 3 cohortes a estudio en función del valor del ratio sFlt-1/PIGF.

Tabla 5. Medidas de validez del ratio sFlt-1/PIGF en nuestro estudio.

Sensibilidad	**100%**	IC 95% (34.2% - 100%)
Especificidad	**88%**	IC 95% (70% - 95.8%)
Valor Predictivo Positivo	**40%**	IC 95% (11.8 % - 76.9%)
Valor Predictivo Negativo	**100%**	IC 95% (85.1% - 100%)

Ninguna de las pacientes con un resultado intermedio del ratio (entre 38 y 85) desarrolló una preeclampsia precoz. De las 3 pacientes de este grupo, 2 de ellas desarrollaron un cuadro de retraso del crecimiento intrauterino tardío y la otra paciente desarrolló una preeclampsia leve tardía en semana 38. Estas mismas fueron las indicaciones de inducción de parto de estas pacientes.

Únicamente dos de nuestras pacientes presentaron niveles del ratio mayores de 85 en semana 26. Ambas presentaron eventos adversos relacionados con el cuadro de insuficiencia placentaria que sufrían: desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y síndrome de HELLP tras óbito fetal.

4. DISCUSIÓN

La PE continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. A pesar de su repercusión, hasta ahora no ha habido métodos adecuados para detectarla de forma temprana y prevenir sus complicaciones. Las estrategias de selección basadas en la presencia de factores de riesgo maternos no resultan eficientes. El empleo del Doppler de arterias uterinas no se ha conseguido imponer en la práctica habitual, pero en combinación con los nuevos marcadores angiogénicos sFlt-1 y PIGF se convierte en una herramienta con gran potencial para la predicción y el diagnóstico temprano de la PE.

El propósito de esta investigación fue evaluar la utilidad del ratio sFlt-1/PIGF en semana 26 para descartar PE en pacientes con IPm-AUt patológico en nuestra población de gestantes. A continuación, se discuten los resultados obtenidos en esta investigación con los revisados bibliográficamente, así como las limitaciones de este estudio.

La PE afecta al 2-5% de los embarazos y está involucrada en el 15% de las muertes maternas. En mujeres con factores de riesgo hipertensión crónica, diabetes mellitus, obesidad, nefropatía o antecedentes de PE en un embarazo previo, la probabilidad se eleva hasta un 10-30%. En nuestro estudio ninguna de las pacientes presentaba factores de riesgo mayores de PE, esto se debe a que son gestantes controladas en una consulta específica en la que no se ha llevado a cabo este protocolo de cribado. En cuanto a las características clínicas de nuestras pacientes, según los resultados obtenidos, no existe asociación estadísticamente significativa entre los factores clínicos estudiados de las pacientes que presentaron PE precoz frente a las que no la presentaron.

El estudio Doppler de las arterias uterinas ha sido el método más prometedor para predecir la aparición de la PE en los últimos 20 años, pero su bajo valor predictivo positivo ha impedido su implantación en los controles obstétricos habituales. Según la bibliografía, hasta un 5% de gestantes presentan un IPm-AUt alterado en semana 26. De nuestra población, solo un 1.42% de las pacientes presentaron un IPm-AUt alterado. Esto podría explicarse por la implantación incompleta del protocolo de cribado de preeclampsia en el servicio, que ha derivado en un cribado inadecuado de nuestras pacientes y una disminución del tamaño muestral esperado.

Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado del ratio sFlt-1/PIGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE precoz. En nuestro estudio ninguna de las 22 pacientes que presentaron niveles del ratio sFlt-1/PIGF inferiores a 38 tras un IPm-AUt alterado, desarrolló un cuadro de insuficiencia placentaria precoz lo que reafirma la utilidad de este marcador para descartar la misma. Así lo demuestra el alto valor predictivo negativo y la especificidad de nuestro estudio.

En cuanto a la utilidad del ratio para el diagnóstico de la PE, ésta es superior a su capacidad predictiva. Dos estudios recientes han demostrado

que el ratio tiene una sensibilidad y especificidad superior al 95% para el diagnóstico de PE Precoz (World Health Organization, 2008). En nuestro estudio, las únicas dos pacientes que desarrollaron una preeclampsia precoz presentaron un cribado positivo para la misma, con unos niveles del ratio mayores a 85. No se observaron falsos positivos. Lo que demuestra, aunque con una muestra muy limitada, la utilidad del ratio para el diagnóstico de preeclampsia temprana en nuestra población.

Por tanto, podemos afirmar que en nuestro estudio el ratio sFlt-1/PIGF constituye una buena herramienta en el diagnóstico y cribado de preeclampsia en 2º Trimestre. Para aumentar la validez de nuestros resultados sería necesaria una muestra más numerosa, que podría lograrse al mejorar la realización del cribado en nuestro centro y ampliando el periodo de recogida de datos.

5. CONCLUSIONES

La puesta en marcha de un cribado basado en factores epidemiológicos en el primer trimestre acompañado de la determinación Doppler del IPmAUt y el ratio sFlt-1/PIGF en nuestra población parece ser útil para descartar preeclampsia precoz, ya que presenta una alta especificidad y valor predictivo negativo, similar al que se describe en la bibliografía.

Niveles del ratio sFlt1/PIGF > 85 se correlacionan con el diagnóstico de preeclampsia en nuestra población tal y como afirma la bibliografía.

El pequeño tamaño de nuestra muestra limita la significación de nuestros resultados y la extrapolación de los resultados a la población general. Sería necesario ampliar la muestra para obtener resultados con una mayor significación estadística.

6. AGRADECIMIENTOS

Agradecer a todos los miembros del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital San Pedro de Logroño su participación en la puesta en marcha de este protocolo, no solo a los que han estado involucrados directamente sino a todos los que forman parte del día a día en nuestro trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369:1791–8.

Campbell S. First-trimester screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:487–9.

Catov JM, Ness RB, Kip KE, Olsen J. Risk of early or severe pre-eclampsia related to pre-existing conditions. *Int J Epidemiol*. 2007;36:412–9.

Conde-Agudelo A, Lindheimer M. Use of Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia. *CMAJ.* 2008;179:53–4.

Crispi F, Llurba E, Domínguez C, Martín-Gallán P, Cabero L, Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008;3:303–9.

Diab AE, El-Behery MM, Ebrahiem MA, Shehata AE. Angiogenic factors for the prediction of pre-eclampsia in women with abnormal midtrimester uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;102:146–51.

Espinoza J, Romero R, Nien JK, Gomez R, Kusanovic J, Gonçalves LF, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:326.e1–13.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM.* 2004; 350:672–83.

Von DP, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy.* 2003;22:14.

Stepan H, Unversucht A, Wessel N, Faber R. Predictive value of maternal angiogenic factors in second trimester pregnancies with abnormal uterine perfusion. *Hypertension.* 2007;49:818–24.

World Health Organization. World Health Report 2005: make every mother and child count. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. www. Who. Int/whr/2005/whr2005_en.pdf.Accessed March 2, 2008.

Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22:203-12.

ZUBÍA

ISSN 0213-4306 Fechas de publicación: 2020-12-15
Las palabras que se citan aquí se pueden reproducir sin restricción alguna

CDU 582.47 (460.21)

RAFAEL FERNÁNDEZ ALDANA

La sabina albar (*Juniperus thurifera L.*) en La Rioja: nuevas citas y dinámica espacial

*Incense juniper (*Juniperus thurifera L.*) in La Rioja (Spain): new citations and spatial dynamics*

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 9-36

ABSTRACT: Known distribution area of incense juniper (Juniperus thurifera) in La Rioja (Spain) is enlarged with new citations that can be added to those of Arizaleta et al. (2007-2008). All these locations, the new ones and those already cited, have been inventoried registering the number of specimens, measuring some dasometric data (diameter, crown shape), recording the presence of cones and caracterizing the vegetation type. Based on this information, the abundance of the species in the region and the current dynamics of the species through its expansion and / or regeneration processes have been evaluated.

Key words: Juniperus thurifera, incense juniper, spatial dynamics, La Rioja

Palabras clave: *Juniperus thurifera*, sabina albar, dinámica espacial, La Rioja

CDU 634.8-2

FERNANDO MORENO, IGNACIO PÉREZ MORENO, VICENTE MARCO

Tablas de vida y parámetros poblacionales de *Trichogramma cacoeciae* y *T. brassicae* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) sobre *Lobesia botrana* (Lepidoptera: Tortricidae): efecto de la alimentación

Life tables and population parameters of Trichogramma cacoeciae *and* T. brassicae *(Hymenoptera: Trichogrammatidae) on* Lobesia botrana *(Lepidoptera: Tortricidae): Effect of Food*

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 37-54

ABSTRACT: Life tables have been made for an autochthonous population of Trichogramma cacoeciae, and another commercially obtained population of T. brassicae using Lobesia botrana as host. In addition, the effect that the presence/absence of food (honey) exerted over the most relevant biological parameters for both populations and their intrinsic rate of increase (r_m) was assessed.

Food had a clear effect on longevity, total fecundity per female, emergence and development period of T. cacoeciae proving that fed individuals attained better values for these parameters. Regarding T. brassicae, only longevity was significantly affected by food. For species with identical food status, T. cacoeciae showed the best values, except for development period. Trichogramma cacoeciae also showed better population parameters than T. brassicae, resulting in higher r_m values both for fed individuals and food deprived ones.

Key words: Trichogramma, Lobesia botrana, *food influence, population parameters*

Palabras clave: *Trichogramma*, *Lobesia botrana*, ausencia de alimento, parámetros poblacionales

CDU 595.79
632

FERNANDO MORENO, IGNACIO PÉREZ MORENO, VICENTE MARCO

Preferencia del parasitoide *Trichogramma cacoeciae* (Hymenoptera: Trichogrammatidae) por huevos de diferentes huéspedes

Host preference of the parasitoid Trichogramma cacoeciae *(Hymenoptera: Trichogrammatidae) for eggs from different hosts*

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 55-68

ABSTRACT: The preference of Trichogramma cacoeciae Marchal for four hosts (Lobesia botrana Den. y Schiff., Ephestia kuehniella Zeller, Spodoptera exigua Hübner and Plodia interpunctella Hübner) was evaluated using no choice, paired-choice and multiple choice assays. The number of adults produced (in absolute or percentage terms) and the sex proportion of said progeny were used to measure preference. T. cacoeciae parasitized and developed in all four hosts. In general, E. kuehniella was the most parasitized species. On the contrary, S. exigua was the least attacked species. Sex proporción remained the same in all cases, thus rendering it useless as a measure of preference.

Key words: biological control*, host preference, Lobesia botrana, Trichogramma cacoeciae*

Palabras clave: control biológico*, Lobesia botrana*, preferencia de huésped, *Trichogramma cacoeciae*

CDU 565.7 (460.21)

IGNACIO PÉREZ MORENO

Los registros riojanos del catálogo de coleópteros ibéricos (Insecta: Coleoptera) de D. José María de la Fuente y Morales

The records from La Rioja of the catalogue of Iberian beetles (Insecta: Coleoptera) of D. José María de la Fuente y Morales

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 69-128

ABSTRACT: D. José María de la Fuente y Morales was one of the most renowned Spanish entomologists of the earliest 20th century. Among his outnumbered published studies, the catalogue of the Iberian beetles, published between the years 1918 and 1935, is the most prominent. In this paper, the species from La Rioja (northern Spain) registered in this catalogue have been compiled; their taxonomy has been updated; and the accuracy of the citation has been analized in accordance with the current knowledge we have about these insects group. Furthermore, from the 414 compiled, 30 species have been excluded, due to their distribution not being compatible with their presence in La Rioja. Likewise, as the presence of some of these species has not been cited from this region again since then, it requires to be confirmed.

Key words: Coleoptera, catalogue, La Rioja, Iberian Peninsula

Palabras clave: Coleoptera, catálogo, La Rioja, península ibérica

ZUBÍA

ISSN 0213-4306 Fechas de publicación: 2020-12-15
Las palabras que se citan aquí se pueden reproducir sin restricción alguna

CDU 517.5

MANUEL BELLO HERNÁNDEZ, ALEJANDRO MAHILLO CAZORLA

Teoremas de reordenamiento de series

Series Rearrangement Theorems

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 129-148

ABSTRACT: The sum of an infinite number of real numbers can depend on the arranging of these numbers. In this paper we will take you through several results about rearranging the terms of series; from series of real numbers to series in $\mathbb{R}^n$; even results about series in Banach spaces. We do not include proofs of theorems but only their main ideas.

First, we study the real numbers series case, in which we see the Rie- mann rearrangement theorem together with other results. We will continue with the Lévy-Steinitz theorem, an analogous result of Riemman's theorem for vector series in $\mathbb{R}^n$. In particular, we will consider the Eisenstein series defined in the complex field. Also, this series has the property that rearrange- ment in the order of summations results in a predictable change in the value of the series. This series is useful in the study of modular form. Finally, we show Pechersby's theorem on rearrangement of series in Hilbert spaces.

Key words: sequences, series, rearrangements of series, absolutely convergence, conditional convergence, unconditional convergence, summability, Banach space, Hilbert space

Palabras clave: sucesiones, series, reordenamiento de series, convergencia absoluta, convergencia condicional, convergencia incondicional, sumabilidad, espacio de Banach, espacio de Hilbert

CDU 51 Erdos, Paul
929 Erdos, Paul

MANUEL BELLO HERNÁNDEZ, MANUEL BENITO MUÑOZ, EMILIO FERNÁNDEZ MORAL

La conjetura de Erdős-Straus

Erdős-Straus' Conjecture

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 149-176

ABSTRACT: Paul Erdős and Ernst G. Straus conjectured in the late 1940s: Given a natural number $n \geq 2$ there are natural numbers x, y, z such that

$$\frac{4}{n} = \frac{1}{x} + \frac{1}{y} + \frac{1}{z}$$

This conjecture (ESC) is open today. Among other results, in this paper we study ESC, we establish some conjectures that offer sufficient conditions for the validity of ESC, we give an algorithm which, if it stops, breaks down the fraction $4/n$ as a sum of three Egyptian fractions, and, for example, we show that ESC holds for all the values of n in the range of the polynomial

$$p(a, b, c)=(a+1)(4b + 3)(4c+3)-(a+1)-(4b+3),$$

when the variables a, b, c take nonnegative integer values. We conjecture that the values n of this polynomial include all the prime numbers of the form $4q + 1$ $(q \geq 1)$, and we have done a computer-assisted verification of this fact for $n \leq 12 \times 10^{15}$. On the one hand we prove that the perfect squares do not belong to the image set of $(\mathbb{N} \cup \{0\})^3$ by the mapping p but, on the other, with the help of that polynomial we have been able to give a constructive demonstration that there are arbitrarily long sequences of consecutive numbers for which ESC is true.

Keywords: Vitis vinifera cv. Pinot Noir, latitudinal gradient, phenolic composition, solar radiation, ultraviolet radiation

Palabras clave: Conjetura de Erdős-Straus; ecuaciones diofánticas; fracciones egipcias

ZUBÍA
ISSN 0213-4306 Fechas de publicación: 2020-12-15
Las palabras que se citan aquí se pueden reproducir sin restricción alguna

CDU 617-581 (460.21)

JULEN MARTÍNEZ TORRES, ANA CORAL LAGA CUÉN, LOURDES FERREIRA LASO, CRISTINA LORENTE ÁLAVA, FÉLIX LOBATO SOLORES, IGNACIO PUYUELO JARNE, ÁNGEL ENRIQUE FRAILE JIMÉNEZ, OLGA LÓPEZ DEL MORAL LÓPEZ, MARÍA GOLVANO SARRIA, VÍCTOR MUNILLA PÉREZ

Tasa transfusional en cirugía de fractura de cadera en el hospital San Pedro. Estudio observacional descriptivo previo a la implantación de un protocolo de ahorro de sangre

Post-transfusion rate in hip fracture surgery in San Pedro`s hospital. An observational and descriptive study before blood saving protocol

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 177-186

ABSTRACT: Perioperative anemia is the major cause of morbidity and mortality in hip fractures. In 2016 a perioperative anemia protocol was established in San Pedro's hospital with the objective of early diagnosis and treatment. 167 patients with hip fracture were evaluated in an observational retrospective study in which main items were evaluated: age, sex, type of surgery, hemoglobin, blood transfusion, among others. We found no statistical differences among the type of surgery carried out and blood transfusion rate, but we found significant associations between preoperative hemoglobin and blood transfusion (70% patients with preoperative hemoglobin < 10g/dl, 33% with hemoglobin < 10-13 g/dl, 9.6% with hemoglobin 13-15 g/dl and no one with hemoglobin > 15 g/dl). The present study provides us with updated information about perioperative management of hip fracture patients in San Pedro´s hospital. Taking into account all cases of hip fracture evaluated in this study, blood transfusion rate is 26.4%. Bearing in mind the objectives of the perioperative anemia´s protocol, this new data may be useful to optimize preoperative measures in selected subgroups of patients.

Keywords: hip fractures, anemia, hemoglobin, blood transfusion, perioperative period

Palabras clave: fracturas de cadera, anemia, hemoglobina, transfusión sanguínea, perioperatorio

CDU 618 (460.21)

ANA CRISTINA RUIZ PEÑA, MARÍA JOSÉ PUENTE MARTÍNEZ, SARA ARRIETA BRETÓN, INÉS ESTEBAN DÍEZ, GERARDO RODRÍGUEZ MARTÍNEZ, CARLOTA CESTAFE CARO, CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA

Factores asociados con los partos pretérmino menores de 32 semanas de gestación en el Hospital San Pedro de Logroño durante el año 2018: Relación clínica, microbiológica e histológica de los hallazgos placentarios

Factors related to preterm deliveries under 32 weeks at San Pedro's Hospital in Logroño during 2018: Clinical, microbiological and histological relation of placentary findings

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 187-204

ABSTRACT: Here we present a retrospective, descriptive and observational study performed with preterm births under 32 weeks at San Pedro's Hospital in Logroño during 2018 with the aim of analyzing the clinical, microbiological and histological relationship after examining the placentas and exposing the neonatal results according to the findings.

Seventeen deliveries were studied with 21 newborns (4 twin births) of the 1869 births that occurred in 2018, 0.90% of the total. There were 8 cases of chorioamnionitis and 2 cases of placental abruption. The variables most related to preterm births were maternal overweight and assisted reproduction treatments. The most important factors related to preterm birth were chorioamnionitis and placental abruption.

There is an important relation between clinical suspicion of chorioamnionitis and premature detachment of placenta normoinserta with placental histological and microbiological findings. It was the gestational age and the fetal weight at the time of birth the main determinants of the days of neonatal admission.

Key words: Preterm birth, risk factors, chorioamnionitis, histology, microbiology

Palabras clave: Parto pretérmino, factores de riesgo, corioamnionitis, histología, microbiología

ZUBÍA

ISSN 0213-4306 Fechas de publicación: 2020-12-15
Las palabras que se citan aquí se pueden reproducir sin restricción alguna

CDU 618.3-008.6-083 (460.21)

MARIANO LAGUNA OLMOS, CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA, ANA CRISTINA RUIZ PEÑA, CARLOTA CESTAFE CARO, EDURNE ÁLVAREZ SUBERVIOLA, CRISTINA TEJADA LAMAS, OLIVIA LAFALLA BERNAD

Utilidad del ratio sflt-1/pigf en el cribado de preeclampsia precoz en la población gestante de La Rioja

Usefulness of the sFlt-1 / PIGF ratio in the early preclampsia screening across the pregnant population in La Rioja

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 205-218

ABSTRACT: Material and methods. Monocentric cohort study carried out between September 2018 and September 2019. The reference population of our study were all pregnant women in the Autonomous Community of La Rioja whose healthcare is centralized in San Pedro's Hospital. The target population were all pregnant women with a single gestation who were asymptomatic at the time of screening (morphologic ultrasound at 21st week) and in whom the mean of IP AUt was pathological (> 95th percentile for low-risk pregnant women repeatedly at 21st and 26th week or > 75th percentile for high-risk pregnant women at 21st week).

Results. 27 women met the inclusion criteria of our reference population (1896 pregnant women). From these 27 women, 22 of them presented a value of the ratio sFlt-1 / PIGF less than 38, showing a specificity and a negative predictive value of 88% and 100% respectively to dismiss preeclampsia, continuing a low-risk gestational control. Two pregnant women presented a ratio greater than 85 and both presented adverse events related to the placental insufficiency they suffered, premature detachment of the normal placenta and HELLP syndrome after fetal death. The risk factors for preeclampsia in the first trimester screening and the epidemiological characteristics of the patients with this condition were compared with those who did not develop the disease without finding statistically significant differences.

Conclusion. The implementation of a screening based on epidemiological factors in the first trimester together with the Doppler determination mean of IP AUt and the sFlt-1 / PIGF ratio in our population seems to be useful to dismiss early preeclampsia, since it has a high specificity and a negative predictive value, similar to those reported in the literature.

Keywords: Pre-eclampsia, Soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio, Uterine artery Doppler

Palabras clave: Preeclampsia, Tirosina-cinasa soluble de tipo FMS/Factor de crecimiento placentario, Doppler de las arterias uterinas

CDU 618089 : 611.018.3

IGNACIO PUYUELO JARNE, EDUARDO GALLINAS MARAÑA

Osteotomía peroné primaria. Un recurso a tener en cuenta en el enclavado endomedular por fractura diafisaria aislada de tibia

Primary fibula osteotomy. A surgery resource in the endomedullary nailing used in a tibia´s diaphyseal fracture

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 219-226

ABSTRACT: The tibia´s diaphyseal fractures management has always been the source of controversy due to the existence of a different surgical´s managements very similar and widely studied, such as: internal fixation with plates, external fixation, or as in our case, endomedullary nailing, reamed or not reamed, blocked or not blocked; seeking a final goal, which is none other than to allow the patient, an early recovery with an early load based on the least invasive surgery possible that minimizes bleeding and radiation exposure as much as possible.

In our case, we demonstrate the possibility of adding to the usual endomedullary nailing, a surgical option that has scientific evidence, which helps more if possible to consolidate the fracture.

Kew words: Diaphyseal fractures, tibia, endomedullary nailing, fibula osteotomy, fractures malunited

Palabras clave: Fracturas diafisarias, tibia, enclavado endomedular, osteotomía peroné, fracturas mal unidas

CDU 343.621 (460.21)

ANA CRISTINA RUIZ PEÑA, CARMINA SALVADOR BALLADA, CRISTINA FERNÁNDEZ GARCÍA, MARIANO LAGUNA OLMOS, Mª JOSÉ PUENTE MARTÍNEZ, JUANA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

Situación de las interrupciones voluntarias del embarazo en La Rioja en los últimos 5 años

Situation of voluntary interruptions of pregnancy in La Rioja in the last 5 years

ZUBÍA, 2019-2020, 37-38, pp. 227-236

ABSTRACT: The number of Voluntary Interruptions of Pregnancy in La Rioja has been significantly increased in recent years, which has a significant impact on both women's reproductive health and on the national economy, due to the cost involved. This fact should make us reflect on the need to design and implement more effective policies for the prevention of unwanted pregnancy, such as the design of strategic plans for sexual and reproductive education and facilitate the financing of all contraceptive methods.

Keywords: Voluntary interruption of pregnancy, Abortion, legal regulation

Palabras clave: Interrupción voluntaria del embarazo, Aborto, Regulación jurídica