

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 905**

51 Int. Cl.:

G01N 33/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.04.2013 PCT/US2013/038025**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13163318**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2013 E 13781717 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2019 EP 2841942**

54 Título: **Métodos de examen de preeclampsia**

30 Prioridad:

24.04.2012 US 201261637637 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.07.2019

73 Titular/es:

SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS, INC.

(100.0%)

**511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

**GRATACOS, EDUARD;
FIGUERAS, FRANCESC;
CRISPI, FATIMA;
LAS ALVIA, LUIS y
MEENAN, JAMES**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 718 905 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Métodos de examen de preeclampsia

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a métodos diagnósticos para tratar preeclampsia de inicio temprano, así como a métodos de examen y predicción de la probabilidad de que una paciente embarazada desarrolle preeclampsia temprana, mediante la evaluación de combinaciones específicas de factores.

Antecedentes de la invención

10 Se produce preeclampsia (PE) aproximadamente en el 2-3% de los embarazos. En los países desarrollados, la PE es la principal causa de ingresos maternos en unidades de cuidados intensivos y produce aproximadamente el 15% de todas las muertes relacionadas con el embarazo. Además, la PE está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad perinatal y es la causa de aproximadamente el 10% de las muertes fetales y el 15% de los partos prematuros.

15 La PE se caracteriza generalmente por hipertensión y proteinuria tras las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, aunque esta definición varía entre las diferentes organizaciones. La enfermedad se ha subdividido adicionalmente en PE leve, moderada y grave, así como en PE de inicio temprano y tardío. La PE de inicio temprano es la forma clínica que contribuye más significativamente a desenlaces adversos. La etiopatología precisa sigue siendo objeto de investigación intensa, aunque se cree que es multifactorial. La investigación sugiere que la presencia de la placenta, más que el feto, es la responsable del desarrollo de preeclampsia.

20 Estudios recientes sugieren que diversos factores pueden tener un valor predictivo en la evaluación de la probabilidad de que una mujer desarrolle PE, incluyendo antecedentes maternos, marcadores bioquímicos y marcadores biofísicos en el primer trimestre de embarazo, un periodo en el que las estrategias profilácticas pueden ser más eficaces. El uso de diversos factores para ayudar a predecir la PE de inicio temprano y tardío ha ido variando las tasas de éxito.

25 La variabilidad en las tasas de detección a partir de estudios anteriores se debe probablemente en parte a las limitaciones metodológicas, y en particular, debido a las poblaciones específicas, limitadas, de mujeres embarazadas que se han evaluado en estos estudios. Por ejemplo, muchos estudios que investigaban el valor predictivo de determinados factores han usado una población de estudio ubicada en el RU. La selección de esta población de estudio ha tenido probablemente un gran impacto sobre el resultado y la aplicabilidad de los datos, porque por ejemplo, en países del sur de Europa, las tasas de obesidad e hipertensión crónica son menores que en el RU. Además, muchos estudios anteriores han realizado evaluaciones a finales del primer trimestre, lo que también puede influir en el grado en que determinados factores medidos pueden predecir el inicio del estado.

30 Por tanto, existe la necesidad de métodos de examen eficaces en el primer trimestre para la PE tanto de inicio temprano como tardío, de modo que pueda iniciarse el tratamiento apropiado de las pacientes con PE lo antes posible.

35 Sumario de la invención

Según los objetivos anteriores y otros, la presente invención identifica combinaciones únicas de factores que pueden predecir la posibilidad de que una paciente embarazada desarrolle preeclampsia de inicio temprano o tardío. La evaluación de estos factores puede usarse clínicamente en pruebas de examen para preeclampsia de inicio temprano y tardío, lo que puede alterar potencialmente el ciclo de tratamiento para tales pacientes.

40 En un aspecto de la invención, se proporcionan métodos diagnósticos de examen para pacientes embarazadas con posibilidad de desarrollar preeclampsia temprana, que comprenden las etapas de determinación del riesgo *a priori*, el riesgo *a posteriori*, y determinar si el riesgo *a posteriori* supera un umbral predeterminado. Los métodos se proporcionan para determinar la necesidad de tratar una paciente embarazada que comprenden determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia de inicio temprano (preeclampsia temprana), y determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana.

45 Determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana en una paciente embarazada puede incluir la evaluación de diversos factores maternos, tales como preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal. Determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana en una paciente embarazada puede incluir la evaluación de diversos factores específicos de la paciente, tales como índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media (MAP) y riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana.

50 En los métodos de la invención, el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana puede calcularse utilizando coeficientes para cada uno de los factores maternos (variables binarias), generándose los coeficientes utilizando análisis de regresión logística. El riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana puede calcularse

utilizando coeficientes para cada uno de los factores específicos de la paciente, generándose los coeficientes utilizando análisis de regresión logística.

5 En una realización, el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana se determina mediante $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $-0,363 + (2,653 \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) + (12,88 \times \log \text{ de múltiplo de la mediana normal esperada (MoM) del UtA-PI medio}) + (25,915 \times \log \text{ de MoM de tensión arterial media})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y' se calcula como $-5,617 + (2,659 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,729 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (3,765 \text{ si hay enfermedad renal})$.

Los métodos de la invención también comprenden determinar si el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana supera un riesgo umbral predeterminado.

10 Puede proporcionarse un tratamiento a la paciente embarazada si el riesgo *a posteriori* calculado supera el riesgo umbral predeterminado. En algunas realizaciones, la tasa de detección para detectar preeclampsia temprana mediante los métodos de la invención es de al menos aproximadamente el 80%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%. En otras realizaciones, la tasa de detección para detectar preeclampsia temprana mediante los métodos de la invención es de al menos aproximadamente el 90%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%.

15 El tratamiento proporcionado a una paciente que se ha determinado que tiene un riesgo *a posteriori* por encima del riesgo umbral predeterminado puede incluir uno o más de los siguientes: administrar un agente farmacéutico a la paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal.

20 En un aspecto de la invención, los factores específicos de la paciente que se evalúan no comprenden uno o más de factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β l), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).

En otro aspecto de la invención, los factores específicos de la paciente que se evalúan no comprenden marcadores bioquímicos.

30 Aún en otro aspecto (no según la invención), se proporcionan métodos para tratar una paciente embarazada que comprenden determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia de inicio tardío (preeclampsia tardía), y determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía.

35 Determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía en una paciente embarazada puede incluir la evaluación de diversos factores maternos, tales como preeclampsia anterior, hipertensión crónica, diabetes mellitus, estado trombofílico, multiparidad e índice de masa corporal (IMC). Determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía en una paciente embarazada puede incluir la evaluación de diversos factores específicos de la paciente, tales como proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía.

40 En algunas realizaciones, la determinación de los factores maternos, los factores específicos de la paciente, o ambos, comprende además obtener una muestra biológica de la paciente. La muestra biológica puede obtenerse con el fin de determinar los niveles de, o la presencia de, uno o más biomarcadores. En una realización (no según la invención), los biomarcadores comprenden PAPP-A.

Los métodos de la invención también comprenden determinar si el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía supera un riesgo umbral predeterminado, generándose el umbral predeterminado mediante análisis estadísticos tales como regresión logística.

45 En los métodos (no según la invención), el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía puede calcularse utilizando coeficientes para cada uno de los factores maternos (variables binarias), generándose los coeficientes utilizando análisis de regresión logística. El riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía puede calcularse utilizando coeficientes para cada uno de los factores específicos de la paciente, generándose los coeficientes utilizando análisis de regresión logística.

50 En una realización (no según la invención), el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía se determina mediante $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $0,328 + (2,205 \times \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) - (1,307 \times \log \text{ de MoM de PAPP-A})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y' se calcula como $-6,135 + (2,124 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,571 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (0,958 \text{ si hay diabetes mellitus}) + (1,416 \text{ si hay estado trombofílico}) - (0,487 \text{ si es múltipara}) + (0,093 \times \text{IMC})$.

Los métodos de la invención también comprenden determinar si el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía supera un riesgo umbral predeterminado.

5 Puede proporcionarse un tratamiento a la paciente embarazada si el riesgo *a posteriori* calculado de desarrollar preeclampsia tardía supera el riesgo umbral predeterminado. El tratamiento proporcionado a una paciente que se ha determinado que tiene un riesgo *a posteriori* por encima del riesgo umbral predeterminado puede incluir uno o más de lo siguiente: administrar un agente farmacéutico a la paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal.

10 En un aspecto de la invención, los factores específicos de la paciente que se evalúan no comprenden uno o más de factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β l), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endogлина soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).

15 En otras realizaciones, la invención proporciona métodos de examen para pacientes embarazadas con posibilidad de desarrollar preeclampsia temprana o tardía que comprenden las etapas descritas en el presente documento para determinar el riesgo *a priori*, el riesgo *a posteriori*, y determinar si el riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado. Aún en otras realizaciones, la invención proporciona métodos de predicción de la probabilidad de que una mujer embarazada desarrolle preeclampsia temprana o tardía, que comprenden las etapas descritas en el presente documento para determinar el riesgo *a priori*, el riesgo *a posteriori*, y determinar si el riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la siguiente descripción detallada de la invención, incluyendo las figuras y las reivindicaciones adjuntas.

Breve descripción de las figuras

25 Figura 1A. Diagrama de cajas de log de MoM de los índices de pulsatilidad mediante Doppler medios de las arterias uterinas (UtA-PI) entre los grupos de estudio. PE: preeclampsia. MoM: múltiplo de la mediana normal esperada.

Figura 1B. Diagrama de cajas de log de MoM de tensión arterial media (MAP) entre los grupos de estudio. PE: preeclampsia. MoM: múltiplo de la mediana normal esperada.

30 Figura 1C. Diagrama de cajas de log de MoM de los niveles de proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) entre los grupos de estudio. PE: preeclampsia. MoM: múltiplo de la mediana normal esperada.

Figura 2. Curvas de rendimiento diagnóstico para PE tardía (línea delgada) y temprana (línea gruesa).

Descripción detallada

35 En su sentido más amplio, la presente invención se refiere a métodos diagnósticos para tratar pacientes embarazadas en riesgo de desarrollar preeclampsia temprana, basándose en los resultados de pruebas de examen que evalúan factores maternos específicos relacionados con antecedentes médicos y obstétricos, así como factores que se obtienen de la paciente en el primer trimestre de embarazo. La invención también se refiere a métodos diagnósticos para examinar el riesgo de preeclampsia temprana y tardía, así como a métodos de predicción de la probabilidad de desarrollar preeclampsia temprana y tardía.

40 Los métodos de la invención proporcionan determinar la necesidad de proporcionar tratamientos para pacientes embarazadas que necesitan tratamiento basándose en un riesgo calculado de desarrollar preeclampsia temprana y/o tardía. La invención engloba métodos para determinar tanto el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana y tardía como el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana y tardía. La necesidad de proporcionar un tratamiento a las pacientes se determina si el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana y/o tardía supera un riesgo umbral predeterminado.

45 Se contempla que los métodos de la invención cubren todas las formas de preeclampsia, y todos los signos y síntomas de la misma. Preeclampsia se refiere a un síndrome caracterizado por el inicio de hipertensión y proteinuria tras las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa. Los síntomas adicionales de preeclampsia pueden incluir cefaleas, trastornos visuales, dolor epigástrico, trombocitopenia y función hepática anómala. La preeclampsia puede considerarse grave cuando están presentes hipertensión grave, proteinuria grave, u otros signos y síntomas de lesión orgánica específica. En ausencia de tales hallazgos, la preeclampsia a menudo se denomina leve, aunque la preeclampsia moderada puede referirse a preeclampsia con síntomas cuya gravedad está entre los de la forma grave y la leve de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento, preeclampsia temprana se refiere a preeclampsia que se desarrolla antes de las 34 semanas de gestación, y preeclampsia tardía se refiere a preeclampsia que se desarrolla a las 34

semanas de gestación o más tarde. Eclampsia se refiere al desarrollo de convulsiones tónico-clónicas generalizadas en una mujer con eclampsia en ausencia de otros estados neurológicos que pudieran explicar tales convulsiones.

5 En algunas realizaciones, la preeclampsia se diagnostica como tensión arterial (TA) sistólica mayor de o igual a aproximadamente 140 mmHg y/o TA diastólica mayor de o igual a aproximadamente 90 mmHg en al menos dos ocasiones, con cuatro horas de diferencia, que se desarrolla tras las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, así como proteinuria mayor de aproximadamente 300 mg en una muestra de orina de 24 horas. En algunas realizaciones, sin embargo, la paciente puede tener antecedentes previos de hipertensión, lo que puede denominarse hipertensión crónica o preexistente.

10 El riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana o tardía describe el riesgo de que una mujer embarazada desarrolle preeclampsia temprana o tardía basándose en factores maternos que pueden obtenerse durante el primer trimestre de embarazo, o que pueden obtenerse antes del embarazo. En una realización, los factores maternos se obtienen en de aproximadamente las 8 semanas a aproximadamente las 10 semanas de embarazo.

15 Para evaluar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana, los factores maternos pueden comprender, en una realización, preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal. En otra realización, los factores maternos pueden consistir en preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal.

20 Para evaluar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía, los factores maternos pueden comprender, en una realización (no según la invención), preeclampsia, hipertensión crónica, diabetes mellitus, estado trombofílico, multiparidad e índice de masa corporal (IMC). En otra realización (no según la invención), los factores maternos pueden consistir en preeclampsia, hipertensión crónica, diabetes mellitus, estado trombofílico, multiparidad e índice de masa corporal (IMC).

El riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana o tardía describe el riesgo de que una mujer embarazada desarrolle preeclampsia temprana o tardía basándose en factores específicos de la paciente que pueden obtenerse de una mujer embarazada durante el primer trimestre de embarazo. En una realización, los factores específicos de la paciente se obtienen en de aproximadamente las 8 semanas a aproximadamente las 10 semanas de embarazo.

25 Para evaluar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana, los factores específicos de la paciente pueden comprender, en una realización, índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media (MAP) y el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana. En otra realización, los factores específicos de la paciente consisten en índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media (MAP) y el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana.

30 En una realización, los factores específicos de la paciente utilizados en la determinación del riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β l), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM 12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).

35 En algunas realizaciones, los factores específicos de la paciente utilizados en la determinación del riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana no comprenden marcadores bioquímicos.

40 Para evaluar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía, los factores específicos de la paciente pueden comprender proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía. Los factores específicos de la paciente pueden consistir en proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía.

45 En una realización, los factores específicos de la paciente utilizados en la determinación del riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β l), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM 12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).

50 En algunas realizaciones, determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía comprende además obtener una muestra biológica de la paciente. Obtener una muestra biológica de la paciente puede comprender, por ejemplo, extraer sangre de la paciente, recoger una muestra de orina de la paciente, o recoger otro material o tejido biológico, para mediciones bioquímicas. La muestra biológica puede obtenerse con el fin de determinar los niveles de, o la presencia de, uno o más biomarcadores. En una realización (no según la invención), los biomarcadores comprenden PAPP-A.

55 Cuando el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana y/o tardía supera un riesgo umbral predeterminado, la paciente puede recibir uno o más tratamientos para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia de inicio temprano y/o tardío. La elección del tratamiento o combinación de tratamientos adecuados para una paciente dada resultará evidente para un experto en la técnica, teniendo la decisión potencialmente en cuenta la evaluación de uno o más factores clínicos de la madre y/o el feto. El

tratamiento puede seleccionarse de administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal.

- 5 Los agentes farmacéuticos administrados a la paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia pueden comprender uno o más de agentes antihipertensores tales como labetalol o nifedipino; agentes de medicación anticonvulsivante tales como sulfato de magnesio; corticosteroides prenatales; y ácido acetilsalicílico.

El tratamiento puede comprender la hospitalización de la paciente.

- 10 El tratamiento administrado a la paciente puede comprender un protocolo de monitorización específico para monitorizar a la paciente y/o al feto, y/o un aumento en la monitorización de diversos parámetros y factores de la paciente y/o el feto. En algunas realizaciones, se realiza monitorización de la tensión arterial materna al menos cada cuatro horas. En otras realizaciones, se realiza monitorización de la tensión arterial materna al menos cada de una a dos horas. En algunas realizaciones, la monitorización materna comprende estudios de laboratorio frecuentes, incluyendo los ejemplos no limitativos hemograma completo (incluyendo recuento de plaquetas y frotis); electrolitos; creatinina; alanina y aspartato aminotransferasa; ácido láctico deshidrogenasa; albúmina; perfil de coagulación (tiempo de protrombina (PT), tiempo de tromboplastina parcial (PPT), fibrinógeno); y pruebas de la función hepática. Los estudios de laboratorio pueden realizarse una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, una vez cada dos días o una vez a la semana, por ejemplo.

- 20 En algunas realizaciones, la monitorización materna puede comprender la evaluación frecuente de los síntomas maternos, incluyendo una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día. En algunas realizaciones, la evaluación de los síntomas maternos puede tener lugar una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana. Los síntomas maternos pueden comprender cefalea, cambios en la visión, dolor epigástrico o abdominal, actividad fetal disminuida, hemorragia vaginal, edema pulmonar, insuficiencia renal, trombocitopenia grave, síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y bajo recuento de plaquetas), parto prematuro; rotura prematura de membranas; y estado mental alterado. La monitorización materna también puede comprender la evaluación frecuente del aporte hídrico y la diuresis.

- 30 En algunas realizaciones, la monitorización fetal puede comprender la evaluación frecuente del bienestar fetal, que comprende evaluar el recuento de movimientos fetales, cardiotocografías en reposo, determinación del volumen de líquido amniótico, estimación del crecimiento fetal, velocimetría Doppler de la arteria umbilical, y evaluación de la frecuencia cardíaca fetal. Las evaluaciones del feto pueden tener lugar una vez a la semana, dos veces a la semana, tres veces a la semana, cuatro veces a la semana o cinco veces a la semana. En algunas realizaciones, la evaluación fetal puede tener lugar una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día o seis veces al día.

Los tratamientos también pueden comprender implementar un cambio en la dieta o la nutrición, que puede comprender, por ejemplo, aporte complementario de calcio, aporte complementario de selenio y aporte complementario de antioxidantes (tales como vitaminas A y C). Un tratamiento de este tipo también puede incluir reposición nutricional, en casos de proteinuria, reponiendo de ese modo las proteínas excretadas en la orina.

- 40 El tratamiento puede comprender obtener una muestra biológica de la paciente o del feto, tal como, por ejemplo, extraer una muestra de sangre o recoger una muestra de orina para mediciones bioquímicas, obtener una muestra de orina para medir la diuresis, u obtener una muestra de líquido amniótico.

El tratamiento puede comprender provocar el parto del feto, lo que puede realizarse mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, tal como inducción al parto mediante parto vaginal o cesárea.

- 45 Los métodos de la invención comprenden determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana o tardía, y comparar ese el riesgo con un riesgo umbral predeterminado. En una realización, los métodos de la invención comprenden además una etapa de imprimir los resultados, o visualizar los resultados en un ordenador, y proporcionar los resultados impresos o visualizados a la paciente, a un médico o a un cuidador. Los resultados impresos o visualizados comprenden uno o más del riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana y/o tardía, el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana y/o tardía, una comparación del riesgo *a posteriori* y el riesgo umbral predeterminado, y si el riesgo *a posteriori* supera o no el riesgo umbral predeterminado.

- 50 Puede administrarse un tratamiento a la paciente si el riesgo *a posteriori* para preeclampsia temprana y/o tardía supera un riesgo umbral predeterminado. En algunas realizaciones, el riesgo umbral predeterminado es de aproximadamente 1 de 5, aproximadamente 1 de 15, aproximadamente 1 de 25, aproximadamente 1 de 35, aproximadamente 1 de 45, aproximadamente 1 de 55, aproximadamente 1 de 65, aproximadamente 1 de 75, aproximadamente 1 de 85, aproximadamente 1 de 100, aproximadamente 1 de 125, aproximadamente 1 de 150, aproximadamente 1 de 175, o aproximadamente 1 de 200.

Los métodos de la invención comprenden determinar el riesgo *a priori* y el riesgo *a posteriori* de que una paciente desarrolle preeclampsia temprana. La determinación tiene en cuenta los factores maternos específicos y específicos de la paciente descritos en el presente documento, utilizando metodología estadística adecuada conocida por los expertos en la técnica. En una realización, el riesgo *a priori* se calcula utilizando coeficientes para cada uno de los factores maternos, generándose los coeficientes utilizando, por ejemplo, análisis de regresión logística. En otra realización, el riesgo *a posteriori* se calcula utilizando coeficientes para cada uno de los factores específicos de la paciente, generándose los coeficientes utilizando, por ejemplo, análisis de regresión logística.

En la obtención de modelos específicos para determinar el riesgo *a priori* y *a posteriori* utilizando pruebas estadísticas apropiadas conocidas por los expertos en la técnica, en algunas realizaciones (no según la invención), los niveles de marcadores bioquímicos, tales como PAPP-A pueden convertirse en múltiplos de la mediana normal esperada (MoM), que entonces pueden corregirse para factores que comprenden, por ejemplo, longitud cefalocaudal, edad materna, índice de masa corporal, estado tabaquismo y diabetes, y etnia.

Puede realizarse transformación logarítmica para normalizar valores tales como el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y la tensión arterial media.

Pueden generarse curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) para analizar la eficacia de los modelos.

En algunas realizaciones de la invención, la tasa de detección de determinar si una paciente desarrollará o no preeclampsia temprana basándose en los métodos de la invención es de al menos aproximadamente el 90% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%, en otra realización la tasa de detección es de al menos aproximadamente el 80% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%, y aún en otra realización, la tasa de detección es de al menos aproximadamente el 70% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5%.

En algunas realizaciones de la invención, la tasa de detección de determinar si una paciente desarrollará o no preeclampsia tardía basándose en los métodos de la invención es de al menos aproximadamente el 40% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%, en otra realización la tasa de detección es de al menos aproximadamente el 40% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%, y aún en otra realización, la tasa de detección es de al menos aproximadamente el 30% con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 5%.

En una realización, el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana se determina mediante el cálculo: $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $-0,363 + (2,653 \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) + (12,88 \times \log \text{ de MoM de UtA-PI medio}) + (25,915 \times \log \text{ de MoM de tensión arterial media})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante el cálculo: $e^{Y'}/[1 + e^{Y'}]$, donde Y' se calcula como $-5,617 + (2,659 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,729 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (3,765 \text{ si hay enfermedad renal})$. En la determinación del riesgo *a priori* en la fórmula, se añade un valor de 2,659 a Y' si la paciente ha tenido preeclampsia previamente, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no ha tenido preeclampsia previamente. Además, se añade un valor de 1,729 a Y' si la paciente tiene antecedentes de hipertensión crónica, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no tiene antecedentes de hipertensión crónica. Además, se añade un valor de 3,765 a Y' si la paciente tiene enfermedad renal, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no tiene enfermedad renal.

En una realización (no según la invención), el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía se determina mediante el cálculo: $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $0,328 + (2,205 \times \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) - (1,307 \times \log \text{ de MoM de PAPP-A})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante el cálculo: $e^{Y'}/[1 + e^{Y'}]$, donde Y' se calcula como $-6,135 + (2,124 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,571 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (0,958 \text{ si hay diabetes mellitus}) + (1,416 \text{ si hay estado trombofílico}) - (0,487 \text{ si es múltipara}) + (0,093 \times \text{IMC})$. En la determinación del riesgo *a priori* en la fórmula, se añade un valor de 2,124 a Y' si la paciente ha tenido preeclampsia previamente, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no ha tenido preeclampsia previamente. Se añade un valor de 0,958 a Y' si la paciente tiene diabetes mellitus, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no tiene diabetes mellitus. Además, se añade un valor de 1,416 a Y' si la paciente tiene un estado trombofílico, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no tiene un estado trombofílico. Además, se añade un valor de 0,487 a Y' si la paciente es múltipara, y se añade un valor de 0 a Y' si la paciente no es múltipara.

En una realización, se proporciona un método de determinación de la necesidad de tratar una paciente embarazada que comprende: (a) determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores maternos que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores maternos usados) preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal; (b) determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores específicos de la paciente que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores específicos de la paciente usados) índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media (MAP) y dicho riesgo *a priori*; (c) determinar si dicho riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado; y (d) determinar la necesidad de proporcionar un tratamiento a dicha paciente si dicho riesgo *a posteriori* supera dicho riesgo umbral, seleccionándose dicho tratamiento de: administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de

mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal. Los factores específicos de la paciente no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1). La tasa de detección para detectar preeclampsia temprana es de al menos aproximadamente el 80%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%; o la tasa de detección para detectar preeclampsia temprana es de al menos aproximadamente el 90%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%.

En una realización (no según la invención), se proporciona un método de tratamiento de una paciente embarazada que comprende: (a) determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía a partir de factores maternos que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores maternos usados) preeclampsia anterior, hipertensión crónica, diabetes mellitus, estado trombofílico, multiparidad e índice de masa corporal (IMC); (b) determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía a partir de factores específicos de la paciente que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores específicos de la paciente usados) proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y dicho riesgo *a priori*; (c) determinar si dicho riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado; y (d) proporcionar un tratamiento a dicha paciente si dicho riesgo *a posteriori* supera dicho riesgo umbral, seleccionándose dicho tratamiento de: administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; o aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal. Los factores específicos de la paciente no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).

En una realización, se proporciona un método de determinación de la necesidad de tratar una paciente embarazada que comprende: (a) determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores maternos que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores maternos usados) preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal; (b) determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores específicos de la paciente que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores específicos de la paciente usados) índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media (MAP) y dicho riesgo *a priori*; (c) determinar si dicho riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado; y (d) determinar la necesidad de un tratamiento a dicha paciente si dicho riesgo *a posteriori* supera dicho riesgo umbral, seleccionándose dicho tratamiento de: administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal. Los factores específicos de la paciente no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1). La tasa de detección para detectar preeclampsia temprana es de al menos aproximadamente el 80%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%; o la tasa de detección para detectar preeclampsia temprana es de al menos aproximadamente el 90%, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%. El riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana se determina mediante el cálculo: $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $-0,363 + (2,653 \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) + (12,88 \times \log \text{ de MoM de UtA-PI medio}) + (25,915 \times \log \text{ de MoM de tensión arterial media})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante el cálculo: $e^{Y'}/[1 + e^{Y'}]$, donde Y' se calcula como $-5,617 + (2,659 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,729 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (3,765 \text{ si hay enfermedad renal})$.

En una realización (no según la invención), se proporciona un método de tratamiento de una paciente embarazada que comprende: (a) determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia tardía a partir de factores maternos que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores maternos usados) preeclampsia anterior, hipertensión crónica, diabetes mellitus, estado trombofílico, multiparidad e índice de masa corporal (IMC); (b) determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía a partir de factores específicos de la paciente que consisten en (mediante lo cual quiere decirse los únicos factores específicos de la paciente usados) proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y dicho riesgo *a priori*; (c) determinar si dicho riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado; y (d) proporcionar un tratamiento a dicha paciente si dicho riesgo *a posteriori* supera dicho riesgo umbral, seleccionándose dicho tratamiento de: administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; o aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal. Los factores específicos de la paciente no comprenden factor de crecimiento

5 placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1). El riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia tardía se determina mediante el cálculo: $e^Y/[1 + e^Y]$, donde Y se calcula como $0,328 + (2,205 \times \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) - (1,307 \times \log \text{ de MoM de PAPP-A})$; y donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante el cálculo: $e^{Y'}/[1 + e^{Y'}]$, donde Y' se calcula como $-6,135 + (2,124 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,571 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (0,958 \text{ si hay diabetes mellitus}) + (1,416 \text{ si hay estado trombotico}) - (0,487 \text{ si es múltipara}) + (0,093 \times \text{IMC})$.

Ejemplos

10 Los siguientes ejemplos describen aspectos específicos de la invención para ilustrar la invención, pero no deben interpretarse que limitan la invención, ya que los ejemplos proporcionan simplemente metodología específica útil en la comprensión y la puesta en práctica de la invención y sus diversos aspectos.

Ejemplo 1

15 El siguiente estudio se realizó con el fin de desarrollar un modelo predictivo basado en regresión logística para preeclampsia de inicio temprano y tardío.

Métodos y pacientes

20 Una cohorte prospectiva estaba compuesta por embarazos únicos sometidos al examen del primer trimestre de rutina en el Departamento de Medicina Materno-Fetal del Hospital Clinic de Barcelona. El Comité de Ética local aprobó el protocolo de estudio y cada paciente facilitó el consentimiento informado por escrito. Se calculó la edad gestacional de todos los embarazos basándose en la longitud cefalocaudal (CRL) en la ecografía del primer trimestre. Se registraron los antecedentes médicos y las características maternas y se midieron la tensión arterial, UtA, y las concentraciones plasmáticas de PAPP-A y GCh- β en el primer trimestre.

25 Entre mayo de 2007 y octubre de 2009, se sometieron a examen un total de 5,759 mujeres. De estas participantes, se excluyeron un total de 589 (el 10,2%) por los siguientes motivos (no exclusivamente): datos ausentes de resultados (n=525), anomalías fetales importantes o cromosomopatías (n=25), aborto espontáneo o muerte fetal antes de las 24 semanas (n=80), y aborto provocado en ausencia de indicación médica (n=21). Una vez excluidas estas participantes, permanecieron en el estudio 5.170 casos.

30 Los antecedentes médicos y las características maternas se registraron de manera prospectiva en el momento de la ecografía del primer trimestre (11,0-13,6 semanas) a través de un cuestionario a la paciente. Las características registradas fueron: antecedentes médicos y obstétricos, edad materna, etnia, estado de tabaquismo, número de partos, altura y peso.

35 Un enfermero midió la tensión arterial automáticamente con un dispositivo OMRON M6 Comfort (OMRON Corporation, Kioto, Japón) calibrado, en una clínica para pacientes ambulatorios según un procedimiento convencional. La tensión arterial se midió en un brazo (derecho o izquierdo) sin distinción mientras que las mujeres estaban sentadas, y tras un reposo de 5 minutos. La tensión arterial media (MAP) se calculó como: $\text{tensión arterial diastólica} + (\text{sistólica} - \text{diastólica})/3$.

Se realizó la evaluación de UtA por vía transvaginal durante la ecografía del primer trimestre. Se midieron automáticamente los índices de pulsatilidad (PI) de las arterias uterinas y se calculó el PI medio de las arterias uterinas (UtA-PI).

40 Se midieron la PAPP-A y la GCh- β libre en suero materno usando el analizador AUTODELFIA XPRESS (Perkin-Elmer Life Sciences, Turku, Finlandia) entre las 8 y las 12 semanas de gestación. A continuación, se convirtieron estos niveles en múltiplos de la mediana normal esperada (MoM), que se corrigieron para la CRL, la edad materna, el índice de masa corporal (IMC), el estado de tabaquismo y diabetes, y la etnia.

45 Se definió preeclampsia como TA sistólica ≥ 140 mmHg y/o TA diastólica ≥ 90 mmHg al menos en dos ocasiones con 4 horas de diferencia, que se desarrolla tras las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas, y proteinuria > 300 mg en una muestra de orina de 24 horas. Se definió preeclampsia temprana como preeclampsia que requiere parto antes de las 34 semanas. Los médicos que realizaron el diagnóstico no conocían los parámetros del estudio obtenidos durante el primer trimestre.

Análisis estadístico

50 Se realizaron la prueba de la U de Mann-Whitney y la prueba de la χ^2 cuadrado de Pearson para obtener comparaciones univariantes de variables cuantitativas y cualitativas, respectivamente, entre los grupos. Se realizó una corrección de Bonferroni *a posteriori* para mantener un error de tipo I de 0,05 (valor de p = 0,025).

5 Se realizaron transformaciones logarítmicas para normalizar UtA-PI medio y MAP. Se calcularon los valores logarítmicos esperados para todos los casos usando un análisis de regresión lineal de casos no afectados y se incluyeron las siguientes covariables: edad materna en la ecografía del primer trimestre (años), longitud cefalocaudal en la ecografía del primer trimestre (milímetros), altura (centímetros) y peso (kilogramos) maternos en el examen, número de partos (núlparas frente a multíparas), estado de tabaquismo en el examen (0, 1-9, 10-19 y más de 20 cigarrillos/día), y etnia (blanca europea, sudamericana, negra y otras). Se expresó cada valor individual observado como un MoM del valor esperado.

10 Se usó regresión logística para estimar el riesgo *a priori* de cada mujer con respecto a las siguientes covariables: antecedentes médicos anteriores de diabetes; hipertensión crónica; enfermedades renales o autoinmunitarias; estados trofoblásticos congénitos y adquiridos; antecedentes obstétricos previos de preeclampsia o restricción de crecimiento intrauterino; edad materna; IMC (kg/m²); tabaquismo (cigarrillos/días); etnia y número de partos.

15 Se realizó análisis de regresión logística para estimar los riesgos individuales para preeclampsia temprana y tardía con respecto a las siguientes covariables: riesgo *a priori* (transformada logarítmica), log de MoM de UtA-PI medio, log de MoM de MAP, log de MoM de PAPP-A y log de MoM de GCh-βl.

Se realizaron curvas de rendimiento diagnóstico (ROC) para analizar la eficacia del modelo, que se expresó como las tasas de detección para diferentes puntos de corte de las tasas de falsos positivos.

En todos los modelos de regresión, se realizaron algoritmos de avance gradual para seleccionar variables en un punto de corte de 0,05. Se evaluaron los modelos de bondad de ajuste mediante el cálculo de R² de Nagelkerke.

20 Se usó el paquete estadístico SPSS 18.0 de IBM (Nueva York, EE.UU.) para realizar todos los análisis estadísticos y se generaron gráficos con el software MedCalc (Mariakerke, Bélgica).

Resultados

Entre las 5.170 mujeres incluidas en el estudio, 136 (el 2,6%) desarrollaron preeclampsia, incluyendo 110 (el 2,1%) casos de preeclampsia tardía y 26 (el 0,5%) casos de preeclampsia temprana. La tabla 1 muestra las características epidemiológicas y clínicas de la población por grupo de estudio.

25 Tabla 1

	No afectadas (n=5034)	PE tardía (n=110)	PE temprana (n=26)
Edad en años, mediana (IQR)	32 (28-35,4)	33,2 (29-36,3)	31,3 (29,9-36,5)
IMC en Kg/m ² ; mediana (IQR)	24 (22,7-24,7)	24,6 (23,5-26,4) [#]	24,4 (22,7-28)
Etnia			
Blanca europea; n (%)	3757 (74,6)	73 (66,4)	15 (57,7)
Negra; n (%)	22 (0,4)	1 (0,9)	1 (3,8)
Sudamericana; n (%)	784 (15,6)	28 (25,5)	6 (23,1)
Otras; n (%)	471 (9,4)	8 (7,3)	4 (15,4)
Estado de tabaquismo			
No; n (%)	4637 (92,1)	100 (90,9)	24 (92,3)
<10 cigarrillos/día; n (%)	107 (2,1)	4 (3,6)	0 (0)
10-20 cigarrillos/día; n (%)	245 (4,9)	4 (3,6)	1 (3,8)
>20 cigarrillos/día; n (%)	45 (0,9)	2 (1,8)	1 (3,8)
Antecedentes médicos			
Hipertensión crónica; n (%)	48 (1)	10 (9,1) [#]	4 (15,4) ⁺
Diabetes mellitus; n (%)	88 (1,7)	7 (6,4) [#]	0(0)
Enfermedad renal; n (%)	6 (0,1)	0	3 (11,5) ⁺

ES 2 718 905 T3

Enfermedad autoinmunitaria; n (%)	68 (1,4)	4 (3,6)	1 (3,8)
Trastornos de coagulación; n (%)	40 (0,8)	4 (3,6) [#]	0(0)
Antecedentes obstétricos			
Nulípara; n (%)	2971 (59)	70 (63,6)	14 (53,8)
Preeclampsia anterior; n (%)	28 (0,6)	10 (9,1) [#]	5 (19,2) ⁺
IUGR; n (%)	28 (0,6)	1 (0,9)	3 (11,5) ⁺
TA media; mediana (IQR)	78,5 (74,1-83,1)	79,4 (74,9-84,1)	85,7 (80-89,7) ⁺
UtA PI medio; mediana (IQR)	1,67 (0,53-1,25)	1,68 (1,54-1,84)	2,23 (1,75-3) ⁺
Bioquímica sérica materna			
PAPP-A (MoM); mediana (IQR)	1,06 (0,53-1,25)	0,55 (0,28-1,05) [#]	0,87 (0,44-1,24)
GCh-β (MoM); mediana (IQR)	1 (0,63-1,16)	0,96 (0,55-1,15)	0,92 (0,5-1,04)
IQR: Intervalo intercuartílico; IMC: Índice de masa corporal; PE: Preeclampsia; IUGR: restricción de crecimiento intrauterino; PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo; GCh-β: gonadotropina coriónica humana β; TA, tensión arterial; UtA PI, índices de pulsatilidad de las arterias uterinas; MoM: Múltiplo de la mediana normal esperada. Comparaciones significativas entre no afectada y PE tardía (#); no afectada y PE temprana (+); y PE tardía y temprana (*)			

La siguiente fórmula se ajusta mejor al Log de UtA PI medio esperado: $0,668018 - (0,002772 \cdot \text{CRL}) - (0,001536 \cdot \text{altura}) - (0,001151 \cdot \text{edad materna})$; $R^2 = 4,6\%$.

La siguiente fórmula se ajusta mejor al Log de MAP esperado: $1,803485 + (0,002990 \cdot \text{IMC}) + (0,000645 \cdot \text{edad materna}) - (0,00421 \text{ si es sudamericana})$; $R^2 = 13,1\%$.

- 5 Las figuras 1a-1c muestran la distribución en el log de MoM de UtA PI medio, MAP y PAPP-A entre los diferentes grupos de estudio. El log de MoM de UtA-PI medio fue significativamente mayor en el grupo de PE temprana en comparación con los grupos de no afectadas ($p < 0,001$) y de PE tardía ($p = 0,001$). De manera similar, el log de MoM de MAP fue significativamente superior en el grupo de PE temprana que en los grupos de no afectadas ($p = 0,001$) y de PE tardía ($p < 0,001$). El log de MoM de PAPP-A fue significativamente menor en el grupo de PE tardía en comparación con el grupo de no afectadas ($p < 0,001$).

10

El siguiente modelo se ajusta mejor al riesgo *a priori* para PE tardía y temprana [$\text{riesgo } a \text{ priori} = e^y / (1 + e^y)$]:

Y de PE tardía = $-6,135 + (2,124 \text{ si hay PE anterior}) + (1,571 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (0,958 \text{ si hay diabetes mellitus}) + (1,416 \text{ si hay estado trombofílico}) - (0,487 \text{ si es múltipara}) + (0,093 \cdot \text{IMC})$; $R^2 = 7,9\%$.

15 Y de PE temprana = $5,617 + (2,659 \text{ si hay PE anterior}) + (1,729 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (3,765 \text{ si hay enfermedad renal})$; $R^2 = 13,4\%$.

Los siguientes modelos se ajustan mejor al riesgo *a posteriori* específico de la paciente ($\text{riesgo } a \text{ posteriori} = e^y / [1 + e^y]$):

Y de PE tardía = $0,328 + (2,205 \cdot \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) - (1,307 \cdot \log \text{ de MoM de PAPP-A})$; $R^2 = 10,1\%$

20 Y de PE temprana = $-0,363 + (2,653 \cdot \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) + (12,88 \cdot \log \text{ de MoM de UtA-PI medio}) + (25,915 \cdot \log \text{ de MoM de MAP})$; $R^2 = 36,6\%$.

Se analizó la eficacia del modelo usando una curva ROC, expresándose la eficacia como las tasas de detección para diferentes puntos de corte de las tasas de falsos positivos. La figura 2 muestra la ROC para los modelos de PE tardía (AUC: 0,710; IC del 95%: 0,658-0,763) y PE temprana (AUC: 0,951; IC del 95%: 0,925-0,977).

25 La eficacia diagnóstica para la PE tardía y temprana para tasa de falsos positivos (FPR) del 5%, el 10% y el 15% se presenta en la tabla 2a a continuación.

Tabla 2

	Punto de corte de riesgo	Prevalencia de + (%)	DR	FPR	+LHR	+LHR
PE tardía	>1/14	6,3	29,4		5,39	0,75
	>1/18	11,4	39,6	10	3,61	0,7
	>1/22	16,4	42,2	15	2,73	0,68
PE temprana	>1/88	5,8	69,2		12,7	0,33
	>1/180	10,8	80,8	10	7,74	0,21
	>1/308	15,8	92,3	15	5,98	0,09

PE: preeclampsia; DR: Tasa de detección; FPR: Tasa de falsos positivos; +LHR: Razón de probabilidad positiva; -LHR: Razón de probabilidad negativa

Los resultados de este estudio demuestran que puede utilizarse la combinación de factores maternos específicos y específicos de la paciente con el fin de predecir la preeclampsia tanto de inicio temprano como tardío en mujeres en el primer trimestre de embarazo.

5 **Ejemplo 2**

Se proporciona la aplicación de los datos de una paciente específica a los modelos descritos en el ejemplo 1. Los modelos se aplican a una mujer de 35 años de edad con una mutación en el gen de protrombina, pero sin ninguna otra afección médica, que estaba embarazada por primera vez. En el momento de la ecografía del primer trimestre (CRL: 65 mm), la altura de la paciente era de 165 cm y su peso era de 65 kg (IMC 23,8 kg/m²). La paciente tenía un UtA-PI medio de 1,85, una MAP de 90 mmHg y una PAPP-A de 0,87 MoM. Los siguientes anteriores se basan en los datos obtenidos de esta paciente.

El log de UtA-PI medio esperado es: $0,668018 - (0,002772 * 65) - (0,001536 * 165) - (0,001151 * 35) = 0,194$

El log de MoM de UtA PI medio es: $\log(1,85) - 0,194 = 0,073$

El log de MAP esperado es: $1,803485 + (0,00299 * 23,8) + (0,000645 * 35) = 1,897$

15 El log de MoM de MAP es: $\log(90) - 1,897 = 0,057$

La posibilidad *priori* para PE temprana es: $Y = -5,617$

El riesgo *a priori* = $e^{-5,617} / (1 + e^{-5,617}) = 0,0036$

La posibilidad *a posteriori* para PE temprana es: $Y = -0,363 + (2,653 * \log(0,0036)) + (12,88 * 0,073) + (25,915 * 0,057) = -4,4287$

20 El riesgo *a posteriori* = $e^{-4,4287} / (1 + e^{-4,4287}) = 0,0118 = 1/85$.

Una paciente que tiene los mismos resultados, pero con un UtA-PI medio de 2,5 tendría un riesgo de 1/17 para PE temprana.

REIVINDICACIONES

1. Método de examen y predicción de la probabilidad de que una paciente embarazada desarrolle preeclampsia temprana y de determinación de la necesidad de proporcionar un tratamiento a dicha paciente que comprende:
- 5 (a) determinar el riesgo *a priori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores maternos que comprenden preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal;
- (b) determinar el riesgo *a posteriori* de desarrollar preeclampsia temprana a partir de factores específicos de la paciente que comprenden el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), la tensión arterial media (MAP) y dicho riesgo *a priori*;
- (c) determinar si dicho riesgo *a posteriori* supera un riesgo umbral predeterminado; y
- 10 (d) determinar la necesidad de proporcionar un tratamiento a dicha paciente si dicho riesgo *a posteriori* supera dicho riesgo umbral, seleccionándose dicho tratamiento de: administrar un agente farmacéutico a dicha paciente para prevenir, tratar, reducir la gravedad de, o retrasar el comienzo de preeclampsia o eclampsia; implementar un cambio en la dieta o la nutrición; inducir el parto; realizar una cesárea; aumentar la frecuencia de mediciones de la tensión arterial para dicha paciente; aumentar la frecuencia de análisis de sangre; y aumentar la frecuencia de monitorización fetal,
- 15 en el que dicho riesgo *a posteriori* se determina mediante $e^Y/[1 + e^Y]$, donde
- $$Y = -0,363 + (2,653 \log \text{ de riesgo } a \text{ priori}) + (12,88 \times \log \text{ de MoM de UtA-PI medio}) + (25,915 \times \log \text{ de MoM de tensión arterial media})$$
- donde dicho riesgo *a priori* se determina mediante $e^{Y'}/[1 + e^{Y'}]$, donde
- 20 $Y' = -5,617 + (2,659 \text{ si hay preeclampsia anterior}) + (1,729 \text{ si hay hipertensión crónica}) + (3,765 \text{ si hay enfermedad renal})$.
2. Método según la reivindicación 1, en el que dichos factores maternos consisten en preeclampsia anterior, hipertensión crónica y enfermedad renal.
- 25 3. Método según la reivindicación 1, en el que dichos factores específicos de la paciente consisten en índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (UtA-PI), tensión arterial media y dicho riesgo *a priori*.
4. Método según la reivindicación 1, en el que dichos factores específicos de la paciente no comprenden factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), gonadotropina coriónica humana β libre (GCh- β), proteína placentaria 13 (PP13), inhibina A, una desintegrina y metaloproteasa-12 (ADAM12), o proteínas antiangiogénicas incluyendo endoglina soluble (sEng) y la forma truncada soluble del receptor de VEGF de longitud completa de tipo 1 (sFlt1).
- 30 5. Método según la reivindicación 1, en el que dichos factores específicos de la paciente no comprenden marcadores bioquímicos.
6. Método según la reivindicación 1, en el que dicho riesgo *a priori* se calcula utilizando coeficientes de variables binarias para cada uno de dichos factores maternos, generándose dichos coeficientes utilizando análisis de regresión logística.
- 35 7. Método según la reivindicación 1, en el que dicho riesgo *a posteriori* se calcula utilizando coeficientes para cada uno de dichos factores específicos de la paciente, generándose dichos coeficientes utilizando análisis de regresión logística.
8. Método según la reivindicación 1, en el que dicha etapa (c) de determinación tiene una tasa de detección de al menos aproximadamente el 80% y una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 10%, preferiblemente en el que dicha etapa (c) de determinación tiene una tasa de detección de al menos aproximadamente el 90% y una tasa de falsos positivos de aproximadamente el 15%.
- 40

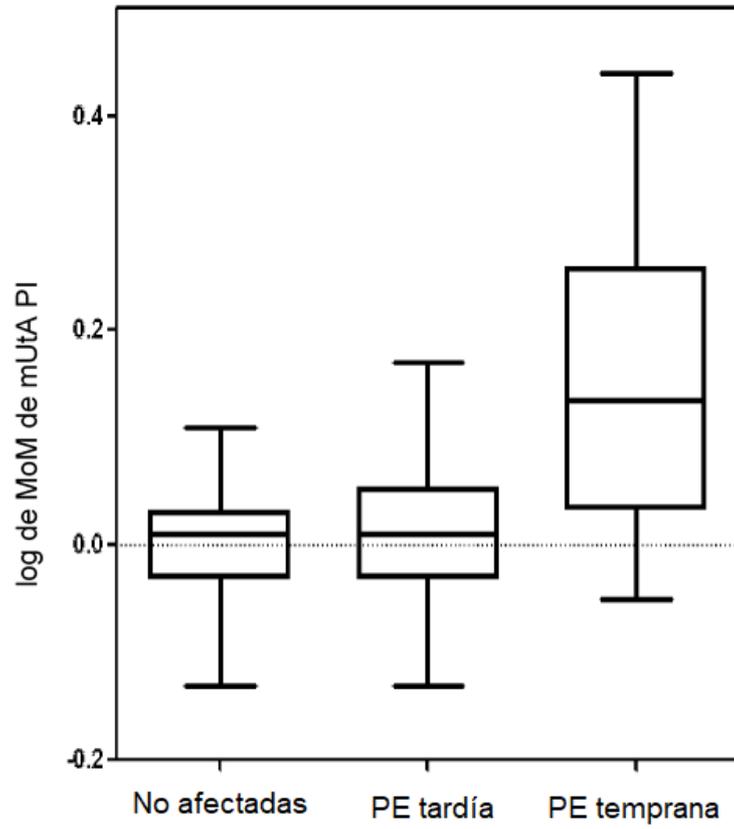


FIG. 1A

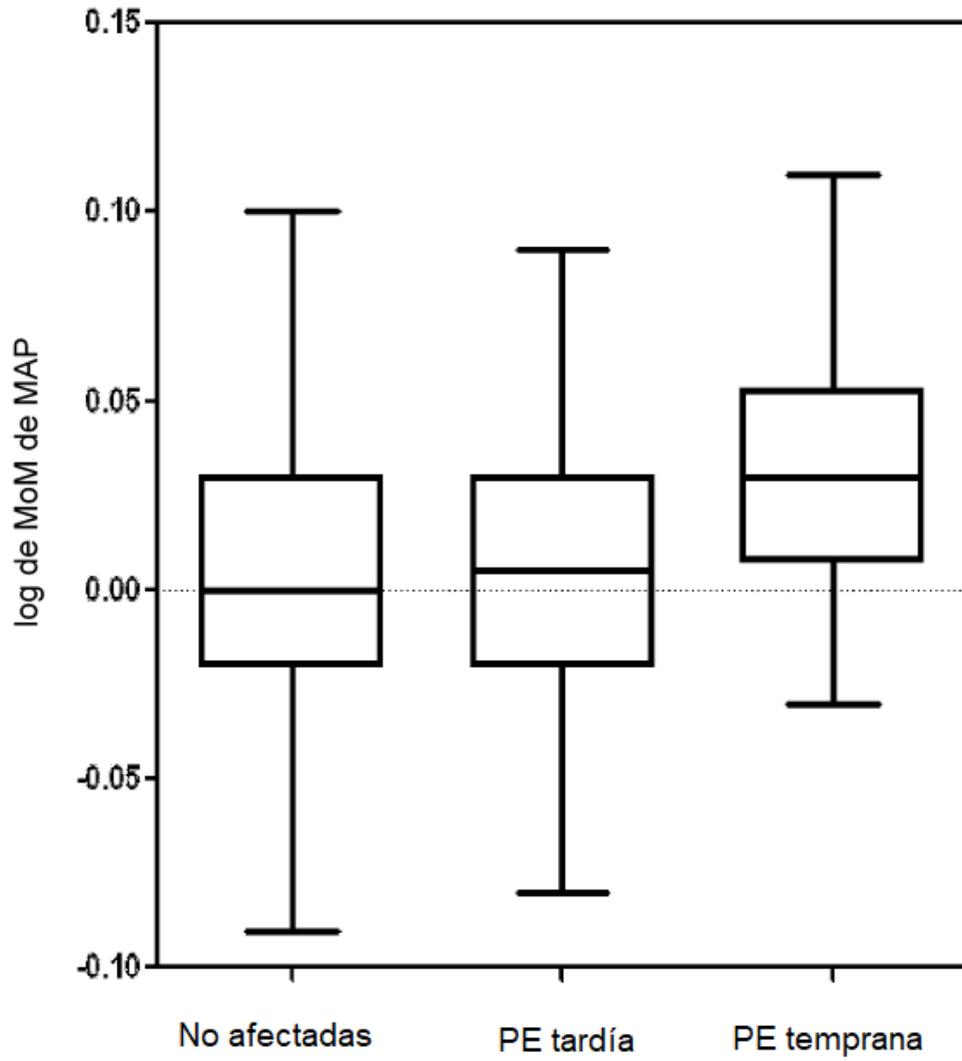


FIG. 1B

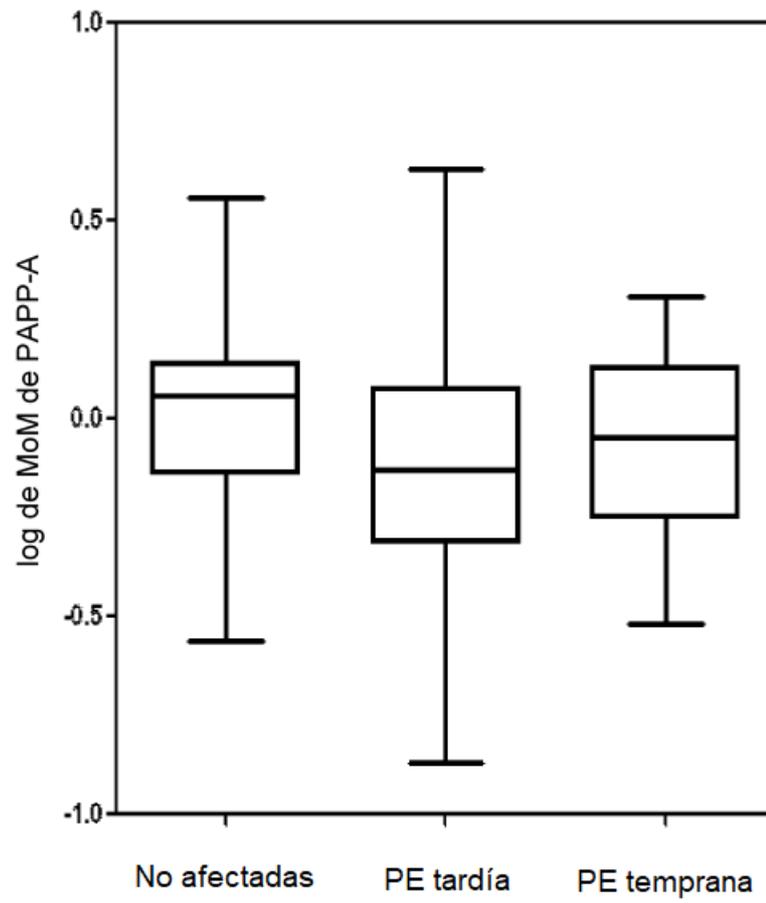


FIG. 1C

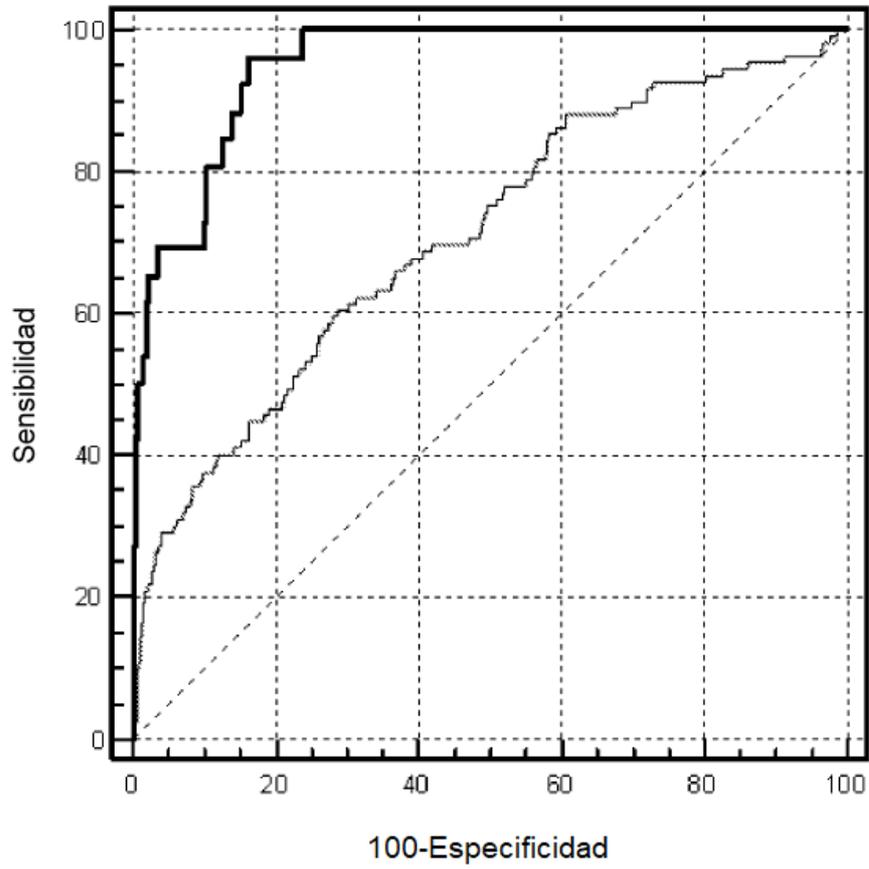


FIG. 2