



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes**

**Estandarización de un instrumento clínico
ponderado para identificar pacientes con alta
probabilidad de presentar preeclampsia .**

TESIS
que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL
PRESENTA
DR. JAVIER ROMERO BRITO

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN

DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA
DIRECTOR DE TESIS

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTOR DE TESIS



MEXICO, DF.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**ESTANDARIZACIÓN DE UN INSTRUMENTO CLÍNICO
PONDERADO PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON
ALTA PROBABILIDAD DE PRESENTAR PREECLAMPSIA.**



DR. RODRIGO AYALA YAÑEZ

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

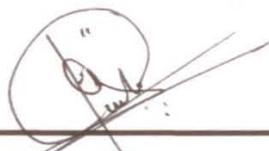
Profesora titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DRA. DULCE MARÍA CAMARENA CABRERA

Directora de Tesis

Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

Director de Tesis

Médico Adscrito Departamento de Medicina Materno Fetal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Agradecimientos:

Gracias a todas aquellas personas que de una u otra forma han contribuido a conseguir una meta más en mi vida. Gracias a mi familia, a mis amigos, a mis compañeros, a mis maestros pero sobretodo a Dios por darme las herramientas necesarias para concluir una fase de mi formación médica.

Dr. Javier Romero Brito.

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVOS.....	27
HIPÓTESIS.....	28
METODOLOGÍA	28
DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN	43
CONCLUSIONES	46
ANEXOS	49
FIGURAS.....	61
CUADROS.....	62
REFERENCIAS	73

RESUMEN

Objetivo: Diseñar y estandarizar un instrumento ponderado basado en características clínicas que identifique pacientes con alta probabilidad de presentar preeclampsia (PE) en población general.

Material Y Métodos: Se diseñó un instrumento clínico ponderado, en base a revisión de la literatura médica, identificando variables clínicas maternas. Se estandarizó el instrumento incluyendo dos evaluadores, se seleccionaron 15 expedientes al azar para la aplicación del instrumento recién creado. Cada expediente fue revisado en dos ocasiones no consecutivas por los dos evaluadores. Se realizó el análisis estadístico, utilizando la evaluación de la concordancia, con el índice de Kappa (SPSS-20)

Resultados: Se identificaron y utilizaron para la construcción del instrumento los siguientes factores : obesidad RR 2.47(IC95%2.27-2.68), edad materna mayor 40 RR 1.96 (IC95% 1.57-2.43), primiparidad RR 2.91 (IC95% 2.68-3.16), antecedente PE (RR 7.18 (IC95% 6.35-8.11), embarazo múltiple (RR 2.92 (IC 95% 3.09-4.02), DM pregestacional (RR 3.53 (IC95% 2.82-4.2), HASC (RR 7.49 (IC95% 5.21-10.77), enfermedades autoinmunes como SAAF (RR 9.76 (IC 95% 5.94-15.04), LES (RR 1.97 (IC95%1.14-3.41), AR (RR 2.51 (IC95% 1.04-6.04), disminución del riesgo de presentar PE con la utilización profiláctica de ASA (RR 0.11 (0.04-0.33) y calcio (RR 0.17 (IC95% 0.07-0.41). La concordancia interobservador (kappa) fue de 0.838 (IC 05% 0.721-0.956) y la intraobservador en el evaluador 1 y 2, se obtuvo un índice de Kappa de 0.954 (IC 95% 0.891-1.017) y 0.928 (IC 95% 0.848-1.009).

Conclusiones: Los resultados en conjunto de la concordancia intra e interobservador demuestran que el instrumento recién creado es una herramienta reproducible y que por lo tanto cumple uno de los requisitos básicos de las fases iniciales de creación/implementación de una prueba diagnóstica

INTRODUCCIÓN

La hipertensión aislada que se desarrolla después de las 20 semanas de embarazo en una mujer previamente normotensa es definida como hipertensión gestacional. Cuando la hipertensión se acompaña de proteinuria, se llama preeclampsia PE. La PE es casi exclusiva de humanos, probablemente de etiología multifactorial, aunque la mayoría de los casos de PE son caracterizados por una remodelación de la vasculatura uterina anormal secundaria a una invasión trofoblástica de la capa muscular de las arterias uterinas inadecuada.

Es la complicación médica más frecuentemente encontrada en el embarazo. Dependiendo de la población estudiada afecta de un 5 hasta 15 % de los embarazos, provocando 10 % de las muertes fetales, 15 % de los nacimientos pretérmino y hasta 100 000 muertes maternas a nivel mundial, generando costo promedio en países desarrollados de £ 9 000 por cada paciente con esta afección.

La importancia de esta condición aumenta cuando se analizan los resultados de los estudios encontrando que una proporción sustancial de los casos de muerte materna o fetal se pudieron evitar con un manejo adecuado.

La identificación de las pacientes que tienen mayor probabilidad de presentar PE puede permitir clasificar a las pacientes para una supervisión más estrecha e implementar una intervención médica que mejore los resultados perinatales y así para prevenir, retrasar o disminuir la severidad de la enfermedad o en caso de que todo lo anterior no de resultado, decidir el mejor momento interrumpir el embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es una de las principales causas responsables de la morbi-mortalidad perinatal en nuestro país; se caracteriza por fenómenos de placentación anormales, que resultan en un flujo sanguíneo útero-placentario deficiente, puede acompañarse de complicaciones maternas graves como eclampsia, evento cerebro vascular (EVC), síndrome de HELLP, edema pulmonar, desprendimiento prematuro de placenta, coagulación intravascular diseminada, hemorragia cerebral, insuficiencia hepática e insuficiencia renal, causando aproximadamente 50, 000 muertes por año a nivel mundial¹; además por ser una patología secundaria a insuficiencia placentaria puede presentarse con restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad y muerte fetal.³

En el Instituto Nacional de Perinatología, la prevalencia de esta patología en el 2012 fue del 8%, por lo que es prioritaria la atención, identificación y prevención de estas grupo de pacientes. Es indispensable contar con una herramienta que identifique a las pacientes que tienen riesgo de presentar dicha entidad y así implementar un seguimiento prenatal estrecho y medidas preventivas.

Actualmente los modelos predictivos están basados en la historia clínica, exploración física, marcadores bioquímicos y mediciones ultrasonográficas, sin embargo estas no están disponibles para toda la población en nuestro medio, sobretodo en los centros de atención de primer nivel. Existe poca evidencia de factores clínicos de riesgo útiles para identificar PE. Hay un gran número de pruebas predictivas para PE, pero son pocas las que están bien estructuradas, estandarizadas y validadas para su aplicación, es por ello que el objetivo de

este proyecto es la construcción de un instrumento para la predicción de PE basado en los antecedentes clínicos maternos ponderados, que identifique de manera simple, práctica, reproducible y económica a las pacientes con alta probabilidad de desarrollar PE.³

. Existe poca evidencia confiable acerca de factores clínicos de riesgo o antecedentes individuales para PE y como interactúan. Hay un gran número de pruebas predictivas para PE, pero son pocas las que están bien estructuradas, estandarizadas y validadas para su aplicación, es por ello que el objetivo de este proyecto es justamente ese, la construcción de un instrumento para diagnóstico de riesgo para el desarrollo de PE basado en los antecedentes clínicos maternos que y dado el rigor metodológico utilizado para su creación puede incrementar la calidad y precisión para la selección de pacientes.

MARCO TEÓRICO

Definición y clasificación.

La PE es una complicación del embarazo, caracterizada por síntomas que incluyen hipertensión y proteinuria con o sin edema patológico, que ocurren generalmente después de las semana 20 de gestación, pero que puede desarrollarse antes en casos enfermedad trofoblástica gestacional.

De acuerdo al Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy (NHBPEP)² la hipertensión durante el embarazo a se clasifica en :

- a) **PE/eclampsia** .La PE se define como un síndrome específico del embarazo, que ocurre después de las 20 semanas de gestación, caracterizado por hipertensión de novo, presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg, (o mas temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo (> 300 mg en orina de 24 hrs). Reservando el término eclampsia cuando a la sintomatología anterior se agrega convulsiones.
- b) **Hipertensión gestacional**. Se define como la hipertensión de novó después de las 20 semanas de gestación con ausencia de proteinuria.
- c) **Hipertensión crónica** se define como elevación de la presión arterial en el embarazo antes de la semana 20 de gestación.
- d) **PE agregada a hipertensión crónica**. En pacientes con hipertensión antes de la semana 20 de gestación y con proteinuria > 300 mg en 24 hrs después de las 20

semanas gestación. En pacientes con hipertensión y proteinuria antes de 20 semanas de gestación, aumento significativo de proteinuria, descontrol de presión arterial, trombocitopenia o elevación de transaminasas.

Fisiopatología

En el embarazo normal el citotrofoblasto invade el endometrio materno (invasión intersticial), un subgrupo de trofoblasto extraveloso adquiere características endoteliales e invade las arterias espirales (invasión endovascular). Al inicio del embarazo entre la semana 6-12 de gestación el trofoblasto extraveloso endovascular forma tapones en las arterias espirales, para mantener un ambiente de hipoxia relativa y posteriormente después de la semana 13-22 reemplazar algunas células endoteliales de las arterias espirales, dando como resultado vasos de baja resistencia y alta capacitancia.³

Existen múltiples teorías para la etiología de PE y lo más probable es que todas ellas converjan en una de 2 vías fisiopatológicas que dan origen a PE de inicio temprano ó inicio tardío. Sin embargo es claro que todas las formas de la enfermedad se caracterizan por una alteración en la remodelación vascular y liberación de factores antiangiogénicos.³

En base al estudio de muestras de placentas a término y estudios Doppler, se ha observado que las pacientes con PE tienen una remodelación de las arterias espirales incompleta. A pesar de que por definición PE, inicia después de las 20 semanas de gestación, la alteración en la remodelación vascular inicia en etapas más tempranas. Se

propone que sin una remodelación adecuada de las arterias espirales en la placenta hay una disminución en el transporte de O₂ que resulta en hipoxia que lleva al síndrome clínico.³

Por otra lado factores angiogénicos miembros de la familia del factor de crecimiento del endotelio vascular: VEGF-A (factor de crecimiento del endotelio vascular-A), VEGF-B (factor de crecimiento del endotelio vascular-B) y PLGF (factor de crecimiento placentario), que normalmente actúan en los receptores VEGFR2 (receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular o receptor KDR) y VEGFR1 (receptor 1 del factor de crecimiento del endotelio vascular o receptor Flt-1) promoviendo la angiogénesis, vasodilatación y anticoagulación, en estudios clínicos se ha demostrado un aumento de sFLT-1 en pacientes con PE que inhibe la angiogénesis y promueve la coagulación y vasoconstricción.^{3,4}

Factores de riesgo.

1) Obesidad.

La obesidad y la PE comparten algunos eventos fisiopatológicos que son los que han sido propuestos como factor causal o predisponente entre uno y otro. La obesidad está íntimamente ligada con un proceso sistémico de estrés oxidativo como un incremento de citocinas asociadas con la inflamación⁵. Dentro de las interleucinas que se han demostrado que están incrementadas tanto en la obesidad como en las mujeres preeclámpticas se encuentran proteína C reactiva, FNT alfa (factor de necrosis tumoral alfa), interleucina 6 e interleucina 8, estas alteraciones están presentes en las mujeres que desarrollan PE, aún antes de presentar el síndrome clínico. En el caso de mujeres con obesidad, en particular en aquellas con índice de masa corporal mayor de 30, se ha encontrado que tienen un

incremento de citocinas inflamatorias y por lo tanto la respuesta vasodilatadora fisiológica en el embarazo no se produce de manera adecuada, lo que condiciona un alto riesgo para desarrollar procesos hipertensivos⁶. Existen dos eventos importantes que predisponen la presentación del síndrome de PE: 1) la liberación de lípidos oxidados por parte de la placenta y 2) El incremento en el número de neutrófilos circulantes, estos dos procesos están significativamente incrementados en las pacientes obesas durante el embarazo dando como consecuencia una elevada producción de especies reactivas de oxígeno y un incremento en la microvasculatura de procesos oxidativos e inflamatorios lo cual da como resultado final un daño endotelial sistémico⁷. Este factor tiene un riesgo relativo para el desarrollo de PE de 2.47 (IC 95% 2.27-2.68). El riesgo relativo para este factor se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 1). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

2) Edad materna riesgo para preeclampsia.

La edad materna al nacimiento del feto de 40 años o más, se ha asociado en diversos estudios con el incremento en la incidencia de trastornos hipertensivos asociados al embarazo en particular con PE e hipertensión gestacional, no se conoce con exactitud el evento fisiopatológico que produce este incremento en el riesgo sin embargo se han propuesto varias teorías como por ejemplo: el daño endotelial producido por edad misma o por las enfermedades concomitantes asociadas con la edad como hipertensión, diabetes, etc.⁸, además de un incremento en la presión arterial basal producido por la misma edad la edad⁹ o por la relación con las enfermedades crónicas no transmisibles que se presentan con una

mayor incidencia en mujeres mayores de 40 años¹⁰. El riesgo relativo de 1.96(IC 95% 1.57-2.43) para preeclampsia obtenido para este factor de riesgo se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 2). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

3) Nuliparidad.

Dentro de los mecanismos que han asociado la primiparidad con el riesgo incrementado para el desarrollo de trastornos hipertensivos se han postulado las siguientes teorías:

1) Una adaptación inmunológica alterada, por el reto que representa el feto como un implante semialogénico para la madre, la tolerancia materna a dicho trasplante es necesaria para el correcto desarrollo del embarazo. Dentro de los mecanismos que se han propuesto para permitir esta interacción esta el cambio de Th1 a Th2 para favorecer un fenotipo supresor, además de otros factores locales que permiten la interacción entre el tejido embrionario y el endometrial¹¹.

2) Factores angiogénicos, la angiogénesis se define como la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de precursores ya existentes, alteraciones en este proceso a nivel placentario se han asociado con la presencia de PE, Wolf et al. en 2005 encontró una disminución estadísticamente significativa en los niveles de sFlt-1 en embarazos de mujeres primaras en comparación con las múltiparas ¹².

3) Resistencia a la insulina, el embarazo es un etapa que presenta resistencia a la insulina, algunos estudios han demostrado que un incremento en esta resistencia fisiológica produce un elevado riesgo para la presentación de PE, Wolf et al. 2002 demostró un incremento en la

resistencia a la insulina en mujeres primíparas en comparación con las multíparas en el primer trimestre de la gestación¹³. El riesgo relativo 2.91 (IC 95% 2.68-3.16) para PE se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada(ver cuadro 3). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

4) Antecedente de preeclampsia en embarazo previo.

No existe una vía fisiopatológica única que explique la recurrencia de PE, el riesgo de recurrencia de preeclampsia varia de 13-65% y este va depender de :

- a) Factores obstétricos : edad gestacional a la que se presenta, edad gestacional de resolución del embarazo, severidad y raza.¹⁴
- b) Comorbilidad asociada: obesidad, hipertensión crónica y diabetes mellitus estas patologías contribuyen a la disfunción endotelial, retención de sodio y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático por hiperinsulinemia¹⁴.

El riesgo relativo 7.19 (IC 95% 6.35-8.11) para PE se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 4). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

5) Embarazo múltiple.

Existen 2 mecanismos probables para explicar el riesgo aumentado de padecer PE en pacientes que cursan con embarazo de mas de un feto: el primero es el modelo tradicional

donde el mayor riesgo se atribuye a la hiperplacentosis y a la presencia de desequilibrio entre el receptor Flt-1 (fms-like tyrosine kinase-1) y sFlt-1 (Soluble fms-like tyrosine kinase-1).⁹ y la subsecuente liberación de una mayor cantidad de factores antiangiogénicos. El segundo mecanismo es el modelo de hemodinamia hiperdinámica que aunque para algunos es controversial y en muchos estudios inconsistente, se ha demostrado que un número de pacientes que desarrollan PE presentan un estado hiperdinámico que se caracteriza por un incremento del gasto cardíaco y una disminución de las resistencias vasculares periféricas que alteran la perfusión gradualmente y dan como resultado un aumento en el tono vascular hasta llegar hipertensión.¹⁵

Algunos otros factores que pudieran participar en el incremento para el riesgo de PE de pacientes con embarazo múltiple, son aquellos que podrían funcionar, como variables confusoras, como ejemplo el mayor incremento de peso y en muchas ocasiones estos embarazos son productos de técnicas de reproducción asistida, lo que podría estar asociado con edad materna avanzada o resistencia a la insulina¹⁶.

El riesgo relativo de 2.92 (IC 95% 2.09-4.02) para preeclampsia se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 5). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

6) Diabetes mellitus pre-gestacional.

La diabetes es una patología con alta prevalencia en nuestra población; factores de riesgo poblacionales, culturales y étnicos muestran una relación entre la presencia de algunas entidades como la obesidad y el desarrollo de diabetes mellitus (DM), por esta asociación y por la alta incidencia de obesidad, cada vez es más frecuente encontrarnos con pacientes con DM en edad reproductiva. El mal control de esta patología durante el embarazo o incluso previo a este conlleva un alto riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto. Sin embargo el conformar un grupo de pacientes con DM pregestacional, implica la presencia de factores de riesgo muy heterogéneos que pueden condicionar la presentación de PE.¹⁷ Dentro de los factores presentes en la paciente diabética que pueden condicionar PE se encuentran: daño endotelial producido por incremento estrés oxidativo en la paciente diabética, que se incrementa durante el embarazo por la liberación de lípidos oxidados por parte de la placenta.¹⁸ Daño en la microvasculatura producido por aterosclerosis resultado del mal control de la enfermedad previo al embarazo que condiciona la presencia de vasoespasmo, dando como resultado nuevamente daño endotelial, liberación especies reactivas de oxígeno e isquemia que son parte de la fisiopatología de la PE¹⁹. Daño renal, producido por un daño a nivel glomerular causado nuevamente por un mal control de la enfermedad previo al embarazo, condiciona un daño endotelial a nivel renal que predispone a la presentación de trastornos hipertensivos²⁰. Resistencia a la insulina (RI), la resistencia a la insulina presente sobretodo en las paciente con DM 2 es un factor de riesgo para el desarrollo de PE este síndrome (RI) condiciona por si mismo un riesgo para la presencia de hipertensión y daño vascular, nuevamente representando un factor de riesgo para trastornos hipertensivos en el embarazo²¹. Al hablar de DM siempre se tienen que considerar otras patologías que se

asocian con esta, que pueden también representar factores de riesgo tales como hipertensión, obesidad, incremento de peso durante la gestación y síndrome metabólico. El riesgo relativo de 3.56 (IC 95% 2.54-4.99) para preeclampsia se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada(ver cuadro 6). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

7) Enfermedades autoinmunes

El embarazo siempre representa un tema de importancia en las pacientes con enfermedades reumatológicas pues un gran número de estas pacientes se encuentran en edad reproductiva. En la mayoría de los casos si la enfermedad de base se encuentra controlada al inicio de la gestación no suele representar una complicación para el mismo, solo requerirá de una monitorización minuciosa y de algunos ligeros cambios en el tratamiento²². En el lupus eritematoso sistémico (LES), la actividad es muy variable durante el embarazo, pudiendo presentar incremento en la actividad desde un 13 hasta un 65 % de las pacientes. Las paciente portadoras de LES presentan un riesgo incrementado para el desarrollo de PE por varios factores: el primero de ellos esta asociado con la actividad de la enfermedad, es un proceso de vasculitis a nivel placentario que da como resultado daño endotelial, formación de trombos y áreas de infartos, este proceso esta mediado por la activación de anticuerpos maternos que son activados por exteriorización de la fosfatidilserina a nivel del trofoblasto, además de este mecanismo el daño vascular previo al embarazo, el daño renal presente en estas pacientes así como los trastornos inmunológicos como la activación del complemento, producen un incremento en la frecuencia de presentación de

trastornos hipertensivos en el embarazo ²³. Síndrome Antofosfolipidos (SAAF) este síndrome se asocia con la formación de trombos e isquemia por las alteraciones en la coagulación propias de la enfermedad, además en el trofoblasto se incrementa la presentación de fosfatidilserina lo que produce activación de los anticuerpos antifosfolípidos con una subsecuente activación del complemento que da como resultado daño endotelial y por lo tanto daño placentario, este proceso y por lo tanto el riesgo depende de la actividad de la enfermedad durante la gestación ²⁴. Artritis reumatoide (AR) por si misma no incrementa el riesgo de trastornos hipertensivos, en algunos casos cuando esta asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA puede incrementar el riesgo, sin embargo es controversial y para la mayoría de los autores la presencia de AR no representa un factor de riesgo para el desarrollo de PE²⁵.

El riesgo relativo de síndrome de anticuerpos antifosfolipidos 9.76 (IC 95% 5.94-15.04)³³, LES 1.97 (IC 95% 1.14-3.41)²⁶ y artritis reumatoide 2.51 (IC 95% 1.04-6.04) para preeclampsia se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 7, 8, 9). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

8. Hipertensión arterial sistémica crónica

El mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de PE agregada a hipertensión arterial crónica tiene que ver con la edad gestacional de presentación:

- a) En la PE que se agrega a hipertensión crónica antes de las 34 semanas de gestación, existe un incremento de factores antiangiogénicos sFlt1- sEng

(endoglina soluble) que asocia con una disminución de factores angiogénicos PIGF y VEGF como reflejo una disfunción placentaria severa.²⁷

b) Para explicar la PE que se agrega a hipertensión crónica cercana al término existen 2 mecanismos:

a. Desequilibrio entre la relación de los factores angiogénicos/antiangiogénicos de menor intensidad a la que se presenta en PE de inicio y que refleja disfunción placentaria .²⁷

b. También puede ser explicada por su asociación con otros factores de riesgo como obesidad, diabetes, edad materna avanzada ,por lo que además de la disfunción placentaria tienen un proceso sistémico de estrés oxidativo y daño endotelial.

El riesgo relativo 7.49 (IC 95% 5.21-10.77) para preeclampsia se obtuvo en base a la revisión de la literatura publicada (ver cuadro 10). En este momento solo existe una revisión sistemática 2005 que evalúa la interacción y el efecto de los antecedentes clínicos con el objetivo de la predicción de preeclampsia.

9. Prevención de preeclampsia con ácido acetil salicílico.

El mecanismo a través del cual el ácido acetil salicílico a dosis bajas disminuye el riesgo de PE es manteniendo la relación tromboxano/prostaciclina mediante un bloqueo selectivo de la ciclo-oxigenasa plaquetaria que conlleva a una disminución en la concentración de hasta 90% tromboxano, debido a que la aspirina se absorbe rápidamente y alcanza niveles altos en la circulación portal; por otra parte la dosis baja es insuficiente para bloquear

la producción de ciclo-oxigenasa entelial, por lo que es capaz de sintetizar prostacilina que es un vasodilatador y antiagregante plaquetario. La acción es irreversible y se deben sintetizar nuevas enzimas para producir más prostaglandinas²⁸. De acuerdo a lo publicado en la literatura respecto a la administración de aspirina según la definición operacional del presente estudio tiene riesgo relativo de 0.11 (IC 95% 0.04–0.33) para prevención de PE, cuando se inicia antes de las 16 semanas de gestación en población de alto riesgo(ver cuadro 11).

10. Prevención de preeclampsia con calcio.

La ingesta baja de calcio puede ocasionar hipertensión al estimular la liberación de la hormona paratiroidea o de renina aumentando con ello el calcio intracelular en el músculo liso vascular²⁹, lo que ocasiona vasoconstricción. Uno de los posibles mecanismos de acción de la suplementación con calcio es la reducción de la liberación paratiroidea y de calcio intracelular, disminuyendo con ello la contractilidad del músculo liso. El calcio podría tener también un efecto indirecto en la relajación del músculo liso al aumentar los niveles de magnesio³⁰. De acuerdo a lo publicado en la literatura respecto a la administración de calcio según la definición operacional del presente estudio tiene riesgo relativo 0.11 (IC 95% 0.04–0.33 para prevención de preeclampsia⁴⁶ (ver cuadro 12).

Modelos de predicción

La predicción de PE ha sido un reto, ya que existen diferentes formas clínicas de esta misma condición. Recientemente ha sido aceptado que la PE de inicio temprano e inicio tardío se asocian a diferentes características clínicas, histológicas y bioquímicas. Mientras que la forma de inicio temprano es casi invariablemente asociada con insuficiencia

placentaria y restricción del crecimiento, la forma tardía es más prevalente y se asocia cambios mínimos en la placenta.³¹ Wikström et al en 2011 mediante el seguimiento de una cohorte de 354,676 pacientes reportaron que la PE temprana se asocia con incremento en el riesgo de desenlace perinatal adverso en el embarazo siguiente,³² por lo que para predecir PE es claro que se debe de hacer una distinción entre las formas de inicio temprano y tardío.³¹

Existen múltiples marcadores de PE en una revisión sistemática con antecedentes maternos Duckit et al en 2005 reportaron los siguientes riesgos relativos para el desarrollo de PE: antecedente de PE en embarazo previo RR 7.19 (IC 95% 5.85-8.83) para la forma de presentación temprano, embarazo gemelar 2.93 (IC 95% 2.04-4.21), nuliparidad RR 2.91 (IC 95% 1.28-6.61), familiar en primer grado RR 2.90 (IC 95% 1.7-4.93), presión arterial diastólica basal ≥ 80 mmHg RR 1.38 (IC 95% 1.01-1.87), presión sistólica ≥ 130 mmHg RR 2.37 (IC 95% 1.78-3.15), IMC ≥ 35 RR 2.47 (IC 95% 1.66-3.67), edad materna mayor a 40 años RR 1.96 (IC 95% 1.34-2.87), para comorbilidades como síndrome anticuerpos antifosfolípidos RR 9.72 (IC 95% 4.34-21.75) diabetes RR 3.56 (IC 95% 2.54-4.99).³³

En un estudio multicéntrico de casos y controles en población asiática Shamsi et al en 2010 reporta OR's ajustado a edad materna, nivel socioeconómico, infección de vías urinarias, antecedente familiar de diabetes y peso materno. Los OR's encontrados fueron para diabetes gestacional OR 6.57 (IC 95% 1.94-22.5), diabetes mellitus pregestacional OR 7.36 (IC 95% 1.37-33.66), antecedente de familiar de hipertensión OR 2.06 (IC 95% 1.27-3.35), dentro de las limitaciones se encuentra que pueden existir factores de riesgo no

identificados, además no registraron la edad gestacional de presentación de PE por lo que no se pueden atribuir a PE temprana³⁴

North 2011 en una cohorte prospectiva con 3, 529 pacientes nulíparas sanas de 4 países (New Zelandia, Australia, Inglaterra e Irlanda) reportaron como factores de riesgo: aumento de 5 mmHg en presión arterial media OR 1.4 (IC 95 %1.1-1.4), aumento de 5 en el IMC OR 1.3 (IC 95% 1.1-1.4), antecedente familiar de PE OR 2.0 (IC 95% 1.3-3.0), antecedente de familiar con enfermedad coronaria OR 1.9 (IC 95% 1.2-2.8), bajo peso al nacimiento 1.2 (IC 95% 1.1.-1.4) sangrado vaginal \geq 5 días OR 2 (IC 95 1.1- 3.8) por otro lado reporta como factores protectores: aborto de menos de 10 semanas OR 0.45 (IC 95% 0.22-0.93), tiempo de más de 12 meses para concebir OR 0.40(IC 95% 0.22-0.75), dieta rica en frutas OR 0.69 (IC 95% 0.49-0.98), ingesta de alcohol 1er trimestre OR 0.60 (0.44-0.83)³⁵

Una de las limitaciones de la mayoría de los estudios existentes es el poder identificar cuales factores de riesgo se asocian a PE temprana y cuales a PE tardía. Poon et al en una cohorte prospectiva de 8, 366 pacientes reporta diferentes factores de riesgo para cada subgrupo de PE. Para PE temprana : antecedente de PE, raza negra, hipertensión crónica y uso de inductores de la ovulación y para PE tardía: antecedente en la madre de PE, índice masa corporal y edad materna, con una tasa de detección de 37, 29, 21 % para PE temprana, PE tardía e hipertensión gestacional respectivamente con 5 % de falsos positivos³⁶

En cuanto al momento óptimo para el tamizaje es controversial, la mayoría de los marcadores son mas sensibles en segundo trimestre, debido a que los cambios fisiopatológicos son progresivos. Cuando el objetivo es clasificar a la paciente de alto riesgo para vigilancia, el segundo trimestre cumple con este requisito, debido a que la PE antes de la semana 24 es muy rara. Sin embargo existen intervenciones que tiene mejor resultado a etapas mas tempranas, como la reducción de riesgo de PE con aspirina a bajas dosis antes de la semana 16 o suplementación con calcio en población seleccionada.³¹

Por otro lado debido a que existen diferentes vías fisiopatológicas que convergen en un síndrome común PE, es complejo lograr la predicción de PE con un sola prueba, por lo que se sugiere combinar 2 o mas pruebas, cada una reflejando una vía distinta de manera similar al proceso que se realiza para las aneuploidias.

JUSTIFICACIÓN

La PE es la complicación médica más frecuente en el embarazo, por su prevalencia y las complicaciones que implica, tanto para la madre como para el recién nacido. Con los modelos predicción propuestos actualmente que incluyen una combinación de factores de riesgo clínicos maternos, marcadores bioquímicos (séricos) y ultrasonido Doppler en primer o segundo trimestre, se logran tasas de detección mayores al 85%, sin embargo en muchos casos no se cuenta con los recursos económicos o de infraestructura necesaria para la realización de todas estas pruebas, por lo que es necesario hacer una adecuación de estas herramientas a algún instrumento mas sencillo que permita hacer una clasificación de la población en grupos de riesgo (alto/bajo) a partir de una herramienta con una puntuación objetiva (cuantitativa) después de la decisión de un punto de corte según la población a evaluar.

No existe en la literatura actual una herramienta clínica que nos permita identificar a las pacientes con mayor probabilidad de desarrollar PE, que sea sencilla, rápido, no invasiva, de bajo costo, fácil de realizar , con mínimas molestias o riesgos, ampliamente disponible y con resultados válidos, confiables y reproducibles, que además nos de la oportunidad de iniciar tratamientos profilácticos en etapas tempranas de la gestación ya que es en este momento cuando han demostrado una mayor tasa de prevención del síndrome clínico de preeclampsia.³⁷

Con esta herramienta sería posible clasificar a las pacientes en el grupo de alta o baja probabilidad de presentar PE y tener una vigilancia prenatal estrecha, hacer una referencia en caso necesario, implementar medidas profilácticas, para prevenir o retrasar el inicio de la enfermedad y sus consecuencias sobre el feto o en el caso en el que se tenga la disponibilidad someter a aquellas pacientes con alto riesgo a un tamizaje secuencial posterior mediante el uso de marcadores bioquímicos y ultrasonográficos para tener una mayor certeza diagnóstica.³⁸

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Diseñar y estandarizar un instrumento clínico ponderado que cuantifique la probabilidad de presentar PE en población general, basada en las características clínicas de los pacientes.

Objetivos específicos:

- Revisión de la literatura para identificar variables clínicas relevantes para incluir en el instrumento.
 - Diseñar un instrumento utilizando las variables clínicas identificadas, con su ponderación.
 - Elaboración de la guía de apoyo para el correcto llenado e interpretación de este instrumento.
 - Estandarización del instrumento para predicción de PE basado en características clínicas.
-
- Como parte de este mismo proyecto, sin ser por el momento objetivos de este protocolo posteriormente se realizará:
 - Creación de curvas ROC para establecer el punto de corte para definir alto o bajo riesgo.
 - Validación del instrumento.

HIPÓTESIS

El instrumento clínico ponderado tendrá al menos una concordancia intra e interobservador medida con el índice de Kappa mayor a 0.8 (casi perfecto según Landis y Koch)³⁹

DISEÑO DEL ESTUDIO : transversal

METODOLOGÍA

- Lugar donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
- Duración aproximada (en meses):
 - Seis meses
 - Universo y población diana: pacientes que hayan resuleto el embarazo después de las 20 semanas de gestación en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.
- Metodo de muestreo: por conveniencia.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Para determinar el número de pacientes necesario para considerar exitosa la estandarización de la aplicación de nuestro instrumento, el tamaño total de la muestra se calculó considerando que los datos se analizarán mediante índice de Kappa, La fórmula utilizada y su significado se expresan abajo.

La concordancia intra e interobservador será de 0.8*. Este se expresa de la siguiente forma: $r = 0.8$. Para esta r se calculó el siguiente tamaño de muestra:

$$N = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{c} \right]^2 + 3 = 10$$

- N es el número total de pacientes requerido.
- $Z\alpha$ es la desviación normal estandarizada de α .
 - α corresponde a la probabilidad de cometer un error tipo I (rechazar la hipótesis nula cuando ésta es en realidad la verdadera).
 - La probabilidad se fijará por tanto en 5%* (0.05) y considerando que la hipótesis es de dos colas (esto es porque podemos esperar que los resultados de uno sean menor o mayor que los del otro) entonces se trata de un α bilateral de 0.05.
- $Z\beta$ es la desviación normal estandarizada de β .
 - β corresponde a la probabilidad de cometer un error de tipo II (no rechazar la hipótesis nula cuando ésta en realidad es falsa).
 - Esta probabilidad se fijará en 10%* (0.1) estableciendo por tanto que se tiene un β de 0.10.
- C es $0.5 \times \ln [1(1+r)/(1-r)]$

Se requerirán por tanto de 10 pacientes para la validación del instrumento clínico ponderado para identificar pacientes con alta probabilidad de presentar preeclampsia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes del INPer que tengan en el expediente clínico los datos necesarios para el correcto llenado del instrumento diagnóstico que se esta validando.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes en los que se cuente con el expediente clínico completo y con los datos necesarios para el llenado del instrumento pero con información incongruente.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variable de desenlace.

1-PREECLAMPSIA²

- a) Definición conceptual: presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg posterior a las 20 semanas (o mas temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo > 300 mg en orina de 24 hrs o mas 1+ en tira reactiva realizada en orina de chorro medio después de las 20 semanas y antes de los 42 días posterior a resolución del embarazo.

- b) Definición Operacional: presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg, acompañada de proteinuria de novo > 300 mg en recolección de orina de 24 hrs o en tira reactiva con más de 1+ o con índice de proteínas/creatinina mayor 0.30 .después de las 20 semanas y antes de 2 semanas posteriores a la resolución del embarazo
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente.

2. No preeclampsia:

- a) Definición conceptual: pacientes que no presente presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg, acompañada de proteinuria de novo > 300 mg en orina de 24 hrs o más de 1+ en tira reactiva realizada en orina de chorro medio después de las 20 semanas y antes de los 42 días posterior a resolución del embarazo.
- b) Definición Operacional: pacientes que no presenten presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg o que no cuenten con de proteinuria de novo > 300 mg en recolección de orina de 24 hrs o más de + en tira reactiva o más de 0.30 en índice de proteínas creatinina después de las 20 semanas y antes de 2 semanas a resolución del embarazo.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

Variables predictoras

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA⁴⁰

- a) Definición Conceptual: Presión sistólica > 140 y/o presión diastólica > 90 mmHg presente antes de las 20 semanas de gestación.
- b) Definición Operacional: Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente el diagnóstico de Hipertensión arterial crónica.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

2. DIABETES PREGESTACIONAL⁴¹.

- a) Definición Conceptual: Hemoglobina glucosilada mayor a 6.5 % o glucosa sérica en ayuno mayor a 126 mg/dl o glucosa plasmática a las 2 horas por carga de 75 g de glucosa anhidra o pacientes con síntomas de hiperglucemia con glucosa sérica al azar mayor a 200 mg/dl.
- b) Definición Operacional: Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente el diagnóstico de diabetes previo al embarazo o que se haya diagnosticado diabetes mellitus por primera vez en el embarazo.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- a) Definición Conceptual: enfermedades caracterizadas por la producción de anticuerpos que reacción contra los tejidos del huésped que son autoreactivo a péptidos endógenos.
- b) Definición Operacional: Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente portadora de Lupus eritematosos sistémico⁴² y/o Síndrome antifosfolípidos⁴³ y/o Artritis Reumatoide ⁴⁴, independientemente si esta se encuentra activa o inactiva, no se considerarán otras patologías autoinmunes
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

4. OBESIDAD PREGESTACIONAL ⁴⁵

- a) Definición Conceptual: índice de masa corporal calculado= peso [Kg]/altura [m]²) ≥ 30 .
- b) Definición Operacional: índice de masa corporal ≥ 30 calculado con peso (Kg) entre altura [m]² antes del embarazo actual, registrado en el expediente.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

5. EDAD MATERNA \geq 40 AÑOS

- a) Definición Conceptual: edad mayor a 40 años cumplidos de la madre al momento de resolución del embarazo
- b) Definición Operacional: Edad materna en años de la paciente mayor a 40 registrado en el expediente al momento de la resolución.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

6. NULIPARIDAD

- a) Definición Conceptual: paciente que se encuentra cursando embarazo y que previamente no ha resuelto un embarazo mayor a 20 semanas.
- b) Definición Operacional: Mujer que se encuentra cursando su primer embarazo, registrado en el expediente.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

7. ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA

- a) Definición Operacional: historia de haber presentado en embarazo previo después de las 20 semanas: presión sistólica $>$ 140 mmHg y/o diastólica $>$ 90 mmHg, (o mas temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo $>$ 300 mg en orina de 24 hrs o mas 1+ en tira reactiva realizada en orina de chorro medio.

b) Definición Operacional: registro en expediente de haber cursado con PE leve o severa en un embarazo previo.

c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica

d) Nivel de medición: Presente o Ausente

8. EMBARAZO MÚLTIPLE ACTUAL

a) Definición Conceptual: embarazo con 2 o mas fetos simultáneamente.

b) Definición Operacional: registro en expediente de cursar embarazo con 2 o mas fetos vivos documentados por ultrasonido

c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica

d) Nivel de medición: Presente o Ausente

9. PREVENCIÓN CON CALCIO

a) Definición Conceptual: Ingesta de calcio vía oral mayor 1.5 g al día

b) Definición Operacional: Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente la ingesta de calcio vía oral mayor 1.5g iniciado antes de 13.6 semanas de gestación.

c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica.

d) Nivel de medición: Presente o Ausente.

10. PREVENCIÓN CON ASPIRINA

- a) Definición Conceptual: Ingesta de aspirina vía oral a dosis de 75-150 mg al día
- b) Definición Operacional: : Ingesta de aspirina vía oral dosis de 75-150 mg desde al menos la semana 16 de gestación.
- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1. Se realizó el diseño del instrumento clínico ponderado, en base a lo revisado en la literatura médica disponible, para la inclusión de los factores de riesgo, así como para el calculo de RR's y LR's. Se decidió tomar los datos de la revisión sistemática publicada por Duckitt en 2005,³³ se obtuvieron cada uno de los artículos originales y los datos se analizaron en el programa RevMan 5 (<http://ims.cochrane.org/revman/download>) para corroborar los datos del meta-análisis.
 - a. Los requisitos se encuentran descritos en el anexo 1.
2. Después de la creación del instrumento se procedió al proceso de estandarización.
 - a. Para el proceso de estandarización se seleccionaron dos evaluadores.
 - b. Se seleccionaron 15 expedientes al azar para la aplicación del instrumento recién creado.
 - i. Con esto se cumple el número mínimo obtenido en el calculo del tamaño de muestra (10 expedientes)
 - c. Se proporciono a los evaluadores el instructivo de llenado del instrumento. (ANEXO 2)
 - d. Cada uno de los expedientes fue revisado en dos ocasiones no consecutivas por los dos evaluadores.
 - i. Para cumplir el proceso de cegamiento se cubrió en el expediente tanto el nombre de la paciente como el número de registro hospitalario y solamente se le asigno un código para el estudio.
 - ii. Los expedientes a evaluar fueron preparados por el autor para que cumplieran con los requisitos descritos previamente.

- e. En cada una de las evaluaciones se llenaron la hoja de recolección de datos (Figura 1).
- f. Se procedió a realizar el análisis estadístico utilizando para la evaluación de la concordancia el índice de Kappa.
- g. Se realizó la descripción de resultados así como la discusión y conclusiones del proyecto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

CONCORDANCIA:

Se determinó la concordancia inter e intraobservador de la aplicación de nuestro instrumento, mediante el uso del coeficiente Kappa en el programa SPSS versión 20, con el macro para Kappa de múltiples evaluaciones por observador.

$$\kappa = \frac{\bar{P} - \bar{P}_e}{1 - \bar{P}_e}$$
$$\bar{P} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N P_i = \frac{1}{Nn(n-1)} \left(\sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^k n_{ij}^2 - Nn \right)$$
$$\bar{P}_e = \sum_{j=1}^k p_j^2$$

K= Kappa

P = % de concordancias reales.

Pe = % de concordancias debidas al azar.

N = número total de sujetos.

n = número de evaluaciones por sujeto.

Nij= número de observadores que asignaron el sujeto i-th a la categoría j-th i =

1,...N.

Para la evaluar el grado de concordancia se empleó la escala propuesta por Landis y Koch cuadro 13.³⁹

RESULTADOS:

Se realizó una revisión de la literatura para identificar las características clínicas y patológicas de las pacientes y su relación con la presentación de PE, se realizó meta-análisis de cada factores con el software RevMan 5. Se encontró que es de importancia considerar como factores de riesgo clínico para el desarrollo de PE: la obesidad RR 2.47 (IC 95% 2.27-2.68), edad materna mayor a 40 años al momento del nacimiento del feto RR 1.96 IC 95% 1.57-2.43), primiparidad RR 2.91 (IC 95% 2.68-3.16), antecedente de PE en embarazo previo RR 7.18 (IC95% 6.35-8.11), embarazo múltiple RR 2.92 (IC 95% 3.09-4.02), ser portadora de diabetes pregestacional RR 3.53 (IC 95% 2.82-4.2), ser portadora de hipertensión arterial sistémica crónica RR 7.49 (IC95% 5.21-10.77), así como ser portadora de enfermedades autoinmunes como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (RR 9.76 (IC 95% 5.94-15.04), lupus eritematoso sistémico RR 1.97 (IC95%1.14-3.41), artritis reumatoide (RR 2.51 (IC95% 1.04-6.04). Se realizó además la revisión en relación de la disminución del riesgo de presentar PE con la utilización profiláctica de ácido acetil salicílico RR 0.11 (IC 95% 0.04-0.33) y calcio RR 0.17 (IC 95% 0.07-0.41). (cuadros 1 a 12).

Para cumplir con los objetivos de la estandarización del instrumento se incluyeron dos operadores, el operador 1 (residente de quinto año de medicina fetal), operador 2 (residente de sexto año de medicina fetal). Se seleccionaron previamente 15 expedientes a los cuales el investigador principal de este protocolo cubrió el tanto el nombre de la paciente como el número de registro del mismo para tratar de cumplir el cegamiento para el proceso de estandarización además el mismo autor verificó que los expedientes que se incluyeron contaran con la información necesaria para el llenado del instrumento, a cada uno de los

expedientes que se utilizó se le asignó un número de identificación. Cada uno de los expedientes fue revisado en dos ocasiones no consecutivas por cada uno de los operadores con la finalidad de evaluar la concordancia intra e interobservador. Para la concordancia interobservador se consideró la primera evaluación de cada evaluador. Previo a la revisión de los expedientes se le entregó en forma física (impreso) el instructivo de llenado a cada uno de los operadores y además se resolvieron dudas en relación a los ítems que tenían que ver con tratamientos profilácticos para preeclampsia.

No se limitó el tiempo de revisión de los expedientes clínicos y se especificó a cada uno de los operadores que la información necesaria para el llenado del instrumento podía ser extraída de los siguientes documentos: historia clínica de primera vez, notas de evolución del servicio de obstetricia, notas de evaluación en urgencias, notas de evaluación de toco-cirugía y áreas de hospitalización, notas de evaluación de servicios interconsultantes.

Después del llenado del instrumento se vació la información a una base de datos de Excel de Microsoft Office Versión 2011 para Mac. Para la evaluación de la concordancia se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20 para Mac, en el menú analizar/estadísticos descriptivos/Tablas de contingencia/Estadísticos/Kappa y se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los resultados.

Se obtuvieron los siguientes resultados: cuadro 15, cuadro 16, cuadro 17, cuadro 18.

La concordancia interobservador fue de 0.83 (IC 95% 0.72-0.95), siendo la intraobservador para el evaluador 1 del 0.95 (IC 95% 0.89-1.01), y del evaluador dos 0.92 (IC 95% 0.84-1.00).

Los ítems fueron evaluados uno a uno encontrando una concordancia casi perfecta en todos a excepción del ítem 2, 8 y 9. (cuadros16,17,18)

DISCUSIÓN

Se logró cumplir el objetivo de este estudio que fue el diseñar y estandarizar un instrumento clínico ponderado para identificar aquellas paciente con mayor probabilidad de desarrollar PE, utilizando solamente los antecedentes clínicos de la paciente, considerando las variables inherentes de las pacientes, y antecedentes clínicos, patológicos, así como la implementación de medidas profilácticas, proponiéndola como una herramienta útil en el tamizaje de pacientes en sectores de la población donde no se cuenta con marcadores séricos y ultrasonido Doppler, como ocurre frecuentemente en centros de primer, segundo y tercer nivel de atención de salud

En base al análisis de la literatura médica y realizando un meta-análisis de cada variable clínica en el software RevMan 5 (<http://ims.cochrane.org/revman/download>), se encontró que es de importancia considerar como factores de riesgo clínicos para el desarrollo de PE, la obesidad RR 2.47(IC 95%2.27-2.68), edad materna mayor a 40 años al momento del nacimiento del feto RR 1.96 (IC 95% 1.57-2.43), primiparidad RR 2.91 (IC 95% 2.68-3.16), antecedente de PE en embarazo previo RR 7.18 (IC 95% 6.35-8.11), embarazo múltiple RR 2.92 (IC 95% 3.09-4.02), ser portadora de diabetes pregestacional RR 3.53 (IC 95% 2.82-4.2), ser portadora de hipertensión arterial sistémica crónica RR 7.49 (IC 95% 5.21-10.77), así como ser portadora de enfermedades autoinmunes como el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos RR 9.76 (IC 95% 5.94-15.04), lupus eritematoso sistémico RR 1.97 (IC 95%1.14-3.41), artritis reumatoide RR 2.51 (IC 95% 1.04-6.04). Se hizo también revisión acerca de la disminución del riesgo de presentar preeclampsia con la utilización profiláctica de ácido acetil salicílico RR 0.11 (IC 95%0.04-0.33) y calcio RR 0.17 (IC 95% 0.07-0.41).

Considerando los factores clínicos y profilácticos mencionados, se realizó un instrumento ponderado en función de los cálculos de razones de verosimilitud y cumpliendo con el objetivo de este estudio se analizó la concordancia tanto intra como interobservador para la aplicación del instrumento completo obteniendo resultados satisfactorios. Mediante el uso del Índice de Kappa se obtuvo una concordancia interobservador de 0.838 (IC 95% 0.721-0.956) lo cual cumple la hipótesis que se planteó inicialmente (concordancia mayor a 0.8) que según la escala de Landis y Koch es una concordancia casi perfecta, probablemente porque las variables utilizadas en el instrumento se dicotomizaron para hacer más fácil su recolección y medición, además los evaluadores dispusieron de un instructivo de llenado que se elaboró, y que se habilitó y otorgó previo al llenado del instrumento.

Al analizar la concordancia intraobservador entre el evaluador 1 y 2, se obtuvo un índice de Kappa de 0.954 (IC 95% 0.891-1.017) y 0.928 (IC 95% 0.848-1.009) respectivamente, en este caso nuevamente se cumple con la hipótesis propuesta previamente. Los resultados en conjunto de la concordancia intra e interobservador demuestran que el instrumento recién creado es una herramienta reproducible y que por lo tanto cumple uno de los requisitos básicos de las fases iniciales de creación/implementación de una prueba diagnóstica.

Después del análisis del instrumento en general se decidió hacer la evaluación de cada uno de los 11 ítems que tiene el formato de recolección, para verificar cuáles de ellos son los que causan un mayor problema al momento de su llenado. En el análisis interobservador de cada uno de los ítems se demostró que todos tienen al menos una concordancia mayor 0.6 (sustancial y casi perfecta según la escala de Landis y Koch), siendo los que menos valor obtuvieron el 3, 4, 9 (antecedente de preeclampsia, IMC mayor 40, uso de aspirina profiláctico

durante la gestación). Según estos resultados sería necesario mejorar las indicaciones en instructivo de llenado del instrumento en estos items en particular, describiendo mejor la variable para que sea más fácil su recolección al momento de llenar nuestra herramienta.

En el análisis intraobservador de cada uno de los evaluadores muestra que el evaluador 1 tuvo una menor puntuación en los items 8 y 9 (antecedente de enfermedades inmunológicas y uso de ASA durante la gestación) nuevamente el noveno factor presenta un puntaje bajo lo que nos refuerza que es necesario detallar mejor las instrucciones de llenado de este factor de riesgo. En cuanto al evaluador 2 tuvo mayores problemas en el item 4 (IMC mayor 30) lo cual reafirma lo mencionado previamente, es necesario mejorar las indicaciones en el instructivo de llenado de esta pregunta e incluso podría ser necesario describir un ejemplo para el cálculo del IMC, y realizar una capacitación previa sobre el cálculo del IMC.

Tanto la evaluación en general como la individual de cada uno de los items demuestra que nuestro instrumento es reproducible, con los resultados obtenidos se modificarán o detallarán mas las instrucciones del instructivo de llenado para mejorar la interpretación del evaluador al momento del llenado de esta herramienta. Al concluir esta fase, se podrá entonces dar secuencia al proyecto general de la creación de este instrumento procediendo entonces a la validación del mismo y al establecimiento de las curvas ROC en diferentes poblaciones.

CONCLUSIONES

El instrumento diseñado consideró únicamente factores clínicos y patológicos, así como medidas profilácticos, con una ponderación basada en lo reportado en la literatura, tiene una concordancia intra e interobservador mayor al 0.8 , encontrando áreas de oportunidad de mejora en el instructivo para una mejor reproducibilidad del instrumento.

Este instrumento clínico ponderado deberá ser validado en población general para su utllización en la práctica clínica, ya que según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, las pruebas para la detección y medición de factores de riesgo deben ser fáciles de aplicar, exactas y apropiadas a las circunstancias: aceptabilidad del proceso de detección, tanto para los que lo aplican como para los sujetos de estudio; los resultados de la preguntas deben ser fáciles de registrar e interpretar; la reproducibilidad y precisión de la prueba de investigación del factor de riesgo deben ser suficientemente buenas para reducir al mínimo el intra e interobservador y tener facilidad para que pueda capacitar al personal local para reconocer los factores de riesgo.

El desarrollo de herramientas clínicas que tengan una tasa de detección elevada es de suma importancia en la práctica clínica común, ya que puede ser un elemento para implementar maniobras preventivas, referencia a centros de alta especialidad, seguimiento prenatal exhaustivo, tanto materno como fetal; siendo de suma importancia para centros médicos de primer y segundo nivel, donde no existe acceso a equipos ultrasonográficos sofisticados o bien marcadores bioquímicos que incluso no se encuentran disponibles en tercer nivel en nuestro país, incluso podría considerarse como parte de un tamizaje secuencial para la detección de pacientes con probabilidad alta de presentar preeclampsia.

En la actualidad la medicina moderna tiene un enfoque preventivo, para el cual es de suma utilidad clínica el desarrollo de herramientas como la propuesta en este estudio que podrían detectar de manera fácil, rápida y económica, pacientes con alta probabilidad diagnóstica de preeclampsia, patología que continua siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad materna y fetal.

ASPECTOS ETICOS

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio no conlleva un tipo de riesgo

ORGANIZACIÓN FACTIBILIDAD Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO

El estudio es factible con los recursos disponibles humanos y técnicos con los que se cuenta en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

ANEXOS

ANEXO 1 .- REQUISITOS PARA LA ELABORACION DEL INSTRUMENTO DE PREDICCIÓN PROPUESTO

Abarcabilidad o Comprensibilidad

a) *Simplicidad*. El índice expresa en la escala de salida únicamente ausencia o presencia del factor de riesgo evaluado, sin embargo para poder establecer numéricamente el riesgo deben hacerse multiplicaciones y sumas, así como contar con los valores de las razones de verosimilitud, por lo que se imprimieron y enmarcaron, entregándoselas a los médicos que realizaron la aplicación del instrumento, se hizo también en una hoja de Excel una pequeña herramienta que facilitó los cálculos del riesgo.

b) *Oligovariabilidad*. Incluimos el menor número de variables para el índice, se encuentran descritos en la literatura infinidad de factores de riesgo asociados a PE, sin embargo se consideraron para el instrumento únicamente aquellos que provienen de un estudio con validez y significancia estadística a partir de la única revisión sistemática sobre características clínicas Duckitt³³2005 y 2 revisiones sistemáticas sobre prevención Patrelli⁴⁶ 2012 y Roberge⁴⁷2012 quedando únicamente 10 variables Fig 1, entre características demográficas, antecedentes obstétricos, antecedentes patológicos que son las que se involucran significativamente con la presentación de esta entidad y el uso de medicamentos que han provado modificar la evolución de la misma.

c) Transparencia: La escala de salida es únicamente presente o ausente, cuya presencia o ausencia, significará un valor, ponderado según las razones de verosimilitud de cada factor, con lo que se pretende un riesgo individualizado, no existen opciones de múltiples combinaciones.

d) Connotación biológica. Aunque cada uno de los factores de riesgo evaluados es independiente entre sí, existe coherencia biológica y se considera que pueden existir factores de riesgo que se asocian entre sí, pero se consideran independientemente como la obesidad y diabetes mellitus.

Replicabilidad.

a) Claridad de las instrucciones: Las instrucciones de llenado y las preguntas que deben contestarse, serán aplicadas por un médico R5 de medicina fetal, requiriendo únicamente leer las preguntas del mismo, tachando en cada caso las opciones afirmativas, o negativas, y requiriendo únicamente escritura en el caso de la descripción de tratamiento de morbilidades-

La capacitación a quien aplica el instrumento, requiere únicamente una explicación de las definiciones de cada una de las variables (misma que se encuentra en el manual para el llenado en los anexos), las unidades que se deben emplear al asignar peso y talla, cómo obtener el valor final del riesgo el cual se puede obtener de manera sencilla con multiplicaciones y sumas sencillas.

No se requiere de colaboración de la paciente respecto a maniobras o cooperación física.

b) Examen insesgado

No existe ningún factor de riesgo que incluya al anterior, puede existir alguna paciente que cuente con varios factores de riesgo.

Escalas

a) Grados de anormalidad que abarca: Establece los diferentes subtipos que existen por ejemplo de PE, diabetes etc. En el instrumento, para fines del análisis, sin embargo en el cálculo se considerará únicamente la presencia o ausencia del factor de riesgo.

b) Capacidad para discriminar Permite discriminar entre distintas condiciones, es decir la presencia o ausencia del factor de riesgo

Validez de apariencia

a) Foco en intercambio interpersonal: No se explora información personal de difícil acceso, que vulnere áreas sensibles de las pacientes embarazadas, como religión, creencias etc., únicamente información de antecedentes personales y obstétricos, contando en todo momento de la entrevista con la asistencia del entrevistador

b) Foco en la evidencia básica: Los factores maternos explorados no se modificarán con el tiempo del estudio, que será el transcurso y desenlace del embarazo, ni los factores personales como la paridad, edad, ni las comorbilidades

c) Coherencia biológica de los componentes: Las variables elegidas, se han relacionado biológicamente con la presencia de PE, basando lo anterior en observado en grupos de pacientes que desarrollan la enfermedad.

Validez de contenido

a) Omisiones importantes: No comete omisiones importantes ya que considera los principales factores de riesgo para PE descritos en la literatura, involucra características demográficas, antecedentes obstétricos, antecedentes patológicos e fármacos para prevención.

b) Inclusiones inapropiadas.

No incluye información que no sea útil para el análisis de los riesgos, ya que aunque al considerar cada ítem, que es un factor de riesgo independiente, para obtener el riesgo numéricamente se considerará únicamente la presencia o ausencia del factor de riesgo

c) Ponderación de los componentes: Para no considerar arbitrariamente el peso de cada factor de riesgo, se realizó una revisión en la literatura donde de acuerdo a la evidencia, se consideró como el de mayor grado 3 revisiones sistemáticas Duckitt³³2005, Patrelli⁴⁸2012 y Roberge⁴⁷2012, donde se consideraron aquellos estudios de cohorte que evaluaban factores de riesgo, sin embargo estos se presentaron como RR, considerando que estos se presentan de una forma independiente, se analizaron los datos en tablas de 2x2 y se calcularon razones

de verosimilitud, positivas y negativas, y en función de la presencia o ausencia del factor de riesgo, se hace una multiplicación por la presencia o ausencia de este, considerando un riesgo basal con una prevalencia del 8%, la cual se obtuvo de las estadísticas del Instituto Nacional De Perinatología.

Se hizo revisión de la literatura donde de acuerdo a la evidencia, considerando como el de mayor grado 3 revisiones sistemáticas: Duckitt 2005, Patrell 2012 y Roberge 2012 , donde se consideraron aquellos estudios de cohorte que evaluaban factores de riesgo; sin embargo estos se presentaron como RR, considerando que estos se presentan de una forma independiente, se analizaron los datos en tablas de 2x2 y se calcularon razones de verosimilitud, positivas y negativas, y en función de la presencia o ausencia del factor de riesgo, se hace una multiplicación por la presencia o ausencia de éste, considerando un riesgo basal con una prevalencia del 8-10%, la cual se obtuvo de las estadísticas del Instituto Nacional de Perinatología.

ANEXO 2.- INSTRUCTIVO DE LLENADO DEL INSTRUMENTO.

Instrumento para cálculo de riesgo para presentación de preeclampsia con datos clínicos en pacientes de alto riesgo.

El instrumento que se presenta podrá ser llenado de dos formas: 1) obteniendo la información del expediente clínico o 2) por interrogatorio directo de la paciente. En el primer caso la información deberá ser buscada y recolectada de TODOS los apartados del expediente y no solamente de la historia clínica (historia clínica de primera vez, notas de evolución del servicio de obstetricia, notas de evaluación en urgencias, notas de evaluación de toco-cirugía y áreas de hospitalización, notas de evaluación de servicios interconsultantes. En caso de que ya sea por revisión del expediente o por interrogatorio de la paciente no se pueda obtener la información necesario para el llenado de cada uno de los items, este se dejará en blanco y no se considerará para el cálculo del riesgo post-prueba.

Instructivo de llenado del cuestionario:

1. Edad materna mayor a 40 años:

- a. Se definirá como la edad materna en años cumplidos al momento del nacimiento del feto.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

2. Nuliparidad:

- a. Se definirá como paciente que se encuentra cursando embarazo y que previamente no ha resuelto un embarazo mayor a 20 semanas.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

3. Antecedente de preeclampsia:

- a. Se considerará como positivo el antecedente de preeclampsia, cuando este consignado en el expediente clínico que la paciente haya presentado síndrome de preeclampsia después de la semana 20 de gestación en un embarazo previo,
- b. En caso de interrogar a la paciente para el llenado del cuestionario se considerará como positivo cuando refiera:
 - i. Antecedente de hipertensión arterial en un embarazo previo y:
 - 1. Uso de medicamentos antihipertensivos.
 - 2. Presencia de crisis convulsivas como resultado de la HTA.
 - 3. Antecedente de estancia en UCIA por HTA.
 - 4. Antecedente de estancia hospitalaria mayor a la habitual como consecuencia de la HTA.
 - ii. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - iii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

4. Índice de Masa Corporal (IMC) mayor a 30:

- a. Se define IMC como el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros al cuadrado.
- b. El resultado de la ecuación será el IMC
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

5. Embarazo gemelar:

- a. Se define con un embarazo actual de más de un feto.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

6. Diabetes Mellitus:

- a. Se definirá como positivo cuando la paciente tenga el antecedente de tener DM pre-gestacional (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento), o cuando en el embarazo actual desarrolle diabetes gestacional (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento).
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

- iii. En caso de tener antecedente de DM pregestacional se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución y el diagnóstico específico tipo 1 o 2.
- iv. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se está manejando.

7. Hipertensión arterial crónica.

- a. Se definirá como positivo cuando la paciente tenga el antecedente de habersele diagnosticado hipertensión arterial sistémica crónica antes de la semana 20 de gestación (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento).
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.
 - iii. En caso de tener antecedente de HTA se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución.
 - iv. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se está manejando.

8. Enfermedad autoinmune:

- a. Se definirá como positivo cuando la paciente tenga el antecedente alguna de las siguientes patologías (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento).
 - i. Lupus eritematoso sistémico.
 - ii. Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos.
 - iii. Artritis reumatoide.
 - iv. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - v. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.
 - vi. En caso de tener antecedente de alguna de las patologías anteriores se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución así como el tipo de patología diagnosticada.
 - vii. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se esta manejando.

9. Tratamiento con aspirina:

- a. Se definirá como tratamiento con acido acetil salicílico a dosis menores de 100 mg cada 24 horas iniciado antes de la semana 16 de gestación.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

10. Tratamiento con Calcio:

- a. Se definirá como tratamiento con calcio a dosis mayores de 1000 mg cada 24 horas iniciado antes de la semana 16 de gestación.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

11. Diagnostico de preeclampsia:

- a. Se definirá como un síndrome específico del embarazo, que ocurre después de las 20 semanas de gestación, caracterizado por hipertensión de novo, presión sistólica > 140 mmHg y/o diastólica > 90 mmHg, (o mas temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo (> 300 mg en orina de 24 hrs). Reservando el termino eclampsia cuando a la sintomatología anterior se agrega convulsiones.
 - i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
 - ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

Para el calculo de riesgo:

- Se calculará el riesgo basal de la paciente tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad, convirtiendo el porcentaje en proporción.
- Se calculará el riesgo post-prueba según la cuadro 14 de LR's incluida al final de este instructivo.
- Se multiplicará el riesgo basal de la paciente por cada uno de lo LR's positivos de los factores que tenga presente y después por los LR's negativos de todos los factores que estén ausentes.
- Después de esta ecuación se obtendrá el riesgo post-prueba.
- En el caso de tratamiento con ASA y calcio se multiplicará por LR negativo en caso de haber consumido ASA o calcio a dosis de prevención de preeclampsia antes de la semana 16 de gestación ya que este es un factor protector y se multiplicará por el LR positivo en caso de no haberlo consumido.

FIGURAS

FIGURA1. INSTRUMENTO DE PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA



**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
INSTRUMENTO DE PREDICCIÓN PE**



Nombre		Fecha	
FUM	Numero de paciente	Expediente	
Talla	Peso pregestacional	IMC pregestacional >30	SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
1. Edad materna mayor a 40 años?			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Años cumplidos:			
2. Primigesta:			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
cuantas veces se ha embarazado ? Incluyendo pérdidas abortos, muertes neonatales			
Partos	Abortos		
Cesareas	Embarazos ectopicos		
3. En alguno de estos embarazos, tuvo PE? Si contesto NO , pase a la pregunta 4, Si contesto SI			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
En que año enfermo de preeclampsia?			
Cuantas semanas tenia de embarazo cuando enfermo de preeclampsia			
Cuanto peso su bebe			
Que tipo de PE tuvo		Leve <input type="radio"/> Severa <input type="radio"/> Desconoce <input type="radio"/>	
4. Embarazo gemelar?			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Cuantos bebes esta esperando?			
5. Padece diabetes? Si contesto NO, pase a la pregunta 6 si contesto SI			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Diabetes mellitus tipo I			
Diabetes mellitus tipo II			
Intolerancia carbohidratos			
Tiempo de evolucion en años tratamiento			
6. Hipertension arterial Si contesto NO, pase a la pregunta 7 si contesto SI			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Hipertension primaria			
Hipertension secundaria			
Tiempo de evolucion en años tratamiento			
7. Enfermedades inmunologicas si contesto NO, pase a la pregunta 8 si contesto SI			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Lupus eritematoso sistemico		SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>	
Anticuerpos antifosfolipidos		SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>	
Otra: Cual:		SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>	
Tiempo de evolucion en años tratamiento			
8. Toma aspirina, si contesto NO, pase a la pregunta 9 si contesto SI			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Dosis			
Desde que semana			
9. Toma calcio			SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/>
Dosis			
Desde que semana			

CUADROS.

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Obesidad	648	5696
Controles	2411	56034
N=64789		RR 2.47(2.27- 2.68)

Cuadro 1: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con obesidad.

LR + = SENSIBILIDAD/(1-ESPECIFICIDAD)
 LR - = (1-SENSIBILIDAD)/ESPECIFICIDAD

S= 648/(648+2411)= 0.21
 E= 56034/61730=0.90

LR+= 0.21/0.1=2.1
 LR-=0.79/0.90= 0.87

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Edad materna riesgo	107	1317
Controles	268	6730
N=8422		RR 1.96(1.57-2.43)

Cuadro 2 : Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con edad materna de riesgo.

S= 107/375=0.28
 E= 6730/8047=0.83

LR+=0.28/0.17= 1.64
 LR-=0.72/0.83=0.86

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Nuliparidad	1600	14191
Controles	771	21406
N=37978		RR 2.91(2.68-3.16)

Cuadro 3: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes nuliparas.

$$S=1600/2371=0.67$$

$$E=21406/35597=0.60$$

$$LR+=0.67/0.4=1.67$$

$$LR-=0.33/0.6=0.55$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Preeclampsia previa	961	6126
Controles	331	17212
N=24620		RR 7.18(6.35-8.11)

Cuadro 4: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con preeclampsia en gestación previa.

$$S=961/1292=0.74$$

$$E=17212/23338=0.73$$

$$LR+=0.74/0.27=2.48$$

$$LR-=0.33/0.73=0.35$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Embarazo múltiple	2326	13592
Controles	10856	35254
N=53028		RR 2.92 (3.09-4.02)

Cuadro 5: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con embarazo múltiple.

$$S=2326/13182=0.17$$

$$E=35254/48846=0.72$$

$$LR-=0.17/0.27=0.62$$

$$LR+=0.83/0.72=1.152$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Diabetes mellitus pregestacional	70	518
Controles	1897	54483
N=56968		RR 3.53 (2.82-4.2)

Cuadro 6: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con diabetes mellitus pregestacional.

$$S=70/1967=0.03$$

$$E=54483/55001=0.99$$

$$LR+=0.3/0.01=3$$

$$LR-=0.97/0.99=0.97$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Síndrome anticuerpos antifosfolípidos	22	87
Controles	35	658
N=1802		RR 9.76 (5.94-15.04)

Cuadro 7: Cálculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con síndrome anticuerpos antifosfolípidos.

$$S=22/57=0.38$$

$$E=658/745=0.88$$

$$LR+=0.38/0.12=3.1$$

$$LR-=0.62/0.88=0.70$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Lupus eritematoso sistémico	7	31
Controles	11	139
N=188		RR 1.97 (1.14-3.41)

Cuadro 8: Cálculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

$$S=7/18=0.38$$

$$E=139/170=0.81$$

$$LR+=0.38/0.19=2$$

$$LR-=0.62/0.81=0.76$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Artritis reumatoide	16	79
Controles	35	375
N=505		RR 2.51(1.04-6.04)

Cuadro 9: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con artritis reumatoide.

$$S = 16/51 = 0.31$$

$$E = 375/454 = 0.82$$

$$LR+ = 0.31/0.18 = 1.72$$

$$LR- = 0.69/0.82 = 0.84$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Hipertensión arterial sistémica crónica	26	129
Controles	419	18290
N=18864		RR 7.49 (5.21-10.77)

Cuadro 10: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con hipertensión arterial sistémica crónica.

$$S = 26/445 = 0.05$$

$$E = 18290/18419 = 0.99$$

$$LR+ = 0.05/0.01 = 5$$

$$LR- = 0.95/0.99 = 0.95$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Prevencion con acido acetil salicilico	2	283
Controles	43	273
N=556		RR 0.11(0.04-0.33)

Cuadro 11: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con prevención con ácido acetil salicílico.

$$S=2/45=0.04$$

$$E=273/556=0.49$$

$$LR+=0.04/0.51=0.078$$

$$LR-=0.96/0.49=1.95$$

	Preeclampsia	Sin preeclampsia
Prevencion con calcio	5	157
Controles	36	148
N=346		RR 0.17(0.07-0.41)

Cuadro 12: Calculo de riesgo relativo para desarrollo de preeclampsia en pacientes con prevención con calcio.

$$S=5/41=0.12$$

$$E=148/305=0.48$$

$$LR+=0.12/0.52=0.23$$

$$LR-=0.88/0.48=1.83$$

Kappa	Grado de acuerdo
< 0,00	Pobre
0.01 - 0.20	Leve
0.21 - 0.40	Regular
0.41 - 0.60	Moderado
0.61 - 0.80	Sustancial
0.81 - 1.00	Casi perfecto

Cuadro 13. Grado de acuerdo según la escala de Landis y Koch.

No. Item	FACTOR	LR+	LR-
1	Obesidad pregestacional	2.1	0.81
2	Edad materna ≥ 40 años	1.64	0.86
3	Primigesta	1.67	0.55
4	Antecedente de preeclampsia	2.48	0.35
5	Embarazo múltiple actual	1.15	0.62
6	Diabetes pregestacional	3	0.97
7	Enfermedades autoinmunes	3.1	0.7
8	Hipertensión arterial crónica	5	0.95
9	Prevención con ASA	0.78	1.95
10	Prevención con Calcio	0.23	1.8

Cuadro 14. Razones de probabilidad positivas y negativas para los factores asociados a mayor probabilidad de presentar PE.

	Índice de Kappa	Intervalos de confianza 95%
Concordancia interobservador	0.838	0.721-0.956
Concordancia intraobservador Evaluador 1	0.954	0.891-1.017
Concordancia intraobservador Evaluador 2	0.928	0.848-1.009

Cuadro 15: Concordancia inter e intra-observador para el instrumento de predicción de preeclampsia (general)

	Índice de Kappa	Intervalos de confianza 95%
Pregunta 1	1.00	1.00-1.00
Pregunta 2	1.00	1.00-1.00
Pregunta 3	1.00	1.00-1.00
Pregunta 4	1.00	1.00-1.00
Pregunta 5	1.00	1.00-1.00
Pregunta 6	1.00	1.00-1.00
Pregunta 7	1.00	1.00-1.00
Pregunta 8	0.865	0.609-1.121
Pregunta 9	0.842	0.543-1.141
Pregunta 10	1.00	1.00-1.00
Pregunta 11	1.00	1.00-1.00

Nota: el número de pregunta corresponde al orden que esta establecido en el cuadro de LR's descrito en el anexo 2

Cuadro 16: Concordancia intra-observador para el instrumento de predicción de preeclampsia por cada uno de los ítems (evaluador 1)

	Índice de Kappa	Intervalos de confianza 95%
Pregunta 1	1.00	1.00-1.00
Pregunta 2	1.00	1.00-1.00
Pregunta 3	1.00	1.00-1.00
Pregunta 4	0.250	-0.379-0.879
Pregunta 5	1.00	1.00-1.00
Pregunta 6	1.00	1.00-1.00
Pregunta 7	1.00	1.00-1.00
Pregunta 8	1.00	1.00-1.00
Pregunta 9	1.00	1.00-1.00
Pregunta 10	1.00	1.00-1.00
Pregunta 11	1.00	1.00-1.00

Nota: el número de pregunta corresponde al orden que esta establecido en el cuadro de LR's descrito en el anexo 2.

Cuadro 17: Concordancia intra-observador para el instrumento de predicción de preeclampsia por cada uno de los ítems (evaluador 2)

	Índice de Kappa	Intervalos de confianza 95%
Pregunta 1	1.00	1.00-1.00
Pregunta 2	1.00	1.00-1.00
Pregunta 3	0.634	0.059-1.327
Pregunta 4	0.762	0.311-1.213
Pregunta 5	1.00	1.00-1.00
Pregunta 6	1.00	1.00-1.00
Pregunta 7	1.00	1.00-1.00
Pregunta 8	1.00	1.00-1.00
Pregunta 9	0.667	0.237-1.097
Pregunta 10	0.865	0.609-1.121
Pregunta 11	0.634	0.059-1.327

Nota: el número de pregunta corresponde al orden que esta establecido en el cuadro de LR's descrito en el anexo 2.

Cuadro 18: Concordancia inter-observador para el instrumento de predicción de preeclampsia por cada uno de los ítems.

REFERENCIAS

- ¹Briceño-Pérez C, Briceño-Sanabria L, Vigil-De Gracia P. Prediction and prevention of PE.Hypertens Pregnancy. 2009 May;28(2):138-55.
- ²Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):S1-S22
- ³Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. PE: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech.* 2012 Jan;5(1):9-18
- ⁴Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF. Circulating angiogenic factors and the risk of PE. *N Engl J Med.* 2004 Feb 12;350(7):672-83
- ⁵Saito S, Sakai MTanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clinical and Experimental Immunology* 1999; 117:550–555.
- ⁶Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 16–22.
- ⁷Veenstra van Nieuwenhoven, A.L. et al. (2002) Cytokine production in natural killer cells and lymphocytes in pregnant women compared with women in the follicular phase of the ovarian cycle. *Fertil. Steril.* 77, 1032–1037
- ⁸Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Dec;203(6):558 .
- ⁹Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Bulsara MK, Cinek O, Rosenbauer J, Ludvigsson J Maternal age at birth and childhood type 1 diabetes: a pooled analysis of 30 observational studies. *Diabetes.* 2010 Feb;59(2):486-94. doi: 10.2337/db09-1166
- ¹⁰Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):727-33.
- ¹¹ M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clinical and Experimental Immunology* 1999; 117:550–555
- ¹²Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 193: 16–22.
- ¹³Wolf M, Sandler L, Jimenez-Kimble R, Shah A, Ecker JL, Thadhani R. Insulin resistance but not inflammation is associated with gestational hypertension. *Hypertension* 2002; 40:886–891
- ¹⁴ Stekkinger E, Scholten R, van der Vlugt M, van Dijk A, Janssen M, Spaanderman M. Metabolic syndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2013 Mar 6.
- ¹⁵Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol.* 1995 May;85(5 Pt 1):645-50

-
- ¹⁶Henry DE, McElrath TF, Smith NA. Preterm severe preeclampsia in singleton and twin pregnancies. *J Perinatol*. 2013 Feb;33(2):94-7
- ¹⁷Abourawi FI. Diabetes mellitus and pregnancy. *Libyan J Med*. 2006 Jul 4;1(1):28-41.
- ¹⁸Dunne F. Type 2 diabetes and pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;10(4):333-9.
- ¹⁹Ang C, Lumsden MA. Diabetes and the maternal resistance vasculature. *ClinSci (Lond)*. 2001 Dec;101(6):719-29.
- ²⁰Ostlund I, Haglund B, Hanson U. Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Mar 15;113(1):12-6
- ²¹Sibai BM, Caritis S, Hauth J, Lindheimer M, VanDorsten JP, MacPherson C, Klebanoff M Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Feb;182(2):364-9
- ²²Gayed M, Gordon C. Pregnancy and rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2007 Nov;46(11):1634-40.
- ²³Ambrósio P, Lermann R, Cordeiro A, Borges A, Nogueira I, Serrano F. Lupus and pregnancy--15 years of experience in a tertiary center. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010 Apr;38(2-3):77-81
- ²⁴Clark EA, Silver RM, Branch DW. Do antiphospholipid antibodies cause preeclampsia and HELLP syndrome *CurrRheumatol Rep*. 2007 Jun;9(3):219-25.
- ²⁵Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004 Jun;103(6):1190-3.
- ²⁶Barnabe C, Faris PD, Quan H. Canadian pregnancy outcomes in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Rheumatol*. 2011;2011.
- ²⁷Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012 Mar;59(3):740-6.
- ²⁸Imdad A, Bhutta ZA. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26 Suppl 1:138-52.
- ²⁹ López-Jaramillo P, Terán E, Moncada S. Calcium supplementation prevents pregnancy-induced hypertension by increasing the production of vascular nitric oxide. *Med Hypotheses*. 1995 Jul;45(1):68-72
- ³⁰Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med*. 1991 Nov 14;325(20):1399-405
- ³¹Figueras F, Scuzzocchio E. Contemporary prediction of PE. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Apr;23(2):65-71

-
- ³²Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Previous PE and risks of adverse outcomes in subsequent nonpreclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):148.e1-6.
- ³³Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005 Mar 12;330(7491):565. Epub 2005
- ³⁴Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. A multicenter matched case control study of risk factors for PE in healthy women in Pakistan. *BMC Womens Health*. 2010 Apr 30
- ³⁵North RA, McCowan LM, Dekker GA, Poston L, Chan EH, Stewart AW. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*. 2011 Apr 7;342
- ³⁶Aquilina J, Thompson O, Thilaganathan B, Harrington K. Improved early prediction of pre-eclampsia by combining second-trimester maternal serum inhibin-A and uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Jun;17(6):477-84
- ³⁷Levine RJ, Lindheimer MD. First-trimester prediction of early preeclampsia: a possibility at last! *Hypertension*. 2009 May;53(5):747-8.
- ³⁸Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens*. 2010 Feb;24(2):104-10.
- ³⁹Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005 May;37(5):360-3.
- ⁴⁰Daskalopoulou SS, Khan NA, Quinn RR, Ruzicka M, McKay DW, Hackam DG, Canadian Hypertension Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol*. 2012 May;28(3):270-87.
- ⁴¹American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35Suppl 1:S64-71.
- ⁴²Molad Y. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2006; 18:613–617
- ⁴³Practice bulletin no. 132: antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012 Dec;120(6):1514-21..
- ⁴⁴Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11):936-9
- ⁴⁵Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):106-19.
- ⁴⁶Patrelli TS, Dall'asta A, Gizzo S, Pedrazzi G, Piantelli G, Jasonni VM, Modena AB. Calcium supplementation and prevention of PE: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Aug 24.
- ⁴⁷Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakhti A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term PE: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2012;31(3):141-6.