



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

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

**“MODELO DE PREDICCIÓN POR UN INSTRUMENTO
CLÍNICO PONDERADO PARA TAMIZAJE DE
PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE
GESTACIÓN”**

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

**Dra. Susana Soto López
NOMBRE DEL ALUMNO**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA
MATERNO FETAL**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos
DIRECTOR DE TESIS**

**Dra. Dulce María Camarena Cabrera
DIRECTOR DE TESIS**



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

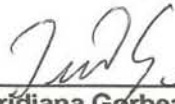
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

**"MODELO DE PREDICCIÓN POR UN INSTRUMENTO CLÍNICO PONDERADO
PARA TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE
GESTACIÓN"**



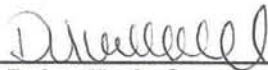
Dra. Viridiana Górbica Chávez
Director de Educación en Ciencias de la Salud



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Profesora Titular del Curso de Especialización en Medicina Materno Fetal



Dra. Sandra Acevedo Gallegos
Director de tesis



Dra. Dulce María Camarena Cabrera
Director de tesis



RESUMEN

ANTECEDENTES: Los trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo PE, complican alrededor del 10% de los embarazos a nivel mundial, constituyendo una de las grandes causas de morbilidad y mortalidad materno y perinatal en todo el mundo⁽⁸⁾. La importancia del tamizaje para PE radica en identificar los embarazos con alto riesgo para modificar el cuidado prenatal e instituir medidas oportunas con la finalidad de prevenir las complicaciones y muerte materna asociada a ésta⁽²⁴⁾. La evaluación del riesgo para PE en forma temprana es el mayor reto para la medicina perinatal⁽²⁵⁾. Se desarrolló un modelo predictivo por Becerra P, Acevedo S y Camarena D (2015) validado intra e interobservador por índice Kappa, donde se incluyeron factores de riesgos estadístico en nuestra población.

OBJETIVO: Determinar la eficacia de un instrumento clínico ponderado para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre de gestación desarrollado en el Instituto Nacional de Perinatología.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se desarrolló un estudio observacional, longitudinal, cohorte simple, retrolectivo y analítico, en 601 pacientes embarazadas que se les realizó tamizaje de primer trimestre, que llevaron control prenatal en el Instituto y cuyo embarazo se resolvió después de la semana 20 en el "Instituto Nacional de Perinatología"; a las cuales se les aplicó el instrumento clínico ponderado y se les clasificó en bajo y alto riesgo para preeclampsia. Se establecieron valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y tasa de falsos positivos. Se compararon los resultados en alto y bajo riesgo para preeclampsia obtenidos con el instrumento clínico ponderado, sin incluir embarazos gemelares con los resultados obtenidos en el tamizaje de primer trimestre para preeclampsia, propuesto por la Fetal Medicine Foundation.

RESULTADOS: Se incluyeron 601 pacientes con tamizaje del primer trimestre, de las cuales 52 pacientes (8.7%) desarrollaron preeclampsia y 22 (3.7%) hipertensión gestacional. La sensibilidad para PE temprana con el modelo predictivo de la Fetal Medicine Foundation fue del 16% con una tasa de falsos positivos del 3%, mientras que para el instrumento clínico ponderado la sensibilidad fue del 66% con una tasa de falsos positivos de 33% (579 pacientes). Para la predicción en embarazos múltiples (601 pacientes) para PE temprana se obtuvo una sensibilidad del 77% con una tasa de falsos positivos de 36%.

CONCLUSIONES: El instrumento clínico ponderado es una herramienta que permite detectar pacientes con alto riesgo de PE temprana con una sensibilidad mayor del 60%, y que por su bajo costo y disponibilidad puede ser aplicada en otros niveles de atención y desde el primer trimestre de gestación. También puede ser aplicado en las pacientes con embarazos múltiples con una sensibilidad del 77% para predicción de PE temprana. En la medida que se vayan aplicando de forma más frecuente los modelos de predicción para PE y de otras condiciones como restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino permitirá el perfeccionamiento de dichos modelos y la determinación de su validez externa.

Palabras clave: Preeclampsia, tamizaje, sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos.



ABSTRACT

BACKGROUND: Hypertensive disorders of pregnancy, including preeclampsia (PE), complicate about 10% of pregnancies worldwide. It establishes one of the major causes of morbidity and maternal and perinatal mortality worldwide⁽⁸⁾. The importance of screening for PE lies to identify high-risk pregnancies in order to modify antenatal care and settle preventive measures avoiding complications and maternal death associated with it⁽²⁴⁾. The early risk assessment for PE is the biggest challenge for perinatal medicine⁽²⁵⁾. A predictive model developed by Becerra P, Acevedo S y Camarena D (2015) intraobserver and interobserver validated by Kappa index, where statistical risk factors were included in our population.

OBJECTIVE: Determine the efficacy of a weighted clinical instrument for predicting preeclampsia in the first trimester of pregnancy, developed at the National Institute of Perinatology of Mexico City.

MATERIAL AND METHODS: An observational analytical study, longitudinal, simple cohort and retrospective were developed in 601 pregnant women whom underwent screening in the first trimester. They led antenatal care at the National Institute of Perinatology and their pregnancy was resolved after 20 weeks in the institute. We applied to them a weighted clinical instrument and were classified in low and high risk for preeclampsia. Values of sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and false positive rate were established. Results in high and low risk for preeclampsia were compared with the weighted clinical instrument without including twin pregnancies along with the results obtained in the first trimester screening for preeclampsia proposed by the Fetal Medicine Foundation.

RESULTS: 601 patients were included with screening of the first quarter, from them 52 patients (8.7%) developed preeclampsia and 22(3.7%) gestational hypertension. The sensitivity for early PE with the predictive model of the Fetal Medicine Foundation was 16% with a false positive rate of 3%, while for the weighted clinical instrument sensitivity was 66% with a false positive rate of 33% (579 patients). For prediction in multiple pregnancies (601 patients) for early PE sensitivity of 77% was obtained with a false positive rate of 36%.

CONCLUSIONS: The weighted clinical instrument is a tool to detect patients at high risk of early PE with a higher sensitivity of 60%. Due to its low cost and availability can be applied to other levels of care and from the first trimester. It can also be applied in patients with multiple pregnancies with a sensitivity of 77% for early prediction of PE. To the extent predictions models will be applied more frequently for PE and other conditions such as intrauterine growth restriction and preterm delivery, it allows refinement of these models and the determination of its external validity.

Keywords: Preeclampsia, screening, sensitivity, specificity, false positive rate.



AGRADECIMIENTOS

“ A Dios que en cada día me da un regalo para aprender”

“ A mi esposo Hermann que es mi inspiración y fortaleza”

“A mis padres que con su amor han guiado cada uno de mis pasos”

“A mis abuelos que desde el cielo me llenan de bendiciones”

“A mis hermanos por su apoyo”

“A mis profesores del curso de Medicina Materno Fetal porque han dedicado minuto a minuto el que pueda ejercer esta profesión con las mejores herramientas del conocimiento”

“A cada paciente”

ÍNDICE

Introducción	9
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	25
Justificación	25
Objetivos	26
Pregunta de investigación	26
Hipótesis	26
Material y métodos	26
Tamaño de la muestra	27
Criterios de selección	27
Desarrollo del estudio	28
Diagrama de flujo	29
Análisis estadístico	30
Variables de estudio	30
Operacionalización de las variables	31
Cronograma de actividades	34
Aspectos éticos	34
Resultados	35
Discusión	43
Limitaciones	45
Conclusiones	46
Bibliografía	47
Anexos	50



NO.	GRÁFICOS	PAGINA
1	Edad de la población de estudio en el INPER	35
2	IMC pregestacional observado en la población de estudio	36
3	Paridad	36
4	Ingesta de ácido acetilsalicílico	38
5	Pacientes con enfermedad hipertensiva	39

INDICE DE TABLAS

NO.	CONTENIDO	PAGINA
1	Factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia	14
2	Criterios para pruebas de tamizaje	15
3	Factores de riesgo según diferentes guías	19
4	Factores de riesgo preconcepcional y concepcional para preeclampsia	21
5	Factores de riesgo para mayor y menor probabilidad de preeclampsia	21
6	Clasificación de riesgo para preeclampsia según Guía de práctica clínica IMSS-058-08	22
7	Modelo de predicción de preeclampsia propuesto en base a los factores de riesgo	23
8	Características demográficas de la población	37
9	Patología concomitante materna	38
10	Casos de enfermedad hipertensiva del embarazo	39
11	Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP para el modelo predictivo de la FMF	41
12	Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP para el modelo predictivo para el instrumento clínico ponderado sin embarazo múltiple	41
13	Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP para el modelo predictivo para el instrumento clínico ponderado con embarazo múltiple	42



ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologist
ASA	Aspirina
AUC/ROC	Área bajo la curva
CTB	Citotrofoblasto
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
ERC	Enfermedad Renal crónica
FMF	Fetal Medicine Foundation
HASC	Hipertensión Arterial Sistémica Crónica
ICHOS	Intolerancia a Carbohidratos
IMC	Índice de Masa Corporal
HELLP	Hemólisis, transaminasas elevadas, plaquetas bajas
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
IP	Índice de pulsatilidad
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
LR	Razón de Verosimilitud
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAEG	Peso adecuado para la edad gestacional
PAPP-A	Proteína plasmática asociada al embarazo -A
PAS	Presión arterial sistólica
PE	Preeclampsia
PEG	Pequeño para la edad gestacional
RCIU	Restricción del Crecimiento Intrauterino
RN	Recién nacido
RR	Riesgo Relativo
SAAF	Síndrome de Anticuepos antifosfolípidos
SDG	Semanas de Gestación
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TAM	Tensión arterial media
TFP	Tasa de falsos positivos
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictive negativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
aOR	Odds Ratio ajustado



“MODELO DE PREDICCIÓN POR UN INSTRUMENTO CLÍNICO PONDERADO PARA TAMIZAJE DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN”

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materno-perinatal. A pesar de la extensa investigación que se ha realizado con respecto a etiología, prevención y tratamiento, no se ha conseguido el impacto deseado en cuanto a predicción en la población general; ni el desarrollo de protocolos que disminuyan de manera efectiva la incidencia; además que no contamos con una cura específica de enfermedad que no sea diferente a la interrupción del embarazo ⁽¹⁾.

Los trastornos hipertensivos son particularmente una causa importante de muerte en América Latina y en el Caribe, contribuyendo un 22.1% (19.9-24.6) de todas las muertes maternas de la región ⁽²⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce a la PE como la mayor causa de mortalidad y morbilidad a nivel mundial, particularmente en países en vías de desarrollo ⁽³⁾. En México, desde el decenio de 1990 ha mostrado una tendencia ascendente ⁽⁴⁾.

Se ha realizado un esfuerzo por parte de los médicos en tratar de identificar a las mujeres que requieren un vigilancia estrecha y permitir una referencia temprana para el manejo cuando los signos y síntomas ocurren ⁽³⁾. Se han desarrollado modelos de predicción de preeclampsia, en primer trimestre, como el desarrollado por L.C. Poon y K.H. Nicolaides, que pueden identificar alrededor del 95% de los casos de preeclampsia de inicio temprano con una tasa de falsos positivos del 10% ⁽⁵⁾.

En nuestro país, las pacientes de alto riesgo son atendidas en un tercer nivel de atención por riesgo de complicación. Contamos con un primer nivel de atención, donde el médico familiar tiene como prioridad la identificación de riesgos y prevención de daños, lo que contempla una vigilancia estrecha y cuidadosa de la paciente embarazada de bajo riesgo. Como consecuencia, el control prenatal, debe dirigirse a la detección y control de los factores de riesgo obstétrico para derivar oportunamente a la paciente al nivel de atención de salud correspondiente ⁽⁶⁾. Por lo que en el Instituto Nacional de Perinatología se ha trabajado en el desarrollo de un instrumento clínico ponderado para la predicción de preeclampsia por Becerra P, Acevedo S, Camarena D (2015) para clasificar a las pacientes en bajo y alto riesgo permitiendo detectar al 59.26% de la población que desarrollará PE temprana con una tasa de falsos positivos menor del 10% basado en factores de riesgo maternos, el cual puede ser aplicado por cualquier personal de salud ⁽⁷⁾.

Por lo que el objetivo de este trabajo de investigación es la aplicación de este instrumento clínico para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre de gestación, para su posterior aplicación a todos los niveles de atención para disminuir la morbilidad y mortalidad materna.

MARCO TEÓRICO

Los trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo PE, complican alrededor del 10% de los embarazos a nivel mundial, constituyendo una de las grandes causas de morbilidad y mortalidad materno y perinatal en todo el mundo ⁽⁸⁾. Una de las principales causas de admisión a la terapia intensiva de adultos corresponde a los trastornos hipertensivos del embarazo (21-76%) ⁽⁹⁾. La PE se caracteriza por una presión arterial elevada y proteinuria, que involucra a otros órganos en una respuesta inflamatoria sistémica exagerada ⁽¹⁰⁾.



La incidencia bruta de preeclampsia fue de 2,3 %, desde el 1,2% hasta el 4,2% en todas las regiones del mundo ⁽¹¹⁾.

También es alarmante la proporción de muertes atribuidas a trastornos hipertensivos, que son la segunda causa más elevada todo el mundo entre todas las causas directas y la causa más prominente en la región América Latina y Caribe. Este hallazgo es a pesar de la evidencia bien establecida de que el sulfato de magnesio disminuye a más de la mitad el riesgo de muerte por PE ⁽²⁾. En Estados Unidos ha sido reportado un incremento de las tasas de PE y preeclampsia severa, pensando posiblemente que es resultado de la prevalencia de factores de riesgo como obesidad y cambios posibles en los criterios diagnósticos ⁽¹²⁾.

En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la PE representa hasta un 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo, lo que se ha convertido en un problema de salud pública, con importantes implicaciones económicas ⁽¹³⁾. La muerte por PE se ha incrementado de un 22 a 33%. Su frecuencia en el país se aproxima al 8%; 1.75% de esta cifra corresponde a eclampsia; 3.75% a preeclampsia severa y 94% a preeclampsia leve ⁽⁶⁾.

La PE se puede definir como hipertensión de nueva aparición, con una presión sistólica igual o mayor de 140 mmHg y diastólica igual o mayor de 90mmHg, posterior a la semana 20 de gestación, con o sin proteinuria, la cual se puede acompañar de signos de afectación multisistémica (trombocitopenia, disfunción hepática, insuficiencia renal, edema pulmonar y cerebral y alteraciones visuales); es parte de un grupo de trastornos hipertensivos del embarazo, que comprende hipertensión gestacional, hipertensión crónica e hipertensión crónica con preeclampsia sobreagregada. La eclampsia es un síndrome que se considera relacionado con trastornos que pueden ocurrir sin o antes del inicio de la hipertensión documentada ⁽¹⁴⁾. La PE es una enfermedad heterogénea con 2 subtipos distintos que han sido descritos en base en el tiempo de inicio de la enfermedad: PE de inicio temprano, que ocurre antes de la semana 34 de gestación, y PE de inicio tardío que ocurre a partir de las 34 semanas de gestación o después. La enfermedad de inicio temprano, en particular, confiere, un alto riesgo para la vida, asociado con complicaciones maternas y muerte fetal, en donde el parto prematuro es el único tratamiento efectivo ⁽¹⁰⁾. Afecta alrededor del 1% de los embarazos. Comparado con la enfermedad de inicio tardío, la enfermedad de inicio temprano se asocia con incremento del riesgo de complicaciones, especialmente restricción del crecimiento fetal, cuidados intensivos, parto pretérmino e incremento 20 veces del riesgo de mortalidad materna ⁽¹⁴⁾.

Actualmente se divide también en dos categorías, con o sin datos de severidad, en donde se pueden presentar uno o más de las siguientes alteraciones: presión arterial sistólica mayor o igual a 160 mmHg o presión arterial diastólica mayor o igual de 110 mmHg en 2 ocasiones con 4 horas de diferencias mientras el paciente se encuentra en reposo, trombocitopenia menor de 100,000 plaquetas por microlitro, alteración de la función hepática (elevación de enzimas hepáticas dos veces por encima de lo normal o dolor en cuadrante superior derecho, dolor epigástrico que no responde a tratamiento), insuficiencia renal progresiva (creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dl), edema pulmonar, alteraciones cerebrales o visuales ⁽¹⁴⁾.

Fisiopatología

La historia ha otorgado muchas teorías como causa de PE. Desde tiempos antiguos se consideró un desequilibrio entre fluidos y humores, además en los escritos de Hipócrates ya se hacían las primeras referencias a la eclampsia como crisis convulsivas y cefalea asociada al embarazo, hasta el siglo XX donde la teoría de la disfunción endotelial comprendía que a nivel de la placenta se liberaban toxinas y fue introducido como consecuencia de lo anterior, la



subsecuente enfermedad materna. En el presente, la teoría más aceptada acerca de su etiología es que la preeclampsia es causada por un desarrollo anormal placentario como resultado del remodelamiento anormal de las arterias espirales y un defecto en la invasión/diferenciación del trofoblasto. Este proceso provoca subsecuentemente la secuencia hipoperfusión –hipoxemia –isquemia que causa liberación de citoquinas (1-cinasa de tirosina tipo –fms soluble (sFlt-1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que induce disfunción endotelial sistémica y el efecto sistémicos de la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

Aunque la causa de la PE permanece incierta, hay varios factores de riesgos que han sido descritos para el desarrollo de esta patología, entre los que se incluyen: nuliparidad, edad materna extremas, gestación múltiple, obesidad, raza Africana- Americana, embarazo logrado con técnicas de reproducción asistida, historia familiar y embarazo previo con PE. Las condiciones médicas preexistentes toman un lugar en el incremento de riesgo en la mujer que las padece tales como trastornos hipertensivos del embarazo, incluyendo hipertensión crónica, diabetes, enfermedad renal, vascular, enfermedades del tejido conectivo y síndrome antifosfolípidos ⁽¹²⁾. Otros factores de riesgo para PE comprenden: exposición limitada al esperma de la misma pareja, pareja masculina con antecedente de PE en un embarazo con otra mujer, enfermedad trofoblástica gestacional y síndrome de ovarios poliquísticos ⁽¹⁵⁾.

Implicaciones a corto y largo plazo de la preeclampsia

La PE puede tener las siguientes implicaciones a corto plazo sobre la morbilidad de la paciente y amenazar la vida de la paciente ⁽¹⁶⁾. En un estudio realizado por Lisonkova y colaboradores en el estado de Washington, donde observaron que las tasas de muerte materna fueron mayores entre las mujeres con PE de inicio temprano y tardío comparado con las mujeres sin PE. Además la tasa de morbilidad materna severa (excluyendo trauma obstétrico) fue de 12.2 por cada 100 nacimientos en el grupo de inicio temprano (aOR 3.7, 95% IC 3.2-4.3), 5.5 por cada 100 nacimiento en el grupo de inicio tardío (aOR 1.7, 95% IC 1.6-19.), mientras que en las mujeres sin PE fue de aproximadamente de 3 por cada 100 nacimientos. En la PE de inicio temprano se confirmó sustancialmente un riesgo elevado de complicaciones cardiovasculares, respiratorias, neurológicas, renales y hepáticas, entre otras. Sin embargo, las tasas de trauma obstétrico fueron significativamente menor entre las mujeres con PE. En el grupo de PE tardía se presentaron mayores tasas de cardiomiopatía (aOR 19.7, 95% IC 8.9-43.6) y falla renal aguda (aOR 18.5, 95% IC 11.1-30.7) ⁽¹⁷⁾.

Entre las implicaciones a corto plazo en la madre que afectan sistema nervioso central se encuentran crisis convulsivas (eclampsia), la cual complica el 1-2% de la PE severa, aunque es difícil de predecir, en el 79% de los casos hay signos y síntomas premonitorios que se presentan durante la semana antes de la primera convulsión preecláptica como cefalea (56%), trastornos visuales (23%), dolor epigástrico (17%), hipertensión (48%), proteinuria (46%) e hipertensión concurrente con proteinuria (38%) (18). En el pasado, la eclampsia era considerada el resultado final de la preeclampsia, de ahí su nombre. Sin embargo, es claro que las convulsiones son una de las manifestaciones clínicas graves de la preeclampsia con datos de severidad. La causa precisa de las convulsiones en mujeres con eclampsia se desconoce, se reporta una tasa de mortalidad de 0-13.9% ⁽¹⁹⁾.

Además, podemos encontrar otras complicaciones del sistema nervioso central como hemorragia cerebral, edema cerebral, edema de retina, encefalopatía hipertensiva, ceguera cortical, desprendimiento de retina, vasoespasmo arteriolar retiniano, y trombosis de la arteria central de la retina ⁽¹⁹⁾. Entre las complicaciones renales están necrosis cortical, tubular e insuficiencia renal aguda ⁽²⁰⁾. Esta última, se caracteriza por una reducción abrupta en la tasa de filtración glomerular materna, provocando retención de urea y agua así como anomalías electrolíticas y ácido-base. La tasa de muerte materna reportada en los trabajos de Sibai y colaboradores fue de 10% ⁽²⁰⁾.



A nivel hepático se puede presentar síndrome HELLP, que complica en un 10-20% de los casos de PE con datos de severidad y desarrolla la mayoría de los casos de embarazos pretérminos (50%)⁽¹⁸⁾. Comprende una complicación seria de la preeclampsia, que se define como hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia, en donde un 6% de las pacientes con PE manifestará una sola anomalía sugestiva del síndrome HELLP, 12% desarrollarán 2 anomalías y 10% presentarán las 3 anomalías⁽¹⁹⁾. Otras complicaciones en el hígado son hematoma hepático y rotura hepática, esta última es una de las consecuencias más graves de la PE con datos de severidad/síndrome HELLP, reportando una tasa de muerte materna mayor del 30%. Ocurre más frecuentemente en multiparas de edad avanzada⁽¹⁹⁾. Otra complicación aguda de la PE es el edema pulmonar, que se refiere a una acumulación excesiva de líquido en el espacio intersticial y alveolar pulmonar. Complica alrededor del 0.05% de los embarazos de bajo riesgo pero se puede desarrollar en 2.9% de los embarazos complicados con PE⁽¹⁹⁾. Se pueden presentar alteraciones de la coagulación como coagulación intravascular diseminada, que comprende un trastorno hematológico caracterizado por el incremento tanto de la formación de fibrina como de fibrinólisis, induciendo un consumo excesivo de factores de la coagulación, presentándose clínicamente como diátesis⁽¹⁹⁾. En placenta se pueden encontrar infartos placentarios y presentar desprendimiento prematuro de placenta. Entre las complicaciones fetales se encuentran restricción del crecimiento intrauterino, acidosis, prematuridad, muerte fetal y secuelas neurológicas asociadas a asfixia⁽²⁰⁾.

Con respecto a implicaciones a largo plazo, la enfermedad cardiovascular es la causa número uno de mortalidad en los Estados Unidos. Las mujeres con historia de PE tienen un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular en la etapa tardía de la vida, particularmente aquellas que presentaron PE de inicio temprano, con datos de severidad y recurrente. La edad gestacional de inicio parece que tiene mayor significancia en la severidad de la enfermedad, ya que las pacientes que se encuentran en el grupo de inicio temprano tienen alto riesgo⁽¹⁴⁾. Como la PE es considerada actualmente como una enfermedad vascular endotelial, el común interés en las complicaciones tardías cardiovasculares es obvio⁽²¹⁾. La PE incrementa el riesgo 4 veces el riesgo de hipertensión crónica y 2 veces para accidente vascular cerebral (fatal y no fatal), tromboembolismo venoso e infarto agudo del miocardio, aunque también es conocido el riesgo incrementado de muerte⁽¹⁴⁾. Las mujeres con historia de PE de inicio temprano tiene una alta prevalencia, como puede apreciarse, de factores de riesgo mayores cardiovasculares. Aunque la estimación del riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular es bajo (menor del 5%) después del parto, el riesgo cardiovascular esperado se incrementa rápidamente conforme aumenta la edad⁽²²⁾.

Cosa contraria ocurre a nivel renal, que de manera general, la enfermedad renal es considerada como un factor de riesgo para PE. Por lo tanto, la preeclampsia es más frecuente en las mujeres con un enfermedad renal subyacente. Los estudios donde se han realizado biopsias renales en el puerperio han revelado que además de las lesiones preeclámpticas glomerulares renales clásicas por ejemplo endoteliosis, la nefroesclerosis y otras anomalías renales están presentes en el 9.2% de las primigestas y 37% de las multíparas; sin embargo, los hallazgos sugieren que la PE con o sin falla renal no afecta a largo plazo la función renal. De forma similar a nivel hepático, aunque hay daño considerable en el parénquima hepático, la recuperación posparto se da usualmente dentro de las 6 semanas, que es resultado del alto potencial de regeneración del hígado⁽²¹⁾.

En mujeres con PE previa se ha visto un alto número de lesiones en la materia blanca cerebral años después del embarazo. La asociación de estas lesiones con el síndrome de encefalopatía posterior reversible o síntomas neurológicos durante el embarazo es poco clara. Este grupo de mujeres ha notado que tiene presión arterial elevada años después del

embarazo comparado con mujeres con embarazos con presión arterial normal, apoyando la información previa relacionando hipertensión y lesiones de materia blanca en poblaciones ancianas. Las alteraciones visuales que afectan la calidad de vida se han dilucidado 10 años después del embarazo. Un riesgo de aún más largo alcance es el hallazgo de que los hijos de mujeres con preeclampsia tienen presión arterial más alta y un mayor riesgo de accidente cerebrovascular ⁽¹⁴⁾.

El daño endotelial causado por PE puede ser el evento inicial que dispara el desarrollo de aterosclerosis en años posteriores de la vida. Además, las pacientes con PE tienen niveles más altos de triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad que en los embarazos normales, así como una persistencia mayor de resistencia a la insulina en el periodo posparto ⁽¹⁴⁾. Varios factores de riesgo predisponen al desarrollo de aterosclerosis como PE: obesidad, diabetes, trombofilia, hipercolesterolemia, edad avanzada, dislipidemia, hiperhomocistinemia e hipertensión preexistente. La PE es un factor de riesgo independiente para enfermedad arterial coronaria incluso después de ajustarse para otros factores ⁽²¹⁾.

Se han observado también complicaciones endocrinológicas. Las mujeres que han padecido PE son más susceptibles a tener niveles más elevados de hormona estimulante de tiroides, sugestiva de hipotiroidismo comparado con mujeres con tensiones arteriales durante el embarazo (OR, 1.7; 95% IC 1.1-1.7). Esta observación sugiere que una patología no autoinmune no es responsable de la asociación entre PE e hipotiroidismo futuro. Es importante también considerar la relación entre PE e índice de masa corporal es bien conocida como otra características del síndrome metabólico así como resistencia a la insulina, hiperlipidemia, circunferencia de la cintura, índice cintura –cadera, toman lugar en la mujer que ha tenido PE como factores de riesgo para diabetes tipo 2. Esto ha sido confirmado por varios estudios poblacionales que han mostrado un incremento en la incidencia de diabetes tipo 2 después de un embarazo complicado con PE ⁽²³⁾.

Riesgo de recurrencia

Una mujer con historia de PE se le debe considerar un incremento en el riesgo de PE con datos de severidad en embarazos subsecuentes, así como el incremento del riesgo de hipertensión crónica. El riesgo de recurrencia de síndrome HELLP es aproximadamente del 2% al 6%, aunque aproximadamente del 20% al 50% de las mujeres desarrolla hipertensión en un embarazo subsecuente ⁽²²⁾. El riesgo de recurrencia en una mujer con historia de PE de inicio temprano se ha relacionado con hipertensión crónica pero no con la severidad de los síntomas del embarazo inicial. La obesidad y el sobrepeso incrementan el riesgo de PE recurrente ⁽¹⁴⁾.

Consecuencias psicosociales de la PE y síndrome HELLP

Es conocido que complicaciones inesperadas alrededor del parto incrementan el riesgo de desarrollar trastorno de estrés postraumático. Después de haber sido expuesta a un evento traumático, la mayoría experimenta problemas como tristeza, inestabilidad emocional, recuerdos angustiantes, sensación de vulnerabilidad e insomnio. Normalmente estos problemas comienzan a disminuir después de varias semanas. Si los síntomas continúan por más de 4 semanas es sugestivo de trastorno de estrés postraumático. Las consecuencias de experimentar síndrome HELLP son considerables, posterior a experimentar este síndrome, muchas mujeres tienen miedo de volver a embarazarse; y sobreestiman el riesgo de recurrencia del síndrome HELLP. Los estudios sugieren que la PE predispone a trastorno de estrés postraumático primario pero no exclusivamente, resultando en parto pretérmino concomitante ⁽²²⁾.



Como se puede observar, la PE es una importante causa de muerte materna y perinatal así como de complicaciones. Una vez realizado el diagnóstico de PE, las opciones de tratamiento son limitadas; por esta razón, últimamente la atención se ha dirigido hacia la prevención ⁽¹⁹⁾.

Salud a largo plazo de la descendencia de mujeres con PE

Los recién nacidos de embarazos con PE tienen riesgo incrementado de vulnerabilidad a la enfermedad en la vida posterior. La PE resulta la mayoría de las veces en recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad. Lo anterior pone en riesgo a los hijos de pacientes preeclámpticas en enfermedad cardiovascular futura y síndrome de resistencia a la insulina. Los recién nacidos de embarazos con PE, especialmente los que llegaron a término, parece que están predispuestos a condiciones inflamatorias, endocrinas y metabólicas ⁽²³⁾.

Modelos de predicción de PE

La importancia del tamizaje para PE radica en identificar los embarazos con alto riesgo para modificar el cuidado antenatal e instituir medidas preventivas con la finalidad de prevenir las complicaciones y muerte materna asociada a ésta ⁽²⁴⁾. La evaluación del riesgo para PE en forma temprana es el mayor reto para la medicina perinatal ⁽²⁵⁾.

Al tratarse de una enfermedad cuya causa permanece sin resolver, las anomalías fisiopatológicas de este síndrome son heterogéneas y variables. La habilidad de predecir cuáles pacientes tienen riesgo para la enfermedad es de gran valor. De esa manera, los clínicos podrían identificar a mujeres que requieren una vigilancia más estrecha y permiten la derivación oportuna a centros de referencia antes de que presenten signos o síntomas. Por otra parte, la identificación de las mujeres en riesgo debería simplificar el diseño de estudios para prevenir y entender la patogénesis de la PE ⁽³⁾.

Al ser la PE una enfermedad con curso impredecible, llevó que en los años 1920 y 1930, al desarrollo de un programa para la evaluación clínica cada vez más regular durante el periodo prenatal. Lo anterior junto con el uso de medicamentos antihipertensivos y agentes neuroprotectores para prevenir la eclampsia, lo que redujo significativamente la mortalidad materna en los países en desarrollo. Sin embargo, una estrategia con mayor impacto es la de tratar de reconocer la patología primaria de forma temprana, y tomar medidas para evitar la progresión de la enfermedad ⁽²⁶⁾.

Todos los médicos involucrados en la atención prenatal son conscientes del riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo y de tener un historial médico detallado de las mujeres que buscan atención obstétrica para tratar de definir si están en riesgo. Sin embargo, esta estrategia no ha demostrado ser útil en la reducción de la prevalencia de la enfermedad, en parte, porque la historia materna es una herramienta de detección ineficaz, sino también porque se ha producido a menudo esta evaluación demasiado tarde (> 16 semanas de gestación) para permitir la intervención oportuna. La mayoría de las mujeres que desarrollan PE tienen factores de riesgo que serán reveladas a través de una evaluación minuciosa, pero esto no es una herramienta lo suficientemente específica para actuar como base fiable para cualquier intervención ⁽²⁶⁾.

Asesoramiento de riesgo en el embarazo temprano

De los meta-análisis y revisiones sistemáticas, hay riesgos relativos no ajustados para el desarrollo de PE, los cuales son ⁽²⁷⁾ (Tabla 1):

Tabla 1 Factores de riesgo para desarrollo de preeclampsia

Factor de riesgo	Riesgo relativo	IC 95%
Presencia de síndrome	9.72	4.34-21.75



antifosfolípidos		
Antecedente de pre-eclampsia en el embarazo previo	7.19	5.85-8.83
Diabetes pre-existente	3.56	2.54-4.99
Embarazo múltiple	2.93	2.04-4.21
Nuliparidad	2.91	1.28-6.61
Historia familiar de PE	2.90	1.70-4.93
Edad mayor de 40 años		
Mujer nulípara	1.68	1.23-2.29
Mujer multípara	1.96	1.34-2.87
IMC elevado	1.55	1.28-1.88

Tomado de: Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Cooper C, de Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Nelson- Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S and Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG) : how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ. 2005; 330: 576-580 p.p.

El riesgo de PE incrementa con hipertensión y enfermedad renal pre-existente, periodo intergenésico mayor de 10 años ⁽²⁷⁾.

El Instituto Nacional de Guías de Buena Práctica recomienda el tamizaje para factores de riesgos clínicos específicos en el primer trimestre y ofrecer dosis bajas de aspirina, lo cual puede reducir la incidencia en un 7% en la población general y un 25% en las mujeres con alto riesgo para desarrollar PE ⁽²⁸⁾.

La razón fundamental de la predicción de una enfermedad se basa en los criterios de propuestos por Wilson y Jungner en 1968 ⁽²⁹⁾ (Tabla 2):

Tabla 2 Criterios para pruebas de tamizaje

Condición	Debe ser un problema importante de salud Debe ser reconocible en un estado latente o sintomático temprano La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo de un estado latente a un estado declarado de enfermedad, debe ser adecuadamente entendido
Test	Debe ser una prueba o examen apropiado Debe ser aceptado por la población general
Tratamiento	Debe ser aceptado para los pacientes con enfermedad reconocida
Programa de tamizaje	Las facilidades para el diagnóstico y el tratamiento deben estar disponibles Debe haber una política de acuerdo a sobre quien tratar como pacientes El costo de detección de casos debe ser económicamente balanceada en relación con los posibles gastos de la atención médica de la enfermedad en su totalidad La detección de casos debe ser un proceso continuo

Tomado de: Kane S, Da Silva Costa F, Brennecke S. New directions in the prediction of pre-eclampsia. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2013: 1-7 p.p.

La prueba predictiva ideal para PE debe ser simple, inocua, rápida, poco costosa, reproducible y no invasiva así como fácil de realizar en el embarazo temprano para permitir las



intervenciones para prevenirla cuando se encuentren disponibles o al menos mitigar el desarrollo de la enfermedad. Además, la exactitud de predicción de cualquier prueba durante el embarazo está condicionada por la prevalencia global de la enfermedad en la población analizada ⁽³⁾.

La teoría actual de la patogénesis de la PE revisado por Christopher Redman y Ian Sargent señala que ocurre como un proceso de 2 etapas con pobre placentación en la primera mitad del embarazo que resulta en la respuesta materna en la segunda mitad del embarazo. El examen anatómico de la placenta revela que la placa basal es el sitio más afectado por esta enfermedad, el lugar donde se produce la invasión del citotrofoblasto (CTB). En PE, la invasión intersticial y endovascular del CTB comprende el remodelado vascular superficial y por lo tanto adecuado remodelamiento de las arterias espirales se deteriora ⁽³⁰⁾.

Una extensa investigación en los últimos 20 años, principalmente como consecuencia del cambio en la detección de aneuploidías durante el primer trimestre, esto ha permitido la identificación de una serie de marcadores tempranos biofísicos y bioquímicos que sugieren alteración en la placentación ⁽⁵⁾.

El objetivo de la detección temprana radica en iniciar la terapia preventiva para la administración de ácido acetilsalicílico antes de las 16 semanas de gestación (reducción del riesgo de preeclampsia severa: RR 0, 1; IC 95% 0, 1-0; 74). Es claro que un cálculo de riesgo en el primer trimestre sería el método más eficaz para prevenir la preeclampsia ⁽³⁰⁾.

La investigación sobre estrategias de tamizaje para PE ha variado en diferentes modalidades empleadas, estableciendo un riesgo *a priori*, la estratificación del resultado (PE temprana o tardía) y la edad gestacional en la que se realiza el cribado. Hasta el momento no hay una prueba única de tamizaje que demostrara ajustar el riesgo materno pre-existente de PE con especificidad y sensibilidad suficientes para ser de uso clínico. Al igual que con el cribado para aneuploidías, las pruebas con mejores resultados contemplan la combinación de múltiples parámetros para establecer el riesgo ⁽²⁹⁾.

La detección temprana se basa en tres puntos principales que se centran y se complementan entre sí: una historia clínica médica detallada, la recolección de parámetros biofísicos como la presión arterial y el examen Doppler de los vasos sanguíneos maternos y la determinación de parámetros bioquímicos que pueden dar signos de la función placentaria deteriorada ⁽³⁰⁾.

El examen de la translucencia nucal en la semana 11 a 14 es un punto establecido de contacto en la atención prenatal contemporánea y, por tanto, el punto ideal en el que se puede integrar la detección de preeclampsia ⁽³¹⁾.

En el 2005 Yu y colaboradores realizaron un estudio para desarrollar un modelo integrado para la estimación del riesgo paciente-específico para el desarrollo de preeclampsia basado en datos demográficos maternos, parámetros antropométricos y Doppler de arterias uterinas. Se combinaron diferentes datos maternos y ultrasonográficos para la estimación de la probabilidad del evento dado en la validación del modelo. Este estudio muestra que la probabilidad de que el desarrollo subsecuente de preeclampsia se incrementa en una serie de factores de riesgo encontradas en la historia materna. Para una tasa de falsos positivos del 20%, la tasa de detección de preeclampsia mediante selección usando la historia materna por sí sola fue de 46.5%, con Doppler de arteria uterina únicamente fue de 64.6% y con la valoración combinada del 69.4%. Las tasas de detección correspondientes de preeclampsia de inicio temprano fueron 51.4%, 91.7% y 93.1 % respectivamente ⁽³²⁾.



Posteriormente, en el 2009 Poon y Nicolaidis, realizaron un tamizaje prospectivo en pacientes que se encontraban entre la semana 11 y 13.6 semanas, donde registraban las características maternas, la historia médica y la toma de Doppler de arterias uterinas por ultrasonido transabdominal; reportando una tasa de detección con factores de riesgo maternos exclusivamente para PE temprana del 37% con una tasa de falsos positivos del 5% y del 47% con una tasa de falsos positivos del 10%. Para PE tardía la tasa de detección fue del 28.9% con una tasa de falsos positivos del 5% y del 41.4 % con una tasa de falsos positivos del 10% ⁽³³⁾.

Akolekar y colaboradores en el 2011 desarrollaron un modelo de predicción de PE basado en factores de riesgo maternos marcadores biofísicos y bioquímicos de la semana 11 a la 13.6 de gestación que se basó en las características maternas de toda la población tamizada, se expandió este modelo de predicción incluyendo el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, presión arterial media y PAPP-A sérico y fracción beta -hCG, también derivada de la población tamizada y del plasma factor de crecimiento placentario (PLGF), proteína placentaria -13 (PP13), endoglina soluble (sEng), inhibina-A, activina A, pentraxina-3 (PTX -3) y P-selectina derivados de los estudios de casos y controles. Concluyeron que los algoritmos que combina varias características maternas en la semana 11-13 de gestación pueden potencialmente identificar 33, 28 y 25% de los embarazos que subsecuentemente desarrollarán PE temprana (menos de 34 semanas de gestación), intermedia (34-37 semanas) y tardía (mayor de 37 semanas), con una tasa de falsos positivos de 5%. En cambio, los algoritmos que combinan características maternas y pruebas biofísicas y bioquímicas en la semana 11-13 de gestación pueden potencialmente identificar cerca del 90, 80 y 60% de los embarazos que desarrollarán subsecuentemente PE temprana, intermedia y tardía respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 5%. Con una estimación temprana de los riesgos específicos de la paciente para cada una de las complicaciones del embarazo se pueden mejorar los resultados perinatales modificando el cuidado prenatal de una serie de visitas de rutina a un enfoque individualizado al paciente y enfermedad-específico ⁽³⁴⁾.

Considerando los factores de riesgos que se encuentran involucrados en el desarrollo de PE, éstos comprenden síntomas del síndrome metabólico y trastornos del metabolismo de glucosa como diabetes y resistencia a la insulina así como el empleo de técnicas de reproducción asistida, incremento del índice de masa corporal (mayor de 35 kg/m²) y elevación de la presión arterial diastólica mayor de 80 mmHg. Además tomando en cuenta historia familiar de PE, embarazo múltiple, mayor de 40 años al momento del embarazo, enfermedad renal pre-existente y trastornos relacionados con trombofilias, así como factores inmunológicos, reportado en la literatura que la detección de PE con la historia clínica es el de 30% con una tasa de falsos positivos del 5%. Con respecto a la hipertensión gestacional sin PE, la historia clínica es mucho más importante que los parámetros séricos y que el índice de pulsatilidad de arterias uterinas ⁽³⁰⁾.

Se realizó un estudio del 2006 al 2010 por Wright, Akolekar, Syngelaki, Poon y Nicolaidis para desarrollar un modelo de predicción de PE basado en características maternas y marcadores biofísicos de la semana 11 a las 13.6 de gestación en donde la PE al momento de la gestación es tratada como una variable continua. Se observó el riesgo incrementado para PE con edad materna, peso, raza Afro-caribeña y del sur de Asia, embarazo previo con PE, concepción con fertilización in vitro e historia médica con hipertensión crónica, diabetes tipo 2, lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos. La tasa de detección de PE menor de 34 semanas con una tasa de falsos positivos del 5% con características maternas fue de 35.5 % y con una tasa de falsos positivos del 10% fue de 50.5 %. Agregando el índice de pulsatilidad de arterias uterinas o presión arterial media aumentó y aplicando un test combinado la tasa de detección con una tasa de falsos negativos del 5% fue de 79.9 % y del 10% fue de 89.7% ⁽³⁵⁾. Para PE tardía la tasa de detección fue menor. Este modelo de competencia se basa en un modelo de supervivencia, asumiendo que si el embarazo continúa indefinidamente, todas



las mujeres desarrollarán PE, y si lo hacen o no antes de una edad gestacional específica depende de una competencia entre el momento de interrupción del embarazo antes o después del desarrollo de PE. Por lo que el efecto de varios factores de riesgo modifican el promedio de la distribución de la edad gestacional al momento del parto con PE ⁽³⁵⁾.

En un estudio de casos y controles realizado por Giguère y colaboradores en el 2014 donde se incluyeron mujeres mayores de 18 años, con 10 semanas de gestación donde se realizó un modelo multivariable combinando características clínicas a priori incluyendo índice de masa corporal y presión arterial media y biomarcadores tales como el factor de crecimiento placentario, sFlt-1, proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A) e inhibina A; solamente en el embarazo temprano para detectar mujeres con alto riesgo de desarrollo de PE, donde concluyen que no supera el rendimiento de un modelo logístico mediante dos características clínicas utilizadas solamente, ya que para PE severa con el modelo completo con los 4 biomarcadores detectó con una sensibilidad del 15% con tasa de falso positivos de 5% y 50% con tasa de falsos positivos del 10%; y con el sólo el modelo clínico la sensibilidad es del 20% con tasa de falsos positivos del 5% y del 41 % con tasa de falsos positivos del 10% ⁽³⁶⁾.

Numerosos marcadores séricos en la circulación materna han sido evaluados en la predicción de PE; al mismo tiempo, se ha informado de la utilización para evaluar a las pacientes a través de la circulación uterina en el primer trimestre. Las revisiones sistemáticas anteriores evaluaron la predicción de primer trimestre de PE con la historia materna, biomarcadores o Doppler de arterias uterinas. Sin embargo, los análisis individuales y los parámetros Doppler individuales tienen escaso valor predictivo de forma aislada. Para incrementar el valor predictivo, numerosos estudios han analizado la combinación de varios marcadores bioquímicos y/o biofísicos y el ultrasonido Doppler de las arterias uterinas. La combinación de uno o más marcadores independientes potencialmente debería aumentar la probabilidad de obtener algoritmos predictivos adecuados en el primer trimestre del embarazo ⁽³⁷⁾.

Como se puede observar, numerosos test se han propuesto para la predicción o detección temprana de PE, cuyos resultados, ya sea con parámetros clínicos, bioquímicos y biofísicos, han sido inconsistentes y contradictorios, la mayoría considera poco fiables o no aptas para el uso rutinario en la práctica clínica ⁽³⁾.

Análisis recientes de las guías del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE) (Reino Unido) sobre el uso de factores maternos y la historia clínica en la determinación del riesgo de PE encontraron que los primeros tienen una sensibilidad del 77% con especificidad del 54% con un valor predictivo positivo del 7%, mientras que la segunda tiene una sensibilidad del 59% y una especificidad del 81% con un valor predictivo del 11% (con una incidencia del 4% de PE). Las directrices NICE se evaluaron adicionalmente en un estudio de cribado prospectivo, en la que regresaron a una tasa de detección de 89.2% para la PE de inicio temprano y el 93% para la enfermedad de inicio tardío, para una tasa de falsos positivos del 64.1%. Los autores demuestran que estos mismos factores, al combinarse en un algoritmo derivado de análisis multivariado, tienen una tasa de detección para PE de inicio temprano del 37% y 28.9% para inicio tardío con una tasa de falsos positivos del 5% ⁽²⁹⁾ (Tabla 3).

En otro estudio realizado por Poon y Nicolaidis donde evalúan los factores maternos y biomarcadores en el primer trimestre para PE, establecen que los factores demográficos maternos, incluyendo historia médica y obstétrica, son potencialmente útiles para el tamizaje de PE solamente en donde varios factores son incorporados dentro de un algoritmo combinado derivado de análisis multivariados. Para las características maternas únicamente la tasa de detección para PE menor de 34 semanas es de 36% (30-43) con tasa de falsos positivos del 5% y del 51% (44-57) con una tasa de falsos positivos del 10% ⁽³⁸⁾.



Tabla 3 Factores de riesgo según diferentes guías

National Institute for Health and Care Excellence	WHO	Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Canadá	American College of Obstetricians and Gynecologists
Alto riesgo (uno) Enfermedad hipertensiva durante el embarazo previo Enfermedad renal crónica Enfermedad autoinmune (LES o SAAF) Diabetes tipo 1 y 2 Hipertensión crónica	Factores de riesgo PE previa Diabetes Hipertensión crónica Enfermedad renal Enfermedad autoinmune Embarazo múltiple	Alto riesgo (uno) PE previa Ac. Antifosfolípidos HAS, enfermedad renal y DM pre-existente Edad materna mayor de 40 años Obesidad (IMC mayor de 35 kg/m ²) Historia familiar de PE (madre o hermana) Primer embarazo en curso Periodo intergenésico mayor de 10 años PAS mayor de 130 mmHg o PAD mayor de 80 mmHg Embarazo múltiple	Factores de riesgo PE de inicio temprano en embarazo previo y parto pretérmino menor de 34 semanas PE en más de un embarazo previo
Factores de riesgo moderador (Más de uno) Primer embarazo Edad mayor de 40 años Periodo intergenésico de más de 10 años IMC mayor de 35 kg/m ² o más en la primera visita Historia familiar de PE Embarazo múltiple		Factores de riesgo moderados (más de uno) Etnicidad (Nórdico, raza negra, surasiático, originario de Islas del Pacífico) Bajo nivel socioeconómico No fumadora Trombofilias hereditarias Triglicéridos elevados previo al embarazo Historia familiar de enfermedad cardiovascular temprana Uso de cocaína y metanfetaminas Periodo intergenésico menor de 2 años TRA Nuevo compañero Enfermedad trofoblástica gestacional Ganancia excesiva de peso durante el embarazo Infección durante el embarazo	

Tomado de: Poon L, Nicolaides K. First –trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. Prenatal diagnosis. 2014, 34, 618-627 p.p.

El antecedente de PE en el embarazo previo es el factor predictivo más consistente, lo que claramente no puede aplicarse a las nulíparas - el grupo con mayor incidencia de esta condición. Las limitaciones del uso de factores maternos solos para predecir PE en primigrávidas fue demostrado por el estudio prospectivo multicéntrico SCOPE (The Screening for Pregnancy Endpoints), en el que se ideó un algoritmo que detecta el 37% de la PE para una tasa de falsos positivos del 10% y el 61 % para un 25 % tasa de falsos positivos (AUC de 0,76) ⁽²⁹⁾.

Baschat y colaboradores en el 2014 realizaron un estudio prospectivo donde incluyeron mujeres que se realizaron el tamizaje de primer trimestre, donde se analizaron los factores maternos, demográficos, antropométricos, parámetros ultrasonográficos y análisis séricos comparar entre mujeres que presentaron PE y aquellas que no presentaron este desenlace. De 2441 mujeres, 108 (4.4%) desarrollaron PE y 18 (0.7%) requirieron interrupción del embarazo antes de las 34 semanas. Con respecto a los factores demográficos y antecedentes maternos, muestran las tasas de PE, observando que se presenta con mayor frecuencia en 6.9% mujeres nulíparas (1.0%), y en aquellas con más de 3 embarazos (4.0%), además con historia de diabetes (5.5%) e hipertensión (4.6%). Además se tomaron cuenta variables biofísicas encontrando que la presión arterial elevada considerando TAS, TAD y TAM, eleva las tasas de PE con un 5.6%, 6.9% y 2.4% respectivamente. Integrando todos estos factores

establecen un modelo de predicción con una sensibilidad del 68% y una tasa de falsos positivos del 5% y una sensibilidad del 49% con una tasa de falsos positivos del 10% ⁽³⁹⁾.

La revisión sistemática de Brunelli y Prefumo en el 2015, relacionada con estudios observacionales epidemiológicos donde se eligieron 24 artículos para esta revisión, donde el desarrollo de un modelo predictivo para PE fue el objetivo primario de todos los artículos, donde incluyeron el Doppler de las arterias uterinas como predictor, y concluyeron que la mayoría no cumplen con las recomendaciones metodológicas, lo cual puede limitar su fiabilidad y validez ⁽³⁷⁾.

La identificación temprana de pacientes con alto riesgo de PE continúa siendo uno de los principales focos de atención en el cuidado antenatal en los países desarrollados ⁽²⁸⁾. Wright y colaboradores realizaron un estudio para desarrollar un modelo de PE basado únicamente en características demográficas e historia clínica, a diferencia de los previos en donde se habían estudiado modelos multivariantes incluyendo marcadores bioquímicos y biofísicos y comparando las tasas de detección independientes y combinados ⁽⁴⁰⁾.

La mejora en el rendimiento de las estrategias de detección de PE que incluyen Doppler de las arterias uterinas y análisis de biomarcadores (además de los factores de riesgo clínicos y presión arterial media) debe ser proporcional a los mayores costos asociados a estas pruebas, al igual que las ventajas de la intervención temprana para las pacientes con resultados positivos. La evolución de las pruebas multiparamétricas en el programa de cribado de aneuploidías ofrece lecciones valiosas para la investigación en PE, incluyendo la importancia de establecer un riesgo a priori, que expresa marcadores como múltiplos de la mediana específicos dependiendo de la edad gestacional ⁽²⁹⁾. Se registraron las características maternas y la historia clínica y se realizó el tamizaje combinado para aneuploidías. Se incluyeron 2704 embarazos que presentaron PE y 117,788 no afectados. Los principales hallazgos de este estudio fue que el tamizaje para PE por características maternas e historia obstétrica se asocia con una alta tasa de detección para una tasa de falsos positivos dada, si los factores maternos se combinan con un modelo logístico multivariable que cuando se utilizan de forma independiente, lo cual es recomendado por las guías NICE ⁽⁴⁰⁾.

En una revisión de la literatura publicada por Dolberg y colaboradores en el 2015, se encontraron trabajos de investigación acerca de predicción que incluyeron uno o más marcadores bioquímicos en combinación con las características maternas así como uno o más marcadores biofísicos. Se concluye que la mayoría de los algoritmos de predicción contienen componentes similares, donde la mayoría se consideran buenos (mayor al 93%). Actualmente, ninguno de los modelos descritos se implementa en la práctica clínica general por su baja sensibilidad y especificidad. Un tamizaje efectivo de primer trimestre para PE permitiría a los clínicos revertir el orden de la pirámide de la atención materna, lo que permitiría centrar la atención en el embarazo de alto riesgo. Los considerados como de bajos riesgo, tendrían un programa con un menor número de visitas ⁽⁴¹⁾.

Situación en México

En el lineamiento técnico de la Secretaría de Salud en nuestro país se establece que en cada consulta prenatal se debe buscar de forma intencionada factores de riesgo y signos y síntomas para identificar a las pacientes con mayor probabilidad de desarrollar PE/eclampsia y así incrementar la vigilancia del embarazo. Se establecen como factores de riesgo los siguiente ⁽⁴²⁾ (Tabla 4):

Tabla 4 Factores de riesgo preconcepcional y concepcional para preeclampsia

Factores de riesgo preconcepcionales para PE	Factores de riesgo concepcional para PE (La magnitud del riesgo depende del número de factores presentes)
PE en embarazo anterior	Infección de vías urinarias recurrente
Periodo intergenésico mayor a 10 años	Presión arterial media igual o mayor a 95 mmHg en el segundo trimestre
Hipertensión arterial crónica	Ganancia excesiva de peso a lo esperado a edad gestacional
Enfermedad renal previa	Diabetes gestacional
Diabetes mellitus	Sospecha de restricción del crecimiento intrauterino
Trombofilias	Embarazo múltiple
IMC mayor de 30 Kg/m ²	Hidrops /degeneración hidrópica de la placenta
Mujeres mayores de 40 años	
Historia familiar de PE, diabetes, hipertensión crónica e infertilidad	
Primipaternidad	
Factor paterno positivo para PE en pareja anterior	

Tomado de: Secretaría de Salud. Lineamiento técnico: Prevención, diagnóstico y manejo de la Preeclampsia/Eclampsia. 2007. 4ta edición: 20-22 p.p.

En la primera consulta se debe realizar la historia clínica completa con énfasis de los factores de riesgo de acuerdo al modelo de control prenatal de la Organización Mundial de la Salud y en las consultas subsecuentes se debe efectuar lo siguiente: calcular edad gestacional, investigar presencia de cefalea, acúfenos y fosfenos, peso de la paciente, medición de presión arterial, valorar reflejos osteotendinosos, investigar presencia de edema y analizar estudios básicos de laboratorio ⁽⁴²⁾.

En la guía de práctica clínica IMSS -058-08 para detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo, se señala que como evidencia y recomendación para predicción de PE en base a las guías PECOG 2004 con un nivel II de evidencia señala que toda paciente es susceptible de desarrollar PE y el riesgo se incrementa cuando coexisten más de un factor de riesgo, estableciendo lo siguiente ⁽⁴³⁾ (Tabla 5):

Tabla 5 Factores de riesgo para mayor y menor probabilidad de PE

Factores que proporcionan mayor probabilidad para el desarrollo de PE	Factores que proporcionan menor probabilidad para el desarrollo de PE
Gestación múltiple	Primer embarazo, edad menor de 20 años
HAS pre-existente o PAD mayor de 90 mmHg	10 años o más de intervalo intergenésico
Nefropatía pre-existente o proteinuria (mayor de 1+ en más de una ocasión o cuantificada mayor de 0.3 gr en 24 hrs)	Antecedentes de PE en madre o hermana
Diabetes mellitus tipo I o II pre-existente	PAD al inicio del embarazo de 80-89 mmHg
Síndrome antifosfolípidos, trombofilia	



PE en cualquier embarazo previo	
Lupus eritematoso sistémico	
Edad reproductiva de 40 años o más	
IMC mayor de 35	

Tomado de: Guía de práctica clínica IMSS -058-08. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo. México: Secretaría de Salud. 2010.

En esta guía se señala que el médico familiar debe investigar todos los factores de riesgo mencionados, y clasificar a la paciente con riesgo bajo, moderado y alto como a continuación se señala ⁽⁴³⁾(Tabla 6) :

Tabla 6 Clasificación de riesgo para PE según Guía de práctica clínica del IMSS-058-08

Bajo riesgo	Moderado riesgo	Alto riesgo
Sin factores conocidos	Factores personales: Primer embarazo Primiparidad Edad menor de 18 años Historia familiar de PE en familiar de 1er grado Raza negra Obesidad (IMC mayor a 30) Intervalo intergenésico menor a 2 años o mayor de 10 años PAD al inicio del embarazo entre 80-89 mmHg	Factores médicos maternos: Hipertensión arterial pre-existente o PAD mayor de 90 mmHg (Hipertensión gestacional) Edad materna mayor o igual a 40 años Diabetes mellitus tipo 1 y 2 Enfermedad renal (nefropatía pre-existente o proteinuria mayor de 1 + en más de una ocasión o cuantificada mayor de 0.3 gr en 24 hrs) Lupus eritematoso sistémico Obesidad mórbida Trombofilia Historia de migraña Uso de antidepresivos inhibidores de serotonina en 1er trimestre de la gestación Historia de PE en gestaciones previas
		Factores feto-placentarios: Embarazo múltiple Hidrops fetal no inmune Enfermedad trofoblástica gestacional Triploidias

Tomado de: Guía de práctica clínica IMSS -058-08. Detección y diagnóstico de enfermedades hipertensivas del embarazo. México: Secretaría de Salud. 2010.



Al establecer en que grupo de riesgo se encuentra la paciente en la primera consulta, se realiza el envío oportuno al segundo nivel de atención y se señala la frecuencia de consultas en las pacientes con riesgo bajo. Sólo se recomienda la administración de aspirina a dosis de 75 mg/día desde la semana 12 hasta el término en pacientes con factores de riesgo de mayor asociación a PE y en pacientes con 2 o más factores de riesgo moderado⁽⁴³⁾.

En el 2014, en el Instituto Nacional de Perinatología, ante la inquietud de que en países como México no es posible la aplicación de los modelos de predicción desarrollados en otros países que incluyen características clínicas y patológicas, marcadores bioquímicos y ultrasonido Doppler a las pacientes que así lo requieran; ya que los marcadores séricos pocas veces están disponibles por alto costo económico y no cuentan con los equipos necesarios y el personal capacitado en todos los centros de primer y segundo nivel de atención de la salud, por lo que surge la necesidad de desarrollar una herramienta que sea capaz de identificar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar PE, además de que pueda ser difundida y aplicada por todo el personal de salud.

Se desarrolló un modelo predictivo por Becerra P, Acevedo S y Camarena D (2015) validado, donde se incluyeron factores de riesgos estadístico en nuestra población como edad materna mayor de 40 años, índice de masa pregestacional mayor de 30 kg/m², presencia de diabetes pregestacional, hipertensión crónica, enfermedad autoinmune como lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípidos, antecedente de PE en el embarazo previo (Tabla 7). En este estudio se incluyeron 1300 pacientes, 104 con PE y 1196 sin PE, y al utilizar un punto de corte con un riesgo de 1:22.95 para predicción de PE con el instrumento clínico ponderado validado, se encontró una sensibilidad del 59.26% para PE temprana y de 38.96% para PE tardía, con una tasa de falsos positivos de 11.2 y 10.5% respectivamente, con un LR + de 4.68, mayor que los modelos de predicción presentados por Poon, Akolekar y lo descrito en la ACOG (Congreso Americano de Ginecología y Obstetricia)⁽⁷⁾. Se analizaron varios puntos de corte y en un principio se utilizó el punto de corte de 1:9.14, sin embargo, se realizó un análisis más detallado en relación a sus curvas ROC encontrando un AUC para la predicción de PE en general de 0.690 con un error estándar de 0.031 (IC de 95%: 0.630-0.740)⁽⁷⁾.

Tabla 7 Modelo de predicción de pe propuesto en base a los factores de riesgo

No. Item	FACTOR	LR +	LR -
1	Obesidad pregestacional (IMC > o igual a 30)	1.5	0.89
2	Edad materna > o igual 40 años	2.09	0.94
3	Primigesta	1.10	0.94
4	Antecedente de PE	5.16	0.79
5	DM pre gestacional	2.33	0.92
6	ICHOS en el embarazo actual	1.49	0.95
7	Enfermedades autoinmunes	2.21	0.97
8	HAS crónica	4.86	0.85
9	ERC	9.63	0.94
10	Cardiopatía materna	3.38	0.97
11	Sin consumo actual de ASA como profilaxis de PE	1.01	0.97

Tomado de: Becerra P, Acevedo S, Camarena D. Validación de un instrumento clínico ponderado para la identificación de pacientes con alta probabilidad de preeclampsia. Tesis de posgrado. Distrito Federal. 2015. En proceso de publicación.

Nuevas perspectivas

En el 2015, la Fetal Medicine Foundation (Londres, RU), inició el proyecto ASPRE (Tamizaje multimarcador combinado y tratamiento de pacientes aleatorizado con aspirina para la prevención de PE basada en la evidencia), un ensayo aleatorizado grande de tamizaje de



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
"Dr. Isidro Espinosa de los Reyes"

paciente con modelos de predicción que comprenden características maternas, presión arterial media, índice de pulsatilidad de arterias uterinas, PAPP-A y PIGF. Se planea el tamizaje de una gran número de pacientes (33,680) durante el 2015 -2016 y la aleatorización de pacientes de alto riesgo con dosis bajas de aspirina (150 mg) y placebo. Si los resultados de este estudio apoyan los hallazgos del estudio Australiano realizado por Park y colaboradores que la predicción entre la semana 11 y 13.6 de gestación y la intervención con aspirina reduce altamente la incidencia de PE, es posible que este método se generalice como tamizaje para PE ⁽⁴¹⁾.

Por el momento, el Congreso Americano de Ginecología y Obstetricia no recomienda el cribado para predicción de PE más allá del desarrollo de una historia clínica adecuada para evaluar factores de riesgo. Hasta el momento, cualquier beneficio marginal de los marcadores biofísicos y bioquímicos, deben mostrar su efectividad para justificar sus costos adicionales ⁽⁴⁴⁾.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La PE es un trastorno multisistémico de etiología desconocida, representando una de las causas más importantes de mortalidad materna y perinatal en el mundo. Afecta del 2 al 7% de los embarazos en nulíparas sanas.

En países donde el control prenatal no es adecuado, la preeclampsia- eclampsia explica el 40-80% de las muertes maternas.

En México, representa el 30% de los casos y es la principal causa de muerte materna ⁽¹⁵⁾. Se han sugerido pruebas para la detección temprana durante el embarazo para mujeres con riesgo de desarrollar preeclampsia.

Estos modelos de detección desarrollados en otros países incluyen marcadores bioquímicos y empleo de velocimetría Doppler de arterias uterinas.

Sin embargo, en México y en países en vías de desarrollo, no es posible su empleo de forma generalizada, ya que estas pruebas requieren recursos tecnológicos, personal entrenado que en ocasiones son inaccesibles para algunos sectores de la población.

Motivo por lo que se propone evaluar la eficacia de una herramienta desarrollada en el Instituto Nacional de Perinatología capaz de detectar a las pacientes con alto riesgo de desarrollar PE, que sea simple, rápida, no invasiva, de bajo costo, que se encuentre disponible para todos los niveles de atención, hospitales y clínicas de difícil acceso en nuestro país, y aplicada por todo el personal de salud.

JUSTIFICACIÓN

Aunque en México las pacientes de alto riesgo son recibidas atención médica en un tercer nivel por riesgo de complicación, contamos con un primer nivel de atención, donde el médico familiar tiene como prioridad la identificación de riesgos y prevención de daños, lo que contempla una vigilancia estrecha y cuidadosa de la paciente embarazada de bajo riesgo.

Sin embargo, la PE se puede presentar en este grupo de población. A nivel mundial los modelos de predicción incluyen factores de riesgos maternos, marcadores bioquímicos, medición de presión arterial media y velocimetría Doppler de arterias uterinas. En nuestro país, en ocasiones debido a la falta de infraestructura no es posible contar con ultrasonido o personal capacitado para la realización del mismo ni con la disponibilidad de los marcadores bioquímicos para la utilización del modelo de predicción de preeclampsia empleado en otros países, o el control prenatal se realiza en centro de primer nivel de atención.

Por lo anterior en el Instituto Nacional de Perinatología se ha trabajado en el desarrollo de un instrumento clínico ponderado para la predicción de preeclampsia ⁽⁷⁾ para clasificar a las pacientes en bajo y alto riesgo permitiendo detectar al 59.26% de la población que desarrollará preeclampsia con una tasa de falsos positivos menor del 10% basado en factores de riesgo maternos.

Por lo que se busca con este trabajo de investigación la aplicación de este instrumento clínico para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre de gestación, el cual se pueda utilizar en todos los niveles de atención con la finalidad de establecer medidas de prevención en las pacientes, realizar una vigilancia más estrecha por parte del médico y en caso de los primeros y segundos niveles de atención, realizar la referencia oportuna a centros de tercer nivel para disminuir la morbilidad y mortalidad materna.



OBJETIVOS

General

- Determinar la eficacia de un instrumento clínico ponderado para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre de gestación desarrollado en el Instituto Nacional de Perinatología.

Específicos

- Cálculo de riesgo para PE con aplicación del instrumento clínico en el primer trimestre del embarazo.
- Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y tasa de falsos positivos para preeclampsia temprana y tardía con el instrumento clínico ponderado.
- Comparar el rendimiento del instrumento desarrollado en el Instituto Nacional de Perinatología vs el modelo de predicción de preeclampsia empleado en el tamizaje de primer trimestre de la Fetal Medicine Foundation.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La herramienta clínica ponderada aplicada en pacientes embarazadas de primer trimestre de gestación puede identificar correctamente a quiénes desarrollarán preeclampsia?

¿La herramienta clínica ponderada para la detección de preeclampsia aplicada en el primer trimestre tiene un rendimiento mayor al del tamizaje de primer trimestre que incluye IP de arterias uterinas?

HIPÓTESIS

El instrumento clínico ponderado identificará a las pacientes quienes se realizan el tamizaje de primer trimestre que desarrollarán PE con una sensibilidad mayor de 60% con una tasa de falsos positivos < o igual del 10%.

El instrumento clínico ponderado identificará a las pacientes quienes se realizan tamizaje de primer trimestre que desarrollarán PE con un rendimiento mayor al 10% comparado al tamizaje de primer trimestre que incluye IP de arterias uterinas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio de investigación: Observacional

Diseño del estudio: Cohorte simple

Tipo de estudio por recolección de datos: Retrolectivo

Tipo de estudio por análisis de datos: Analítico

Tipo de estudio por temporalidad: Longitudinal

Duración: Marzo 2015- Marzo 2016

Universo de estudio: Pacientes del Instituto Nacional de Perinatología

Universo y población diana: Pacientes que se les haya realizado tamizaje de primer trimestre, que llevaron control prenatal en el instituto y que se resolvió su embarazo después de la semana 20 en el Instituto Nacional de Perinatología.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se consideró un cálculo de muestra en función de una prueba diagnóstica para proporciones:

$$N = \frac{N'}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{N' r |p_2 - p_1|}} \right)^2$$
$$N' = \frac{\left(z_{\alpha} \sqrt{(r+1) p q} - z_{\beta} \sqrt{r p_1 q_1 + p_2 q_2} \right)^2}{r (p_2 - p_1)^2}$$

En base a la hipótesis formulada en este trabajo en relación a la revisión de la literatura y a la prevalencia de PE en el INPer se tomaron en cuenta los siguientes valores para la sustitución de la fórmula:

- Sensibilidad: 70%
- Especificidad: 95%
- Falsos Positivos: 10%
- Prevalencia del 8% (Total de nacimientos en el año 2012 en el INPer de 4248 con un total de casos de PE reportados de 344)
- Con un error α del 5% y un error β del 10%

r= 0.08

p1=0.7

q1= 0.3

p2=0.05

q2= 0.95

p=0.65

q=0.35

$z_{1-\alpha}$

= 1.645

z_{β}

=-1.29

TAMAÑO DE MUESTRA CON UNA SENSIBILIDAD DEL 70%: 524 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología que cuenten con tamizaje de primer trimestre realizado en el Instituto.
- El tamizaje de primer trimestre sin marcadores bioquímicos.
- Pacientes con embarazos resueltos por vía vaginal o cesárea después de las 20 semanas de gestación en el Instituto.
- Pacientes en control prenatal en el Instituto.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que se realizaron tamizaje de primer trimestre y que se resolvió el embarazo antes de la semana 20.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

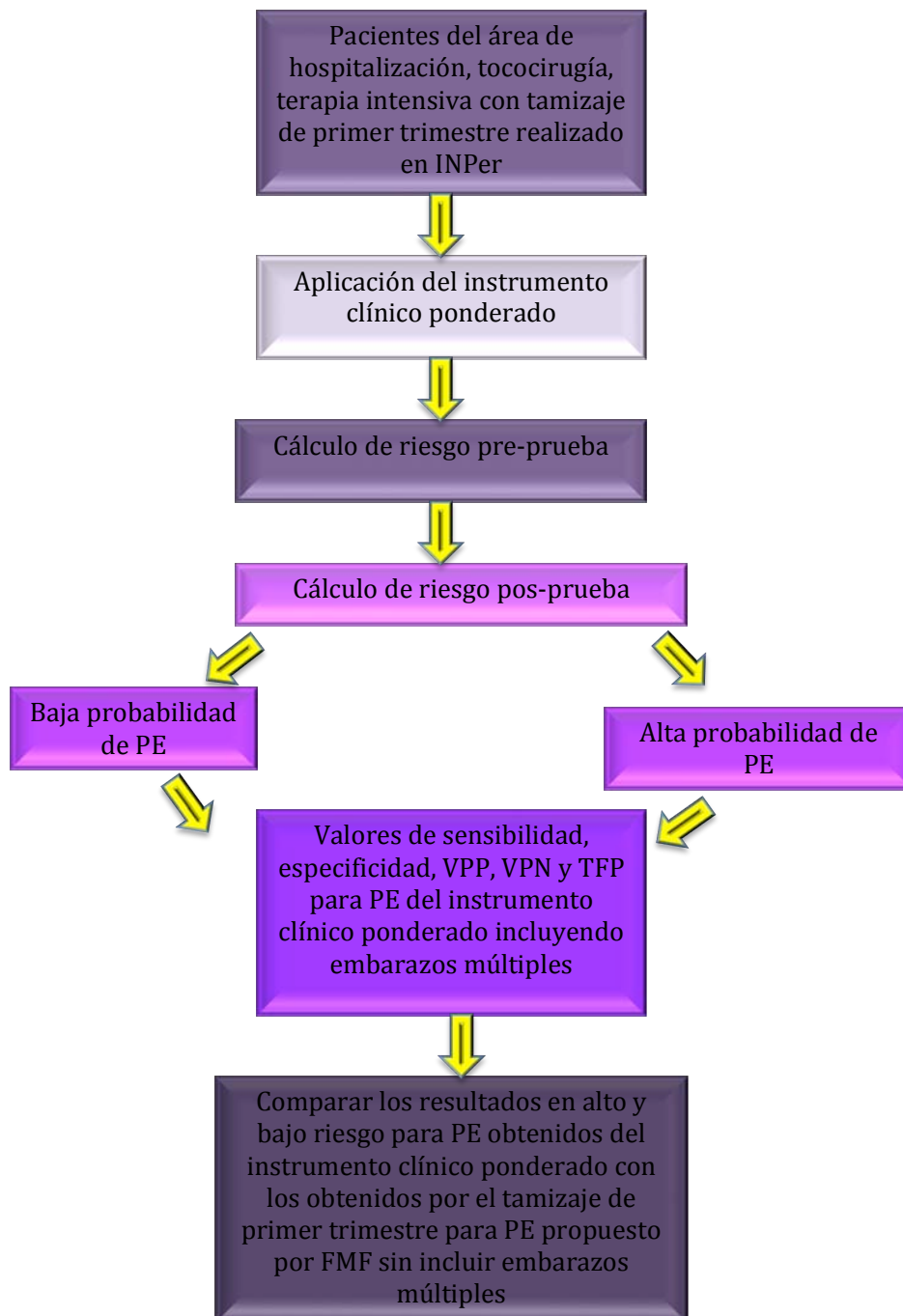
- Pacientes que se realizaron tamizaje de primer trimestre y que la resolución del embarazo se realizó en otro hospital.

- Pacientes que no cuenten con expediente completo.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

- Se elegirá una muestra de pacientes representativa de la población en la que será usado el instrumento.
- Se elegirán pacientes del área de hospitalización, tococirugía y terapia intensiva del Instituto Nacional de Perinatología que cuenten con tamizaje de primer trimestre (edad materna, translucencia nucal, IP medio de arterias uterinas) realizado en el servicio de medicina materno fetal del INPer a las cuales se les aplicará el instrumento clínico ponderado para cálculo de riesgo para PE.
- Se obtendrá un puntaje para cada paciente de acuerdo a los LR positivos o negativos establecidos para cada factor de riesgo evaluado.
- Para el cálculo de riesgo:
 - Se calculará el riesgo basal de cada paciente tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad, convirtiendo el porcentaje en proporción, considerando un riesgo basal en base a una prevalencia del ocho por ciento de acuerdo a lo documentado por el Departamento de estadísticas del INPer.
 - Se calculará el riesgo pre-prueba según la tabla de LR's ya comentada (Tabla No. 7 Modelo de predicción de PE propuesto en base a los factores de riesgo significativos en nuestra población).
 - Se multiplicará el riesgo basal de la paciente por cada uno de los 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 se multiplicará por el LR negativo correspondiente y se multiplicará por el LR positivo en caso de no haberla consumido.
- Se correlacionarán el riesgo final calculado por el cuestionario de cada paciente con el resultado final del embarazo en cuanto a la presencia o ausencia de PE y en caso afirmativo con el grado de severidad de la misma y si fue de inicio temprano o tardío.
- Se establecerán los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y tasa de falsos positivos del instrumento clínico ponderado para preeclampsia en general, preeclampsia temprana, tardía y sobreagregada, incluyendo el análisis de pacientes con embarazos gemelares.
- Se compararán los resultados en alto y bajo riesgo para PE obtenidos del instrumento clínico ponderado sin incluir embarazos gemelares con los resultados obtenidos en el tamizaje de primer trimestre para PE propuesto por la Fetal Medicine Foundation.
- Se realizará el análisis descriptivo de las características demográficas de la población.

DIAGRAMA DE FLUJO





ANÁLISIS ESTADÍSTICO

http://cmbe.net/?page_id=296

Se empleará estadística descriptiva en las variables demográficas como edad, número de embarazos calculando medias y proporciones para las enfermedades pre-existentes.

Al calcular la probabilidad pre-prueba, se aplicará el instrumento clínico ponderado para tener un riesgo pos-prueba.

Posteriormente se valorará cuántas pacientes desarrollaron PE, PE temprana, PE tardía y PE sobreagregada, se obtendrá la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, negativo y tasa de falsos positivos con sus intervalos de confianza en una calculadora para prueba diagnóstica empleando el instrumento clínico ponderado y el propuesto por la Fetal Medicine Foundation.

Los datos se introducirán en el programa estadístico SPSS en su versión 22 para su procesamiento y posterior interpretación.

VARIABLES DE ESTUDIO

Variables de desenlace

Preeclampsia de inicio temprano con datos de severidad

Variables predictoras

Hipertensión crónica

Diabetes pregestacional

Enfermedades autoinmunes

Obesidad

Edad materna mayor de 40 años

Nuliparidad

Antecedente de PE

Embarazo múltiple

Intolerancia a los carbohidratos

Enfermedad renal crónica

Cardiopatía materna

Prevención con aspirina

Variables intercurrentes

Uso de aspirina

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
PE de inicio temprano con datos de severidad	PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, después de las 20 SDG (o más temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo ≥ 300 mg en orina de 24 horas o alternativamente una relación proteínas/creatinina $\geq 0,3$ (mg/dl); o la lectura cualitativa de proteínas en orina con tiras reactivas de 1+ o más, que se presenta antes de la semana 34	PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, acompañada de proteinuria de novo ≥ 300 mg en recolección de orina de 24 horas o en tira reactiva con más de 1+ o con índice de proteínas/creatinina > 0.3 después de las 20 SDG. O en ausencia de proteinuria con hipertensión la presencia de uno o más de los siguientes factores: Trombocitopenia $< 100,000$, creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal, elevación de transaminasas hepáticas de hasta dos veces la concentración normal, edema pulmonar y/o la nueva aparición de síntomas o trastornos cerebrales o visuales.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Alto riesgo para PE con el instrumento clínico ponderado	Punto de corte considerado como el valor número determinado que fue elegido para definir una prueba positiva	Valor numérico considerado para clasificar a las pacientes como de alto riesgo para desarrollar PE a aquellas que mediante el instrumento clínico ponderado tengan un riesgo de 1:22.95 ó mayor	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Calculadora del instrumento clínico ponderado
Alto riesgo para PE con el instrumento de la Fetal Medicine Foundation	Punto de corte considerado como el valor número determinado que fue elegido para definir una prueba positiva	Valor numérico considerado para clasificar a las pacientes como de alto riesgo para desarrollar PE a aquellas que mediante el instrumento clínico ponderado tengan un riesgo de 1:100 ó mayor	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico (Calculadora de la FMF)
HAS	PAS ≥ 140 y/o PAD ≥ 90 mmHg presente antes de las 20 SDG.	Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente el diagnóstico de HASC.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Diabetes pregestacional	Hemoglobina glucosilada $> 6.5\%$ o glucosa sérica en ayuno > 126 mg/dl o glucosa plasmática a las dos horas post carga de 75 g de glucosa o pacientes con síntomas de hiperglucemia con glucosa sérica al azar > 200 mg/dl.	Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente el diagnóstico de DM previo al embarazo o que se haya diagnosticado DM por primera vez en el embarazo.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Enfermedades autoinmunes	Enfermedades caracterizadas por la producción de anticuerpos que reaccionan contra los tejidos del huésped que son autoreactivos a péptidos endógenos.	Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente portadora de LES y/o SAAF y/o AR, independientemente si esta se encuentra activa o inactiva, no se considerarán otras patologías autoinmunes.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Obesidad pregestacional	IMC calculado = peso [Kg]/altura [m] ² ≥ 30 .	IMC ≥ 30 calculado con peso (Kg) entre altura [m] ² antes del embarazo actual, registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Edad materna ≥ 40	Edad ≥ 40 años	Edad materna en años de	Cualitativa	Expediente

años	cumplidos de la madre al momento de resolución del embarazo.	la paciente ≥ 40 registrado en el expediente al momento de la resolución.	Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	clínico
Nuliparidad	Paciente que se encuentra cursando embarazo y que previamente no ha resuelto un embarazo mayor a 20 SDG.	Mujer que se encuentra cursando su primer embarazo, registrado en el expediente.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Antecedente de PE	Historia de haber presentado en embarazo previo después de las 20 SDG con PAS ≥ 140 mmHg y/o PAD ≥ 90 mmHg, (o más temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo ≥ 300 mg en orina de 24 horas o 1+ o más en tira reactiva realizada en orina de chorro medio.	Registro en el expediente de haber cursado con PE leve o grave en un embarazo previo.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Embarazo múltiple actual	Embarazo con dos o más fetos simultáneamente.	Registro en el expediente de cursar embarazo con dos o más fetos vivos documentado por ultrasonido.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Prevención con ASA	Ingesta de ASA vía oral a dosis de 75-150 mg al día.	Ingesta de ASA vía oral dosis de 75-150 mg al día desde al menos antes de la semana 16 de gestación.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
ICHOS	Estado que precede al diagnóstico de diabetes tipo 2. Se caracteriza por elevación en la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes.	Tolerancia a la glucosa alterada: Glucosa plasmática entre 140 y 199 mg/dl, medidos 2 horas después de una carga de 75 gr de glucosa diluida en 300 ml de agua, debiéndose ingerir en menos de 5 minutos. Glucosa alterada en ayuno: Glucosa plasmática después de un ayuno de 8 hrs y que resulte entre 100 y 125 mg/dl.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico
Aspirina	Ingesta de ASA vía oral a dosis de 75-150 mg al día.	Ingesta de ASA vía oral dosis de 75-150 mg al día desde al menos antes de la semana 16 de gestación.	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Expediente clínico

VARIABLES PREDICTORAS

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	FUENTE
Obesidad pregestacional	IMC calculado = peso [Kg]/altura [m] ² ≥ 30 .	Presente LR + 2.5 Ausente LR - 0.86	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Calculadora
Edad mayor ó igual de 40 años	Edad ≥ 40 años cumplidos de la madre al momento de resolución del embarazo.	Presente LR + 1.64 Ausente LR - 0.86	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Calculadora
Primigesta	Paciente cursando con su primer embarazo, sin antecedente de pérdida previa.	Presente LR + 1.42 Ausente 0.58	Cualitativa Nominal dicotómica a) Presente b) Ausente	Calculadora
Antecedente de PE	Historia de haber presentado en	Presente LR + 5.09 Ausente LR - 0.49	Cualitativa Nominal dicotómica	Calculadora



	embarazo previo después de las 20 SDG con PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg, (o más temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo \geq 300 mg en orina de 24 horas o 1+ o más en tira reactiva realizada en orina de chorro medio.		a) Presente b) Ausente	
Embarazo múltiple actual	Embarazo con dos o más fetos simultáneamente.	Presente LR + 3.0 Ausente LR – 0.95	Cualitativa Nominal dicotómica a)Presente b)Ausente	Calculadora
DM pre gestacional	Hemoglobina glucosilada $>$ 6.5% o glucosa sérica en ayuno $>$ 126 mg/dl o glucosa plasmática a las dos horas post carga de 75 g de glucosa o pacientes con síntomas de hiperglucemia con glucosa sérica al azar $>$ 200 mg/dl.	Presente LR + 2.00 Ausente LR – 0.98	Cualitativa Nominal dicotómica a)Presente b)Ausente	Calculadora
Enfermedades autoinmunes	Enfermedades caracterizadas por la producción de anticuerpos que reaccionan contra los tejidos del huésped que son autoreactivos a péptidos endógenos.	Presente LR + 4.66 Ausente LR – 0.88	Cualitativa Nominal dicotómica a)Presente b)Ausente	Calculadora
HAS crónica	PAS \geq 140 y/o PAD \geq 90 mmHg presente antes de las 20 SDG.	Presente LR + 5.0 Ausente LR -0.91	Cualitativa Nominal dicotómica a)Presente b)Ausente	Calculadora
Sin consumo actual de ASA como profilaxis de PE	Ingesta de ASA vía oral a dosis de 75-150 mg al día.	Presente LR + 1.1 Ausente LR – 0.9	Cualitativa Nominal dicotómica a)Presente b)Ausente	Calculadora



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Búsqueda bibliográfica	X	X											
Elaboración de protocolo			X										
Aprobación del protocolo				X									
Recolección de información					X	X	X						
Análisis de datos								X	X				
Interpretación de resultados										X			
Formulación de reporte											X		
Redacción												X	
Publicación de artículo científico													X

ASPECTOS ÉTICOS

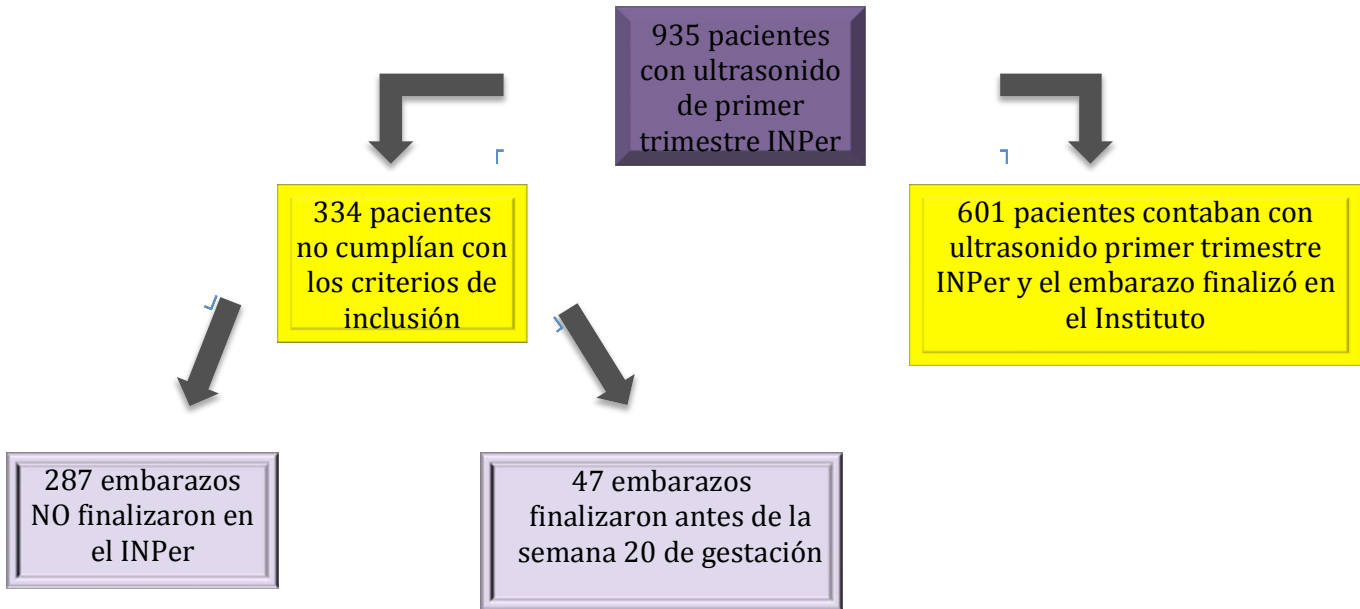
El desarrollo del presente trabajo de investigación, atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación, ya que no conlleva riesgo alguno para el paciente de acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. De acuerdo al artículo 17 de éste mismo título, es considerado UNA INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (Categoría I), ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención, puesto que los datos se obtendrán de los expedientes clínicos.

En este protocolo no se requiere carta de consentimiento informado y se guardará la confidencialidad de las personas que se incluyan en este trabajo de investigación.

Los procedimientos propuestos en la presente investigación, están de acuerdo con las normas éticas, con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y con la declaración de Helsinki de 1875 enmendadas en 1989, y con los códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación.

RESULTADOS

Se revisaron 935 expedientes donde las pacientes contaban con ultrasonido de primer trimestre realizado en el Instituto. De esos, 287 embarazos no finalizaron en el Instituto y 47 embarazos se interrumpieron antes de la semana 20 de gestación, por lo que 601 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión.



Se incluyeron 601 pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que contaban con tamizaje de primer trimestre y la resolución del embarazo se realizó en el mismo Instituto, con una mediana de edad de 31 años, con una desviación estándar de 6 años, encontrando un mínimo de edad de 14 años y un máximo de 47 años en la muestra de nuestro estudio (Gráfico 1).

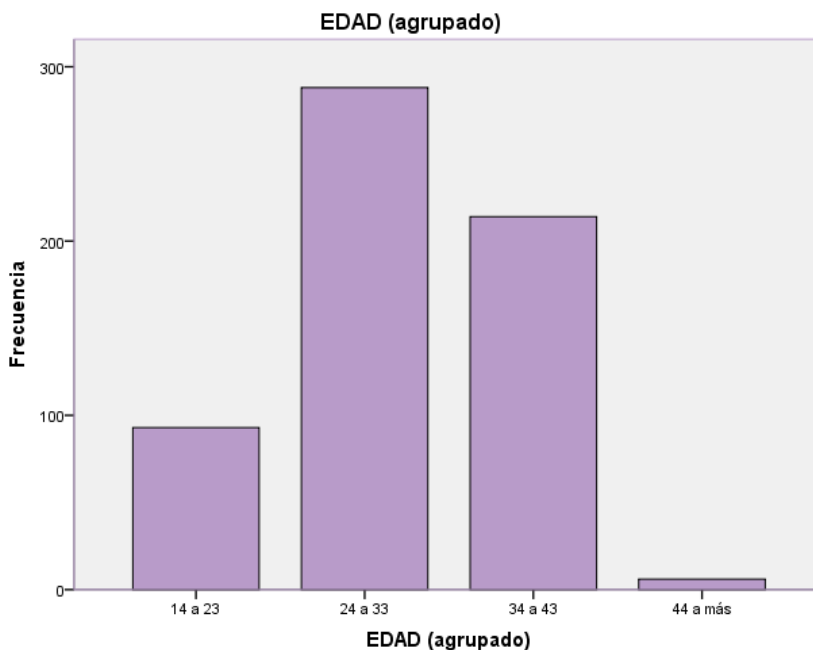


Gráfico 1 Edad de la población de estudio en el Instituto Nacional de Perinatología

Con respecto al índice de masa corporal (IMC), la media fue de 26.85 Kg/m², con una desviación estándar de ± 4.98 , siendo más frecuente ubicar a la población de estudio en el grupo de sobrepeso antes de la concepción, con un mínimo de 16.05 kg/m² y el IMC máximo fue de 48.06 kg/m². Se encontraron 6 pacientes con obesidad grado III (obesidad mórbida) previo al embarazo (Gráfico 2).

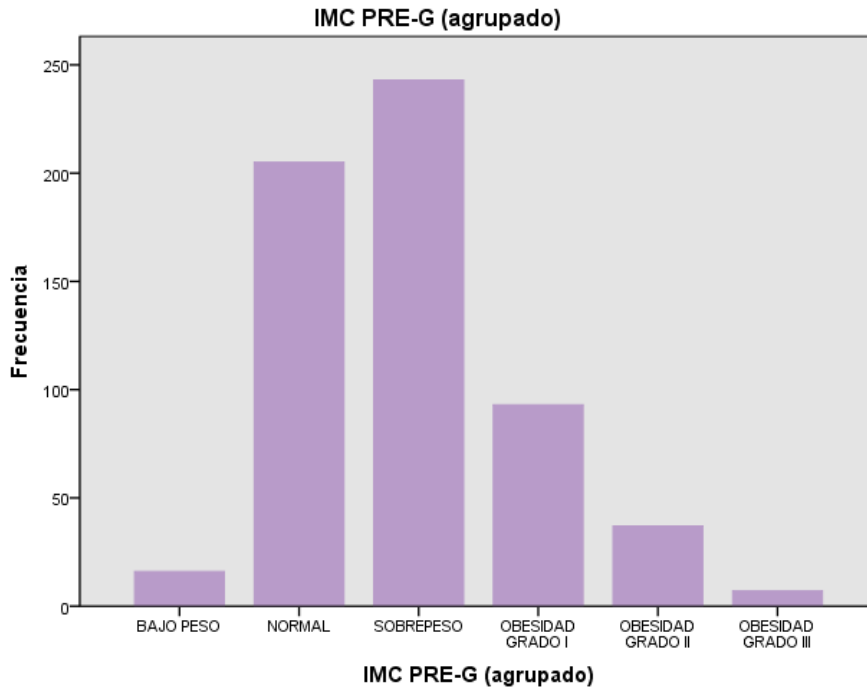


Gráfico 2 IMC pregestacional observado en la población de estudio

Hubo un total de 225 pacientes primigestas (37.44%), 163 pacientes (27.12%) tenían 2 embarazos, 105 pacientes (17.47%) era su tercer embarazo y 4 ó más embarazos correspondía a 108 pacientes (17.97%) (Gráfico 3).

NÚMERO DE EMBARAZOS

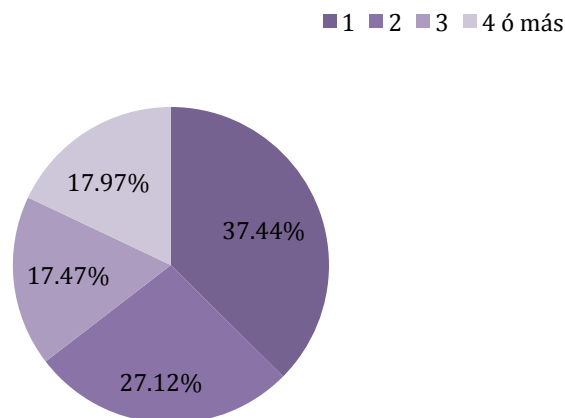


Gráfico 3 Paridad



Uno de los factores de riesgo considerados para el cálculo de riesgo en el instrumento clínico ponderado fue el antecedente de preeclampsia, encontrando un total de 26 pacientes que lo presentaron en el embarazo previo (4.3%). De los embarazos en esta población, 22 fueron múltiples, de los cuales 5 (22.72%) presentaron PE.

De las patologías maternas que se incluyeron dentro del instrumento clínico ponderado para establecer el riesgo para preeclampsia fueron hipertensión crónica, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes (comprendiendo lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípidos y otros), encontrando lo siguiente: fueron 26 pacientes con hipertensión crónica (4.3%), dentro de las cuales 25 tenían el diagnóstico de hipertensión primaria (4.2%) y sólo una paciente con hipertensión secundaria (0.2%), encontramos 88 pacientes con diabetes mellitus (14.6%) dentro del total de pacientes de la población de estudio, de las cuales 9 padecían diabetes tipo 1 (1.5%), 40 pacientes tenían diabetes tipo 2 (6.65%) 39 tenían diagnóstico de diabetes gestacional (6.5%). Las pacientes con intolerancia a los carbohidratos fueron 56 pacientes (9.3%). En esta población sólo se encontraron 15 pacientes con enfermedad autoinmune (2.5%), 8 con lupus eritematoso sistémico y 5 con síndrome antifosfolípidos y otras condiciones como púrpura de Hënoch, artritis reumatoide y enfermedad autoinmune no específica, encontrándose 3 pacientes de este grupo. Las características demográficas de la población son las siguientes (Tabla 8):

Tabla 8

CARÁCTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN (601 pacientes)				
		PREECLAMPSIA (N=52)	NO AFECTADAS (N=549)	VALOR DE p
EDAD	14-23	3 (0.49%)	90 (14.97%)	0.043
	24-33	25 (4.1%)	263 (43.76%)	0.981
	34-43	23 (3.8%)	191 (31.78%)	0.174
	44 o más	1 (0.16%)	5 (0.83%)	0.420**
	Total	52 (8.6%)	549 (91.34%)	0.162
IMC PREGESTACIONAL	Bajo peso	1(0.16%)	15 (2.49%)	0.590**
	Normal	13 (2.1%)	192 (31.94%)	0.147
	Sobrepeso	25 (4.1%)	218 (36.27%)	0.230
	Obesidad grado I	10 (1.66%)	83 (13.81%)	0.433
	Obesidad grado II	3 (0.49%)	34 (5.65%)	0.599**
	Obesidad grado III	0	7 (1.16%)	0.529**
	Total	52 (8.6%)	549 (91.34%)	0.620
PARIDAD	Primigesta	23 (3.8%)	202 (33.61%)	0.290
	2	15 (2.49%)	148 (24.62%)	0.770
	3	9 (1.49%)	96 (15.97%)	0.974
	4 ó más	5 (0.83%)	103 (17.13%)	0.067**
	Total	52 (8.6%)	549(91.34%)	0.885
ANTECEDENTE DE PE		2 (0.33%)	24 (3.99%)	0.606**
	HAS CRÓNICA	Primaria	4 (0.66%)	21 (3.49%)



	Secundaria	0	1 (0.16%)	0.913**
DM	Tipo 1	2 (0.33%)	7 (1.16%)	0.179**
	Tipo 2	4 (0.66%)	36 (5.99%)	0.892
	Gestacional	3 (0.49%)	36 (5.99%)	0.558**
ICHOS		9 (1.49%)	47 (7.82%)	0.038
INMUNE	LES	2 (0.33%)	6 (0.99%)	0.147**
	SAAF	1 (0.16%)	4 (0.66%)	0.365**
	OTRAS INMUNE	0	3 (0.49%)	0.963
ASA*	Antes de la semana 16	3 (0.49%)	44 (7.32%)	0.403**
	Posterior a la semana 16	3 (0.49%)	3 (0.49%)	0.010**
	Total	6 (0.99%)	47	0.001

* La prescripción fue realizada por sus médicos tratantes en base a factores de riesgo.

** Test Exacto de Fisher

Además las pacientes presentaban otras condiciones maternas concomitantes entre las más frecuentes hipotiroidismo, epilepsia, hipertiroidismo, asma, y nefropatía (Tabla 9).

Tabla 9

PATOLOGÍA CONCOMITANTE MATERNA		
PATOLOGIA	NO. DE PACIENTES	%
ASMA	4	0.66
EPILEPSIA	15	2.49
HIPOTIROIDISMO	54	8.98
HIPERTIROIDISMO	7	1.16
NEFROPATIA	3	0.49
OTRAS CONDICIONES	405	67.38

Otro resultado con el que contamos, fue que la administración de ácido acetilsalicílico (ASA) (Gráfico 4) fue en 53 pacientes (8.8%), indicado por sus médicos antes de la semana 16 en 47 pacientes y en 6 pacientes posterior a esta fecha, encontrando la mayor frecuencia de prescripción a partir de la semana 12. La dosis prescrita fue de 100 mg por día en todas las pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico.

□

INGESTA DE ASA

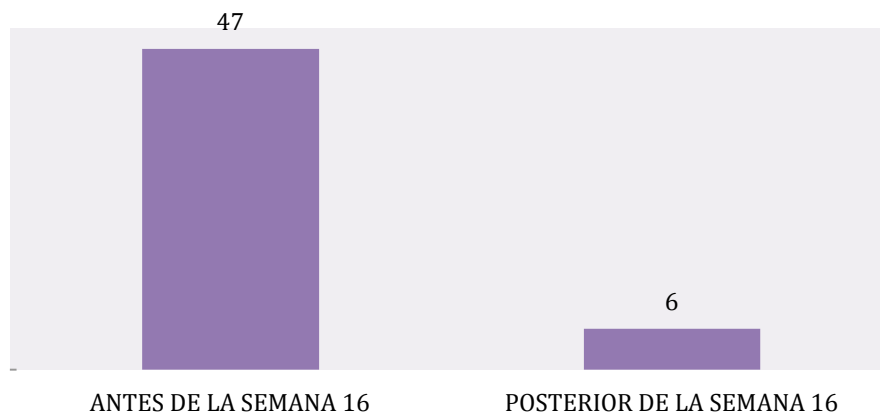


Gráfico 4 Ingesta de ácido acetilsalicílico

De las 601 pacientes que contaban con tamizaje de primer trimestre 22 presentaron hipertensión gestacional (3.7%) y 52 desarrollaron preeclampsia (8.7%) (Gráfica 5).

Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo

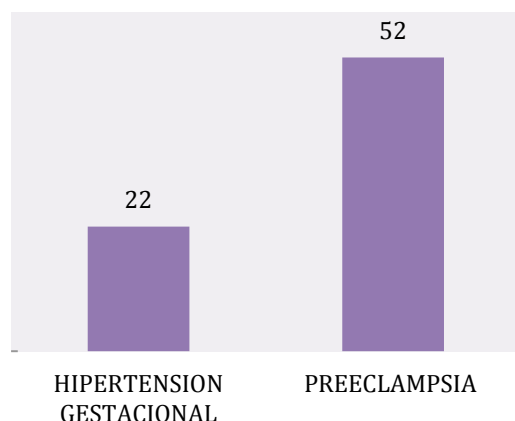


Gráfico 5 Pacientes con enfermedad hipertensiva del embarazo

De las pacientes con trastornos hipertensivos que se presentaron nuestro grupo de pacientes encontramos los siguiente (Tabla 10):

Tabla 10

CASOS DE ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO			
	NO. DE PACIENTES	%	
PE SOBREGREGADA	4	0.7	
PE TEMPRANA	Sin datos de severidad	2	0.3
	Con datos de severidad	7	1.2
PE TARDIA	Sin datos de severidad	15	2.5
	Con datos de severidad	24	4.0
HIPERTENSION GESTACIONAL	22	3.7	
ECLAMPSIA	0		
TOTAL	74	12.4	

Se presentaron sólo 11 casos de restricción del crecimiento intrauterino (1.8%), de los cuales 6 fueron temprano (1%) y 5 se presentaron de forma tardía (0.8%). De las pacientes sin PE la media de la edad gestacional al nacimiento fue de 38.4 semanas de gestación, con un peso promedio de 2494.96 ± 1478.28 kg, donde 220 (40.07%) pacientes se resolvieron por vía vaginal y 329 (59.92%) de las pacientes se resolvió el embarazo vía abdominal. De las pacientes con PE la media de edad gestacional fue de 37.4 semanas de gestación, con un peso promedio al nacimiento de 2708.40 ± 712.56 kg, y se encontraron 12 (23.07%) pacientes con interrupción del embarazo vía vaginal y 40 (76.92%) pacientes vía abdominal.



Al comparar el instrumento clínico ponderado con la prueba de predicción de la Fetal Medicine Foundation (FMF), al no calcular riesgo en embarazos gemelares, fue necesario eliminar a los 22 pacientes que de la población de estudio cursaron con embarazos múltiples, quedando un total de 579 pacientes para el análisis. Se realizaron tablas de contingencia para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, que se muestran a continuación:

PE GENERAL

TABLA DE 2X2 PARA MODELO PREDICTIVO FMF			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	3	14	17
NEGATIVO	44	518	562
TOTAL	47	532	579

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	23	170	193
NEGATIVO	24	362	368
TOTAL	47	532	579

PE TEMPRANA

TABLA DE 2X2 PARA MODELO PREDICTIVO FMF			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	1	16	17
NEGATIVO	5	557	562
TOTAL	6	573	579

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	4	189	193
NEGATIVO	2	384	386
TOTAL	6	573	579

PE TARDIA

TABLA DE 2X2 PARA MODELO PREDICTIVO FMF			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	1	16	17
NEGATIVO	36	526	562
TOTAL	37	542	579

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	15	178	193
NEGATIVO	22	364	386
TOTAL	39	542	579

PE SOBREGREGADA

TABLA DE 2X2 PARA MODELO PREDICTIVO FMF			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	1	16	17
NEGATIVO	3	559	562
TOTAL	4	575	579

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	4	189	193
NEGATIVO	0	386	386
TOTAL	4	575	579

HIPERTENSION GESTACIONAL

	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	0	17	18
NEGATIVO	21	541	562
TOTAL	21	558	579

	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	4	189	193
NEGATIVO	27	369	386
TOTAL	21	558	579

Para la predicción de PE temprana tanto en el instrumento de la FMF como en el instrumento clínico ponderado (sin incluir embarazos múltiples) se obtuvo sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y tasa de falsos positivos (TFP) encontrando lo que se expone a continuación (Tabla 11 y 12):

Tabla 11 Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP del modelo predictivo de la FMF

FMF	Sensibilidad % IC 95%	Especificidad % IC 95%	VPP % IC 95%	VPN % IC 95%	TFP %
PE general	6.4 (2.2-17.2)	97.4 (95.6-98.4)	17.6 (6.2-41)	92.2 (89.7-94.1)	2.6 (1.6-4.4)
PE temprana	16.7 (3-56.4)	97.2 (95.5-98.3)	5.9 (1-27)	99.1 (97.9-99.5)	2.8 (1.7-4.5)
PE tardía	2.7 (0.5-13.8)	97 (95.3-98.2)	5.9 (1-27)	93.6 (91.3-95.3)	3 (1.8-4.7)
PE SA	25(4.6-69.9)	97 (95.5-98.3)	5.9 (1-27)	99.5 (98.4-99.8)	2.8 (1.7-4.5)
HG	0	96	0	96	4

Tabla 12 Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP del instrumento clínico ponderado

ICP	Sensibilidad % IC 95 %	Especificidad % IC 95 %	VPP % IC 95%	VPN% IC 95 %	TFP % IC 95%
PE general	48.9 (35.3-62.8)	68 (64-71.9)	11.9 (8.1-17.2)	93.8 (90.9-95.8)	32 (28.1-36)
PE temprana	66.7 (30-90.3)	67 (63.1 -70.7)	2.1 (0.8-5.2)	99.5 (98.1-99.9)	33 (29.3-36.9)
PE tardía	40.5 (26.3-56.5)	67.2 (63.1-71)	7.8 (4.8-12.4)	94.3 (91.5-96.2)	32.8 (29-36.9)
PE SA	100 (51-100)	67.1 (63.2-70.8)	2.1 (0.8-5.2)	100 (99-100)	32.9 (29.2-36.8)
HG	12.9 (5.1-28.9)	66.1 (62.1-69.9)	2.1 (0.8-5.2)	93.2 (90.3-95.3)	33.9 (30.1-37.9)

Se realizaron tablas de contingencia para determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como la tasa de falsos positivos del instrumento clínico ponderado incluyendo predicción en embarazos múltiples encontrando para PE en general una sensibilidad del 53%, una especificidad del 65%, valor predictivo positivo del 13% y valor predictivo negativo del 93%. Para PE temprana se obtuvo una sensibilidad del 77%, especificidad del 64%, valor predictivo positivo del 3% y valor predictivo negativo del 99%. A continuación se muestran las tablas de contingencia:

PE GENERAL

	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	28	187	215
NEGATIVO	24	362	368
TOTAL	52	549	601

PE TEMPRANA

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	7	208	215
NEGATIVO	2	384	386
TOTAL	6	592	601

PE TARDIA

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	17	198	215
NEGATIVO	22	364	386
TOTAL	6	562	601

PE SOBREGREGADA

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	4	211	215
NEGATIVO	0	386	386
TOTAL	4	597	601

HIPERTENSION GESTACIONAL

TABLA DE 2X2 PARA INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO			
	PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVO	5	210	215
NEGATIVO	17	369	386
TOTAL	6	573	601

Tabla 13 Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y TFP del instrumento clínico ponderado en embarazo múltiple

ICP	Sensibilidad % IC 95 %	Especificidad % IC 95%	VPP % IC 95%	VPN % IC 95%	TFP % IC 95%
PE general	53.8 (40.5-66.7)	65.9 (61.9-69.8)	13.0 (9.2-18.2)	93.8 (90.9-95.8)	34.1 (30.2-38.1)
PE temprana	77.8 (45.3-93.7)	64 (60.9-68.6)	3.3 (1.6-6.6)	99.5 (98.1-99.9)	35.1 (31.4-39.1)
PE tardía	43.6 (29.3-59)	64.8 (60.7-68.6)	7.9 (5-12.3)	94.3 (91.5-96.2)	35.2 (31.4 -39.3)
PE SA	100 (51-100)	64.7 (60.7-68.4)	1.9 (0.7-4.7)	100 (99-100)	35.3 (31.6-39.3)
HG	22.7 (10.1-43.4)	63.7 (59.7-67.5)	2.3 (1-5.3)	95.6 (93.1-97.2)	36.3 (32.5-40.3)

DISCUSIÓN

La PE es una de las patologías con gran impacto en los países en vías de desarrollo, asociado con complicaciones maternas y perinatales (principalmente prematuridad). La prevalencia en nuestro país de acuerdo a la Secretaría de Salud va de un 5 a 10% ⁽⁴²⁾. En nuestro estudio, la prevalencia de PE en el Instituto fue del 8%, como se había reportado en el estudio previo realizado por Becerra P y colaboradores.

El mayor impacto de los trastornos hipertensivos es que a nivel mundial son causa del 12 % a 25% del total de defunciones maternas directas, y constituye la manera de evaluar la calidad de la atención brindada por los hospitales ⁽⁴²⁾.

Por eso la necesidad de un método de tamizaje o modelo de predicción para establecer la probabilidad de riesgo y de esta manera normar el control prenatal en cuanto a la frecuencia de las valoraciones y la vigilancia para pacientes con alto riesgo para padecer esta condición para una adecuada planeación de los servicios de salud.

En nuestro estudio observamos una mediana de la edad de las pacientes de 31 años, lo que nos habla que se ha prolongado la edad materna para el embarazo lo que podría incrementar el riesgo para padecer PE. En esta población encontramos 57 pacientes (9.1%) mayores de 40 años.

Observamos que el grupo más numeroso en nuestra población corresponde al de sobrepeso con 243 pacientes y 137 pacientes (22.79%) padecían obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²), por lo que al tratarse de un factor de riesgo modificable, es necesario tomar medidas apropiadas en el área de educación nutricional. Se ha documentado que para el 2006 un 15% de la población mexicana padecía obesidad ⁽⁴⁵⁾. Su importancia radica en las complicaciones asociadas a la obesidad como trastornos hipertensivos con un incremento del riesgo de 2.5 a 3.2 veces, además asociado a diabetes, tromboembolia pulmonar, aborto, óbito, malformaciones fetales e incremento de la tasa de cesárea ⁽⁴⁶⁾.

La importancia del tamizaje de la historia clínica es identificar a las pacientes con alto riesgo para la implementación de medidas de prevención, como lo mencionan Poon y Nicolaidis ⁽⁵⁾ sobre predicción temprana de PE, principalmente para la prescripción de ácido acetilsalicílico de manera oportuna. De acuerdo a la evidencia, las dosis bajas de ácido acetilsalicílico reducen el riesgo de PE temprana, con un beneficio moderado (RR 0.90 IC 95% 0.84-0.97) ⁽⁴⁷⁾, iniciándolo entre la semana 12 y 16 para la prevención de PE severa y antes de la semana 37 ⁽⁴⁸⁾. De nuestro grupo de pacientes, 53 pacientes recibieron como medida profiláctica la prescripción de ácido acetilsalicílico, de las cuales sólo 6 pacientes la recibieron posterior a la semana 16 (11.32%). En un meta-análisis publicado por Barstch y colaboradores en 2016 concluyen que la eficacia de la aspirina varía dependiendo el factor de riesgo, observando menor número necesario a prevenir en pacientes con síndrome antifosfolípidos, hipertensión crónica, antecedente de PE, diabetes pregestacional, IMC mayor de 30 kg/m²; de ahí la importancia de clasificar a la paciente en base a sus factores de riesgo ⁽⁴⁹⁾.

El grupo de pacientes más frecuente en nuestro hospital fue el de diabetes mellitus (14.64%), siendo la diabetes mellitus tipo 2 y la diabetes gestacional mayor en frecuencia en comparación la diabetes mellitus tipo 1, por lo que los estilos de vida que lleva nuestra población están condicionando la aparición cada vez más frecuente de estas patologías en nuestro medio, asociadas a malos hábitos nutricionales y sedentarismo.

Desde hace varios años se han realizado varios estudios a nivel mundial para encontrar un método de tamizaje lo más efectivo posible para predicción de PE. Becerra P y colaboradores, desarrollaron un método basado en factores de riesgo encontrados en la paciente, aplicable en cualquier trimestre del embarazo, el cual se estandarizó evaluando la concordancia intraobservador con un índice kappa de 0.954 (IC 95% 0.891-1-017) y 0.928 (IC 95% 0.848-1.009) respectivamente demostrando que el instrumento es reproducible ⁽⁷⁾. Por lo que de acuerdo con la propuesta de Nicolaides de la inversión de la pirámide del cuidado prenatal, es importante conocer el rendimiento de la prueba durante el primer trimestre para la detección de grupos de riesgo desde el principio del embarazo y así realizar una planeación adecuada del control prenatal de forma individual y envío oportuno al segundo y tercer nivel de atención, determinando además el momento oportuno de la interrupción del embarazo; y que pueda ser aplicado por todo profesional de salud, ya que en muchas ocasiones no se cuentan con los recursos suficientes en nuestro país para medición del IP de arterias uterinas o marcadores bioquímicos.

Se ha demostrado que las características maternas y la historia previa pueden ser potencialmente útiles cuando se incorporan varias características en un algoritmo derivado de análisis multivariado como el realizado por Poon y colaboradores en el 2010 ⁽⁵⁰⁾ donde encontraron una tasa de detección del 37, 29 y 21 % con una tasa de falsos positivos del 5% para PE temprana, PE tardía e hipertensión gestacional aplicado en embarazos únicos, con la finalidad de clasificar a la paciente y determinar aquellas que requieran un monitoreo intensivo durante el control prenatal. En este enfoque se incluyó edad materna mayor o igual de 40 años, índice de masa corporal mayor o igual de 30 kg/m², origen racial, antecedente de PE, hipertensión crónica y método de concepción⁽⁵⁰⁾.

En nuestro instrumento clínico ponderado encontramos una sensibilidad del 48%, especificidad del 68% para PE en general y para PE temprana encontramos una sensibilidad del 66% y especificidad 67% sin incluir embarazos múltiples en este análisis, con una tasa de falsos positivos de 32% para PE en general y 33% para PE temprana. Al compararlo en el mismo grupo de pacientes a las que se les aplicó el modelo predictivo de la Fetal Medicine Foundation (FMF) tomando en cuenta sólo historia clínica e IP de arterias uterinas, nos da una sensibilidad para PE general del 6%, especificidad del 97%, con tasa de falsos positivos del 3% y para predicción de PE temprana una sensibilidad del 16%, especificidad del 97%, con tasa de falsos positivos del 3% para el instrumento de la FMF, demostrando que es un método muy específico. En este estudio se demuestra que el instrumento clínico ponderado como método de tamizaje tiene una sensibilidad mayor del 60%, lo cual es una característica importante de las pruebas de tamizaje, aunque con una tasa de falsos positivos de 33%.

En nuestro estudio se observó una baja sensibilidad y especificidad alta del modelo de la Fetal Medicine Foundation, ya que de acuerdo a lo publicado por Poon y Nicolaides al utilizar presión arterial media y el índice de pulsatilidad de arterias uterinas que se emplea en la calculadora para determinar el riesgo, se reporta una tasa de detección de 80% con TFP del 5% y de 90% con TFP del 10% ⁽⁵⁾. En el estudio publicado por Yu y colaboradores en el 2005 donde se integraba un modelo de predicción para PE considerado factores maternos con velocimetría Doppler de arterias uterinas se concluye que hay una mejor estimación del riesgo a través de un modelo de regresión logística y el área bajo la curva ROC. Se encontró en este estudio una sensibilidad para ambos para PE en general de 44.8%, especificidad de 94.9%, PE temprana de 81.9% y 90%, y PE mayor de 34 semanas de 47.6% y 89.8 % respectivamente con una tasa de falsos positivos de 10% ⁽³²⁾.

En el 2015 Wright y colaboradores publicaron un modelo basado en características maternas para establecer un riesgo a priori para PE, observando la distribución Gaussiana hacia que semanas de gestación la paciente tiene mayor riesgo de padecer PE y de esta manera



determinar el momento oportuno de interrupción. Se encontró en este modelo con una validación cruzada una tasa de detección para PE en cualquier embarazo de 40.3%, PE antes de la semana 37 de 47.6% y antes de la semana 34 una tasa de 53.5%, con una tasa de falsos positivos de 10.6% ⁽⁴⁰⁾. De manera similar con los resultados obtenidos de nuestro estudio, no se trata de decir que una prueba es mejor que otra sino que son complemento para determinar que pacientes detectadas por una prueba muy sensible, en caso de no contar con los recursos suficientes de forma inmediata, se beneficiaría de la medición del IP de arterias uterinas o de toma de marcadores bioquímicos para predicción de PE, al tratarse de métodos muy específicos.

Por lo anterior, podemos concluir que no es sencillo evaluar el rendimiento de un modelo de predicción y así como su aplicación a otras poblaciones diferentes a las que fue desarrollado, ya que como sabemos la PE es una enfermedad cuya etiología no se ha definido por completo y dependiendo la raza y otros factores que probablemente desconocemos hasta el momento pueden influir en el desarrollo de la misma; por lo que no se trata de una prueba diagnóstica si no de un modelo predictivo para establecer alto o bajo riesgo.

Es importante mencionar la sensibilidad y especificidad conseguida con el instrumento clínico ponderado para PE temprana en una población con embarazos múltiples fue de 77% y 64% respectivamente, y para PE en general se obtuvo una sensibilidad del 53% y especificidad del 65%. Aunque por sí solo, el embarazo múltiple se considera de alto riesgo para el desarrollo de PE hasta 2 a 3 veces, siendo más común la presentación temprana y severa ⁽⁵¹⁾, el contar con una herramienta en este grupo de población nos permitiría mejorar la atención y la implementación de medidas profilácticas en las pacientes con embarazos múltiples así como un seguimiento todavía más estrecho y personalizado en base a factores de riesgo en este grupo de alta probabilidad de PE.

El instrumento clínico ponderado al ser evaluado como prueba de tamizaje tiene consistencia ya que fue validado intra e interobservador empleando el índice Kappa demostrando que es reproducible y repetible, de fácil aplicación ya que los factores de riesgo incluidos son identificables por cualquier profesional de la salud, cuya función clínica es la de identificación de pacientes con alto riesgo de PE, la cual se considera una patología de gran impacto a nivel obstétrico, que a pesar de todos los esfuerzos que se han hecho, no contamos aún con un modelo ideal por lo que esta justificado su desarrollo incluso abierto a perfeccionarse conforme avance la investigación médica. Además otra ventaja de su utilización es la facilidad de empleo que no requiere instrumentos de medición complejos.

Como profesionales de salud se deben emplear todas las herramientas disponibles hasta el momento, y dependiendo de los recursos con los que se cuenten en el hospital o institución donde se labore; utilizar el modelo predictivo disponible, siempre con la intención de brindar la detección oportuna para PE. Estas herramientas pueden contribuir a mejorar la calidad de la atención y sobre todo en nuestros países que la consulta de obstetricia se encuentra saturada dejando en muchas ocasiones a las pacientes con alto riesgo de complicación sin la vigilancia adecuada, por lo que al aplicar y clasificar a la paciente en alto y bajo riesgo podemos planificar de forma adecuada el seguimiento de la misma y así contar con mayor disponibilidad de servicios para la paciente de alto riesgo.

LIMITACIONES

- La aplicación del instrumento clínico ponderado en una población de tercer nivel de atención obstétrica ya que como prueba de tamizaje es importante que sea aplicable a toda la población en general, no solamente en una población de alto riesgo. Por lo que se considera necesario estudios prospectivos aplicados por otros profesionales de la



salud como médicos familiares, ginecoobstetras, enfermeras en primer y segundo niveles de atención.

CONCLUSIONES

- El instrumento clínico ponderado es una herramienta que permite detectar pacientes con alto riesgo de PE temprana con una sensibilidad mayor del 60%, y que por su bajo costo y disponibilidad puede ser aplicada en otros niveles de atención y desde el primer trimestre de gestación.
- El instrumento clínico ponderado puede ser aplicado en las pacientes con embarazos gemelares con una sensibilidad del 77% para predicción de PE temprana.
- En la medida que se vayan aplicando de forma más frecuente los modelos de predicción para PE y de otras condiciones como restricción del crecimiento intrauterino y parto pretérmino permitirá el perfeccionamiento de dichos modelos y la determinación de su validez externa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caughey A, Stotland N, Washington E, Escobar G. Maternal ethnicity, paternal ethnicity, and parental ethnic discordance: predictors of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106:156–61.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ó, Moller AB, Daniels J, Gülmezoglu A, Temmerman M, Alkema L. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2014;2:323–33.
3. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104:1367–91.
4. Leis T, Rodríguez MR, García MA. Guías de práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2012;78:461–525.
5. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstetrics and gynecology international*. Hindawi Publishing Corporation; 2014;2014:1–11.
6. López Carbajal MJ, Manríquez Moreno ME, Gálvez Camargo D, Ramírez Jiménez E. Factores de riesgo asociados con preeclampsia. *Revista Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:471–6.
7. Becerra P, Acevedo S, Camarena D. Tesis de posgrado: Validación de un instrumento clínico ponderado para la identificación de pacientes con alta probabilidad de preeclampsia. 2015;1–102.
8. Roberts JM, Druzin M, August P, Gaiser RR, Bakris G, Granger JP, Barton J, Jeyabalan A, Bernstein I, Johnson D, Karamanchi S, Spong C, Lindheimer M, Tsingas E, Owens M, Martin Jr J, Saade G, Sibai B. ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2012;1–100.
9. Keizer JL, Zwart JJ, Meerman RH, Harinck BIJ, Feuth HDM, van Roosmalen J. Obstetric intensive care admissions: A 12-year review in a tertiary care centre. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;128:152–6.
10. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc; 2013;209:544.e1–12.
11. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd; 2013;170:1–7.
12. Paré E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim K-H. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstetrics and gynecology*. 2014;124:763–70.
13. Sánchez-Rodríguez EN, Nava-Salazar S, Morán C, Romero-Arauz JF, Cerbón-Cervantes MA. Estado actual de la preeclampsia en México: De lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares. *Revista de Investigación Clínica*. 2010;62:252–60.
14. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2015;42:299–313.
15. Alberto L, Egan V, Patricia S, Peña C. Conceptos actuales sobre preeclampsia-eclampsia. *Rev Fac Med UNAM*. 2007;50:57–61.
16. Nankali A, Malek-Khosravi S, Zangeneh M, Rezaei M, Hemati Z, Kohzadi M. Maternal complications associated with severe preeclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. 2013;63:112–5.
17. Lisonkova S, Sabr Y, Mayer C, Young C, Skoll A, Joseph KS. Maternal Morbidity Associated With Early-Onset and Late-Onset Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124:771–81.
18. Steegers EAP, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *The Lancet*. 2010;376:631–44.
19. Norwitz ER, Hsu C. Acute Complications of Preeclampsia. 2002;45:308–29.
20. Figueras F, Gratacós E. Curso intensivo en medicina materno-fetal. 2012;1–269.



21. van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-term outcomes after preeclampsia. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2005;48:489–94.
22. Van Rijn BB, Nijdam ME, Bruinse HW, Roest M, Uiterwaal CS, Grobbee DE, Bots M, Franx A. Cardiovascular disease risk factors in women with a history of early-onset preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121:1040–8.
23. Williams D. Long-Term Complications of Preeclampsia. *Seminars in Nephrology*. Elsevier Inc.; 2011;31:111–22.
24. Bezerra S, Marques L, Murthi P, Da Silva F. Prevention of preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2012;2012:1–9.
25. Than NG, Romero R, Hillermann R, Cozzi V, Nie G, Huppertz B. Prediction of Preeclampsia - A Workshop Report. *Placenta*. 2008;29:83–5.
26. Sweeting A, Park F, Hyett J. The first trimester: Prediction and prevention of the great obstetrical syndromes. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Elsevier Ltd; 2015;29:183–93.
27. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, De Swiet M, Fletcher G, Jokinen M, Murphy D, Neson -Piercy C, Osgood V, Robson S, Shennan A, Tuffnell A, Twaddle S, Waugh J. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005;330:576–80.
28. Kenny LC, Black MA, Poston L, Taylor R, Myers JE, Baker PN, McCowan L, Simpson N, Dekker G, Roberts C, Rodems K, Noland B, Raymundo M, Walker J, North R. Early pregnancy prediction of preeclampsia in nulliparous women, combining clinical risk and biomarkers: The Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE) international cohort study. *Hypertension*. 2014;64:644–52.
29. Kane SC, Da Silva Costa F, Brennecke SP. New directions in the prediction of pre-eclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;54:101–7.
30. Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Köninger A. Early detection of maternal risk for preeclampsia. *ISRN obstetrics and gynecology*. 2012;2012:1–7.
31. Baschat A. First-trimester screening for pre-eclampsia: Moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;45:254.
32. Yu C, Smith G, Papageorghiou A, Cacho AM NK. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193:429–36.
33. Poon LCY, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34:142–8.
34. Akolekar Ranjit, Syngelaki Argyro, Sarquis Rita, Zvanca Mona NK. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenatal diagnosis*. 2011;31:66–74.
35. Giguère Y, Massè J, Thériault S, Bujold E, Lafond J, Rousseau F, Forest J. Screening for pre-eclampsia early in pregnancy: Performance of a multivariable model combining clinical characteristics and biochemical markers. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;122:402–10.
36. Brunelli V, Prefumo F. Quality of first trimester risk prediction models for pre-eclampsia: A systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;1–11.
37. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal diagnosis*. 2014;34:618–27.
38. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc; 2014;211:514.e1–514.e7.



39. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LCY, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;32:171–8.
40. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *American journal of obstetrics and gynecology*. Elsevier Inc.; 2015;213:62.e1–62.e10.
41. Anderson UD, Gram M, Bo Akerström, Hansson SR. First Trimester Prediction of Preeclampsia. *Current Hypertension Reports*. 2015;17:74:1–8.
42. Cruz P, Sánchez S, Sánchez J, Peralta M, Ramírez C ZN. Guía de práctica clínica GPC. Detección y Diagnóstico Enfermedades Hipertensivas del Embarazo. 2010;1–54.
43. Ruíz C, Delgado A, Muñoz R, Ibangüergoitia F, Magaña G, Villanueva L, Reyes N, Pulido V, Risco R, Rivas Y, Velasco V, Pozos J, Lara A, Moreno O, Escandón C, Ledezma J, Alcázar L, Larios J, Robledo P, Zepeda J, García A FI. Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia/Eclampsia. Lineamiento técnico. Prevención, Diagnóstico y Manejo de la Preeclampsia/Eclampsia. 2007;60.
44. Medicine S for M-F. Committee opinion. First- Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. 2016;126:1–4.
45. Fausto Guerra J, Valdez López RM, Aldrete Rodríguez MG LZM. Antecedentes históricos sociales de la obesidad en México. *Investigación en salud*. 2006;7:91–4.
46. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy Risks Associated with Obesity. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. Elsevier Inc; 2015;42:335–53.
47. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *The Lancet*. 2015;387:999–1011.
48. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguère Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2012;31:141–6.
49. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
50. Poon LCY, Kametas N a, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of human hypertension*. Nature Publishing Group; 2010;24:104–10.
51. Bricker L. Optimal antenatal care for twin and triplet pregnancy: The evidence base. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Elsevier Ltd; 2014;28:305–17.



ANEXOS

ANEXO 1. INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO DESARROLLADO POR BECERRA P, ACEVEDO S, CAMARENA D (2015).

INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA			
NOMBRE DE LA PACIENTE: _____ NO. EXPEDIENTE: _____ FECHA DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA: _____ SEMANAS DE GESTACIÓN: _____ FUM: _____			
		SI	NO
1	IMC PREGESTACIONAL MAYOR DE 30		
	PESO PREGESTACIONAL: _____ KG TALLA: _____ IMC: _____		
2	EDAD IGUAL O MAYOR A 40 AÑOS. AÑOS CUMPLIDOS _____		
3	PRIMIGESTA: ¿ESTE ES SU PRIMER EMBARAZO?		
	¿CUÁNTAS VECES SE HA EMBARAZADO? (INCLUYENDO ABORTOS Y MUERTES PERINATALES): TOTAL DE EMBARAZOS _____ PARTOS: _____ ABORTOS: _____ CESAREAS: _____ ECTOPICOS: _____ HIJOS VIVOS: _____ HIJOS MUERTOS ANTES O DESPUÉS DE NACER: _____ ANTECEDENTE DE MUERTE IN ÚTERO O MUERTE PERINATAL: _____ CAUSA: _____		
4	¿TUVO PREECLAMPSIA EN ALGUNO DE SUS EMBARAZOS PREVIOS?		
	¿EN ALGUNO DE SUS EMBARAZOS TUVO PREECLAMPISA? SI CONTESTO NO PASE A LA PREGUNTA 5, SI CONTESTO SI RESPONDA LAS SIGUIENTES PREGUNTAS: ¿EN QUÉ AÑO ENFERMÓ DE PREECLAMPSIA? _____ ¿CUANTAS SEMANAS DE EMBARAZO TENÍA CUANDO ENFERMÓ DE PREECLAMPSIA? _____ ¿CUÁNTO PESO SU BEBÉ?: _____ ¿CONOCE EL TIPO DE PREECLAMPSIA QUE PADECIÓ? LEVE: _____ SEVERA: _____ DESCONOCE: _____		
5	¿ESTÁ EMBARAZADA DE GEMELOS?:		
	¿CUANTOS BEBES ESTÁ ESPERANDO? _____		
6	¿PADECE USTED DIABETES DESDE ANTES DE ESTAR EMBARAZADA O LE DIAGNOSTICARON DIABETES ANTES DE LAS 12 SEMANAS DE EMBARAZO?:		
	SI CONTESTO NO A LA PREGUNTA ANTERIOR PASE A LA PREGUNTA NÚMERO 7, SI CONTESTÓ QUE SI RESPONDA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS: ¿DE QUÉ TIPO ES SU DIABETES? TIPO 1 _____ TIPO 2: _____ ¿DESDE HACE CUANTOS AÑOS ES DIABÉTICA?: _____ ¿CUAL ES EL TRATAMIENTO QUE UTILIZA PARA SU DIABETES?: _____		
7	¿PADECE USTED DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL DESDE ANTES DE ESTAR EMBARAZADA O LE DIAGNOSTICARON HIPERTENSIÓN ANTES DE LAS 20 SEMANAS DE GESTACIÓN DEL EMBARAZO ACTUAL?		
	SI CONTESTO NO A LA PREGUNTA ANTERIOR PASE A LA PREGUNTA NÚMERO 8, SI CONTESTÓ QUE SI RESPONDA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS: ¿DE QUÉ TIPO ES SU HIPERTENSIÓN? PRIMARIA: _____ SECUNDARIA: _____ DESCONOCE: _____ ¿DESDE HACE CUANTOS AÑOS ES HIPERTENSA? _____ ¿CUAL ES EL TRATAMIENTO QUE UTILIZA PARA SU HIPERTENSIÓN?: _____		
8	¿PADECE ALGUNA ENFERMEDAD INMUNOLÓGICA COMO LUPUS, SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS, ARTRITIS REUMATOIDE U OTRA ENFERMEDAD INMUNOLÓGICA?		
	SI CONTESTO NO A LA PREGUNTA ANTERIOR PASE A LA PREGUNTA NÚMERO 9, SI CONTESTÓ QUE SI RESPONDA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS: ESPECIFIQUE QUÉ TIPO DE ENFERMEDAD INMUNOLÓGICA PADECE: LUPUS _____ SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS: _____ ARTRITIS REUMATOIDE: _____ OTRA: _____ ESPECIFIQUE CUÁL: _____ ¿DESDE HACE CUANTOS AÑOS PADECE ESTA ENFERMEDAD? _____ ¿CUAL ES EL TRATAMIENTO QUE UTILIZA PARA ESTA ENFERMEDAD?: _____		
9	¿INICIO TOMA DE ASPIRINA ANTES DE LA SEMANA 16 DE EMBARAZO PARA LA PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA?		
	SI CONTESTO SI RESPONDA A LAS SIGUIENTES PREGUNTAS: ¿CUÁNTOS MILIGRAMOS TOMA AL DÍA? _____ ¿A QUÉ SEMANA DE EMBARAZO LA EMPEZÓ A TOMAR? _____		
RIESGO FINAL PARA PREECLAMPSIA: RIESGO DE 1 EN: _____ RIESGO DE 1:22.95 ó MAYOR: SI _____ NO: _____			
<p>SI CONTESTÓ QUE SI, O TIENE ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO PREVIO, ES HIPERTENSA CRÓNICA, PADECE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA O DIABETES PRE GESTACIONAL INDEPENDIEMENTE DEL RIESGO EVALUADO, SE CONSIDERARÁ PACIENTE DE ALTO RIESGO Y ESTA INDICADO INICIAR PROFILAXIS CON ASPIRINA (DE 75-150 MG AL DIA A PARTIR DE LAS 12 SEMANAS DE GESTACIÓN) Y ENVIAR A TERCER NIVEL DE ATENCIÓN PARA SU CONTROL PRENATAL.</p>			



ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS: INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO PARA PREDICCION DE PREECLAMPSIA.

INSTRUMENTO CLINICO PONDERADO PARA PREDICCION DE PREECLAMPSIA						
NOMBRE:				REGISTRO:		
FUM:				PESO PRE-G:		
TALLA:				IMC PRE-G:		
					SI	NO
IMC PREGESTACIONAL MAYOR DE 30						
EDAD MAYOR 40 AÑOS. EDAD						
PRIMIGESTA						
GESTA		PARA		ABORTOS	CESAREAS	
ECTOPICOS						
ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA:						
EN QUE AÑO			SDG		PESO RN	
TIPO DE PREECLAMPSIA	LEVE			SEVERA		
DESCONOCE						
EMBARAZO GEMELAR		CUANTOS:				
ANTECEDENTE DE DIABETES:						
TIPO 1		TIPO 2		ICHOS	DG	
TIEMPO DE EVOLUCION EN AÑOS:						
TRATAMIENTO:						
ANTECEDENTE DE HIPERTENSION ARTERIAL:						
HAS PRIMARIA			HAS SECUNDARIA			
TIEMPO DE EVOLUCION:						
TRATAMIENTO:						
ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS:						
LES:			SAAF:			
OTRA:						
TIEMPO DE EVOLUCION EN AÑOS:						
TRATAMIENTO:						
ASPIRINA:						
DOSIS:			DESDE QUE SEMANA:			
MEDICAMENTOS:						
DOSIS:			DESDE QUE SEMANA:			
PREECLAMPSIA EN EL EMBARAZO ACTUAL:						
LEVE:			SEVERO:			
INICIO TEMPRANO:			INICIO TARDIO:			
HIPERTENSIÓN CRONICA CON PREECLAMPSIA SOBREGREGADA:						
HIPERTENSION GESTACIONAL:						
EDAD GESTACIONAL:						
OBSERVACIONES:						
ENFERMEDADES CONCOMITANTES:						
TAMIZAJE DE PRIMER TRIMRESTE EN INPER:						
FECHA:						
SDG X LCR:						
RIESGO PARA PREECLAMPSIA:						
RIESGO PARA RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO:						