



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“EFECTO DE LAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E HISTORIAL MÉDICO EN
LOS MARCADORES DE PRIMER TRIMESTRE PARA LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA”**

T E S I S

para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. CESAR ADRIAN PANIAGUA NARVAEZ

DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH

Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia

DR. RAIGAM JAFET MARTÍNEZ PORTILLA

Asesor de Tesis



CIUDAD DE MEXICO

2023



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.

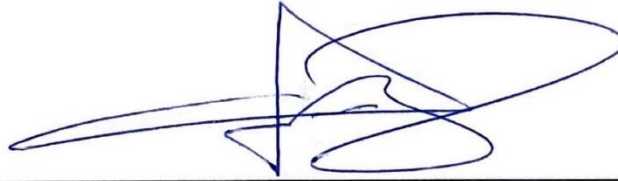
AUTORIZACIÓN DE TESIS:

TÍTULO DE TESIS

**“EFECTO DE LAS CARACTERÍSTICAS MATERNAS E HISTORIAL MÉDICO EN
LOS MARCADORES DE PRIMER TRIMESTRE PARA LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA”**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. RAIGAM JAFET MARTINEZ PORTILLA
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

Dedicatoria

A los pilares de mi vida: Guille, Tere y Andy. Por darme la vida, educarme y acompañarme desde el primer minuto. Este y cada uno de mis logros es para ustedes y gracias a ustedes.

A el Instituto Nacional de Perinatología, por la noble labor que realiza día con día y por brindarme el conocimiento y los valores que me han llevado hasta donde estoy.

Y a todas las pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, sin ellas nada de esto seria posible.

ÍNDICE

Resumen	1
Antecedentes	2
Material y Métodos	3
Resultados	5
Discusión	7
Conclusión	10
Referencias	10
Anexos	12

EFFECTO DE LAS CARACTERISTICAS MATERNAS E HISTORIAL MEDICO EN LOS MARCADORES DE PRIMER TRIMESTRE PARA LA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA

RESUMEN

OBJETIVO: Identificar y cuantificar el efecto de características maternas y antecedentes en los niveles séricos de Factor de Crecimiento Placentario (PIGF), presión arterial media (PAM) e IP de arterias uterinas (IPAUt). **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudio una cohorte prospectiva donde se incluyó a mujeres mayores de 18 años con embarazo único de 11 a 13.6 semanas (edad gestacional determinada por longitud cráneo caudal). Se obtuvieron datos clínicos por el sistema electrónico. Se obtuvo la PAM mediante protocolos estandarizados. Se midió el IP de AUt por especialistas y se obtuvieron valores de PIGF utilizando un analizador automatizado. **Resultados:** Se incluyeron a 2820 mujeres embarazadas, de las cuales, 115 desarrollaron preeclampsia. 72 resolvieron el embarazo antes de las 37 semanas y de ellas 21 fue antes de las 34 semanas. Se observó, que diversas características tuvieron impacto en los niveles de PIGF, PAM e IP AUt. Variables como edad gestacional, edad, IMC, hipertensión crónica, diabetes, lupus, ovario poliquístico, antecedente de preeclampsia y antecedente de madre con preeclampsia tuvieron efecto en los niveles de PIGF, los cuales se vieron disminuidos. Las variables que tuvieron efecto sobre los valores de PAM fueron: edad gestacional (por LCC), edad materna, preeclampsia en embarazo previo, madre con preeclampsia, hipertensión crónica e IMC. Las variables que demostraron efecto sobre los valores de IP-AUt fueron longitud cráneo cauda, edad materna, preeclampsia en embarazo previo. **Conclusión:** Existe influencia sobre los valores de distintos biomarcadores utilizador para predicción de preeclampsia derivada de las características maternas e historial médico. El uso y estandarización de dichos marcadores combinados con el historial y características nos ofrece una herramienta útil para la predicción de preeclampsia, lo que permitiría intervenciones en prevención, diagnostico oportuno y tratamiento adecuado.

Palabras clave: preeclampsia, biomarcadores, factor de crecimiento placentario, presión arterial media, índice de pulsatilidad de arterias uterinas.

ABSTRACT

OBJECTIVE: We aimed to identify and quantify the effect of maternal characteristics and medical history on serum levels of PIGF, MAP and Uterine Artery Pulsatility Index. **METHODS:** we studied a prospective cohort of patients over 18 years of age with a singleton pregnancy at 11 to 13.6 weeks (gestational age determined by

crown-rump length). Clinical data was obtained from an electronic database. MAP was measured according to standardized protocols. Uterine artery PI was measured by specialists and serum levels of PIGF were measured by an automated analyzer. RESULTS: A total of 2,820 pregnant women were included, of whom 115 developed preeclampsia. In 72 patients, pregnancy was terminated before 37 weeks and 21 of them were before 34 weeks. It was observed that various characteristics had an impact on the levels of PIGF, PAM and UtAPI. Variables such as gestational age, age, BMI, chronic hypertension, diabetes, lupus, polycystic ovary, history of preeclampsia and history of preeclampsia in the mother had an effect on PIGF levels, which were decreased. The variables that had an effect on MAP values were gestational age (by CRL), maternal age, preeclampsia in a previous pregnancy, mother with preeclampsia, chronic hypertension, and BMI. The variables that showed an effect on the UtAPI values were crown-rump length, maternal age, preeclampsia in a previous pregnancy. Conclusion: There is an influence on the values of different biomarkers used in the prediction of preeclampsia derived from maternal characteristics and medical history. The use and standardization of these markers combined with the history and maternal characteristics offers a useful tool for the prediction of preeclampsia, which would allow interventions in prevention, timely diagnosis and adequate treatment.

Key words: preeclampsia, biomarkers, placental growth factor, mean arterial pressure, uterine arteries pulsatility index

ANTECEDENTES

La preeclampsia (PE), que afecta del 3 al 5% de las mujeres embarazadas, se caracteriza por hipertensión de nueva aparición (tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) asociada a disfunción de órgano terminal después de las 20 semanas de gestación.

Flujo sanguíneo uteroplacentario disminuido debido a alteración en la invasión trofoblástica, así como aumento en las demandas fetoplacentarias, resulta en un desbalance uteroplacentario. Esto lleva a la liberación de factores derivados del sincitiotrofoblasto placentario y a un desbalance en los niveles circulantes de factores angiogénicos como el factor de crecimiento placentario (PIGF) y anti angiogénicos como sFlt-1 (soluble fms-like tyrosin kinase). El resultado es disfunción endotelial sistémica, inflamación sistémica excesiva y, ultimadamente, manifestaciones maternas y fetales de preeclampsia. Debido a su naturaleza multifactorial, la patogénesis de PE no se ha logrado dilucidar completamente, por lo tanto, su predicción y prevención resultan complejas. Aunque varios modelos de predicción en primer trimestre han sido desarrollados, los únicos modelos que han sido sujetos de validación interna y externos son los diseñados por la Fetal Medicine Foundation (FMF). Estos modelos de la FMF combinan características maternas en

el primer trimestre, como el historial médico, presión arterial media (PAM), índice de pulsatilidad de la arteria uterina (IP-AUt) y factor de crecimiento placentario (PIGF) sérico. Para el uso efectivo de los biomarcadores en la evaluación de riesgo del primer trimestre, estos biomarcadores deben ser tomados en cuenta y eso puede lograrse al estandarizar los niveles medidos mediante Múltiplos de la mediana (MoM). El objetivo de este estudio fue identificar y cuantificar los efectos de las variaciones en características maternas e historial médico en los niveles séricos de PIGF, PAM y IP-AUt y, en segundo término, presentar un modelo para estandarizar estos biomarcadores en el primer trimestre como MoM en la población mexicana y, finalmente, resumir la distribución de los valores de MoM en embarazos con desenlaces normales y en aquellos que subsecuentemente desarrollan preeclampsia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Este es un estudio de cohorte en una población no seleccionada de la Ciudad de México desarrollado únicamente con fines de investigación en un centro de tercer nivel con pacientes reclutadas de abril del 2019 a octubre del 2021.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años, embarazo único de 11 a 13.6 semanas. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética y Revisión Interna del Instituto Nacional de Perinatología (2021-1-38) y fue desarrollado de forma ética bajo lo establecido por la Declaración de Helsinki. Todas las mujeres reclutadas autorizaron su participación y firmaron consentimiento informado.

Recolección de Datos

La información recopilada en cuanto a características maternas incluyó edad materna, embarazo espontáneo o logrado por métodos de reproducción asistida que requirieran inducción de la ovulación o fertilización in vitro, paridad, tabaquismo o adicción a sustancias (cocaína o heroína), consumo de alcohol durante el embarazo, antecedente de PE en la madre o en embarazos previos, antecedente de restricción del crecimiento intrauterino o diabetes gestacional en embarazos previos, antecedente de hipertensión arterial sistémica crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso generalizado, síndrome antifosfolípidos, cardiopatía materna, síndrome de ovario poliquístico e hipotiroidismo, marcadores séricos (PIGF), datos antropométricos (peso, talla, IMC), PAM y UtA-PI, los cuales fueron recolectados en una base de datos electrónica.

La edad gestacional fue determinada mediante la medición de la longitud cráneo-caudal. La PAM y UtA-PI fueron medidas de acuerdo a protocolos previamente estandarizados. El índice de pulsatilidad de la arteria uterina se obtuvo por investigadores especialistas. Las concentraciones séricas maternas de PIGF

(Elecsys PIGF, Roche®) fueron medidas utilizando un analizador automatizado (Cobas-e411, Roche®) de acuerdo a las instrucción de sus fabricantes.

Medición de los desenlaces

La información sobre los desenlaces del embarazo fue recolectada de los expedientes hospitalarios. PE se determinó de acuerdo a los criterios de la ACOG: hipertensión (tensión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o tensión arterial diastólica ≥ 90 mmHg) de nueva aparición posterior a las 20 semanas de gestación en mujeres previamente normotensas y con alguno de los siguientes: proteinuria (< 300 mg/24h), insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o aumento dos veces respecto a basal en ausencia de enfermedad renal previa), alteración hepática (elevación de transaminasas o aumento al doble del nivel normal), complicaciones neurológicas (síntomas visuales o cerebrales) o trombocitopenia (recuento plaquetario menor a 100 000/uL). Preeclampsia pretérmino (pPE) se definió como aquella que se presenta antes de las 37 semanas y preeclampsia temprana (ePE) como aquella que se presenta antes de las 34 semanas de gestación.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como medianas y rango Inter cuartil y su prueba inferencial fue la prueba U-Mann Whitney; la información categórica fue expresada como números y porcentajes y fue analizada mediante Chi cuadrada o el test exacto de Fisher. Se ajustaron modelos de regresión lineal múltiple para el log₁₀ del PIGF, PAM y IP-AUt en el primer trimestre. Las variables continuas se organizaron en grupos inicialmente y se representaron como factores para identificar formas paramétricas adecuadas. Se uso sustitución hacia atrás para identificar términos potencialmente importantes en el modelo al eliminar secuencialmente variables no significativas ($p > 0.05$). El tamaño de los efectos se analizó relativamente mediante error estándar y desviación estándar (SD), se utilizó el criterio SD de 0.1 para identificar términos que tuvieron poco impacto en los modelos de predicción. Los MoM se calcularon al normalizar cada observación, se calculó la exponencial de la diferencia normalizada entre la concentración observada y la media poblacional para la edad gestacional dividida por su error estándar. Análisis residuales se utilizaron para evaluar la idoneidad del modelo. Visualizaciones graficas de la relación entre la longitud cráneo caudal, biomarcadores y los efectos de las características maternas y el historial médico sobre los valores de MoM del PIGF, MoM de PAM y MoM del IP-AUt fueron producidas para el modelo final.

RESULTADOS

Descripción de la cohorte y las características de la población estudiada

Un total de 3067 mujeres embarazadas se reclutaron en la cohorte original y 247 mujeres (8.05%) se excluyeron por información incompleta. 2820 mujeres embarazadas se incluyeron en el análisis final. Entre las mujeres incluidas, 115 (4.05%) desarrollaron preeclampsia, de las cuales 72 (2.55%) se resolvió el embarazo antes de las 37 semanas de gestación y en 21 (0.74%) se resolvió el embarazo antes de las 34 semanas de gestación. Sus características basales se presentan en la Tabla 1. La distribución de niveles de PAM y IP-AUt fue mayor en las mujeres que desarrollaron preeclampsia. Los niveles de PIGF fueron menores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA					
Características	Grupo Control n=2820	PE temprana n=21	PE pretérmino n=72	PE tardía n=43	Valor de p
Edad Materna (años)	28.71 (22.73-34.19)	35.11 (27.86-39.08)	31.68 (26.32-37.20)	32.68 (23.95-36.79)	0.0001
Nuliparidad	928 (34.34%)	10 (45.45%)	21 (40.38%)	10 (22.73%)	0.197
Embarazo espontáneo	2657 (98.34%)	22 (100%)	52 (100%)	44 (100%)	0.452
Inducción de la ovulación	26 (0.96%)	0	0	0	0.766
FIV	19 (0.70%)	0	0	0	0.841
Edad gestacional al momento del tamizaje (por LCC)	12.73 (12.26-13.17)	13.17 (12.65-13.60)	12.77 (12.35-13.20)	12.74 (12.09-13.54)	0.107
Tabaquismo	178 (6.59%)	0	3 (5.77%)	4 (9.09%)	0.560
Consumo de alcohol	44 (1.63%)	0	1 (1.92%)	0	0.771
Uso de otras drogas	49 (1.81%)	0	2 (3.85%)	0	0.488
Diabetes preexistente	136 (5.03%)	3 (13.64%)	7 (13.46%)	0	0.005
Hipertensión crónica	84 (3.11%)	3 (13.64%)	12 (23.08%)	0	0.000
LEG	22 (0.81%)	1 (4.55%)	0	0	0.206
SAAF	9 (0.33%)	3 (13.64%)	4 (7.69%)	0	0.000
SOP	65 (2.41%)	0	2 (3.85%)	1 (2.27%)	0.795
Hipotiroidismo	252 (9.33%)	0	2 (3.85%)	0	0.036
Cardiopatía congénita	38 (1.41%)	0	0	0	0.641
PE en embarazo previo	171 (6.33%)	7 (31.82%)	9 (17.31%)	10 (22.73%)	0.000
RCIU en embarazo previo	175 (6.48%)	1 (4.55%)	5 (9.62%)	0	0.256
Diabetes gestacional en embarazo previo	36 (1.33%)	0	5 (9.62%)	1 (2.27%)	0.000
Madre de la paciente con antecedente de PE	142 (5.26%)	0	6 (11.54%)	0	0.050
IMC	26.08 (23.18-29.47)	27.99 (22.43-30.65)	28.66 (27.00-32.67)	31.86 (22.51-36.27)	0.0001
PAM (mmHg)	75.58 (70.25-81.25)	86.16 (83.42-91.33)	85.92 (79.92-87.46)	83.66 (74.83-85.63)	0.0001
Longitud cráneo-caudal(mm)	64.95 (58.3-71.6)	71.6 (63.8-78.3)	65.6 (59.55-72.15)	65.1 (56-77.5)	0.107
IP-AUt	1.5 (1.21-1.89)	2.58 (1.52-3.15)	1.86 (1.49-2.36)	1.53 (1.17-1.68)	0.0001
PIGF (pg/mL)	23.65 (17.42-32.8)	14.98 (13.15-17.82)	12.99 (9.32-21.57)	20.64 (18.52-25.84)	0.0001
Edad gestacional a la resolución	38.5 (37.4-39.4)	33.3 (33.2-33.6)	36.4 (35.3-36.6)	38.0 (37.6-38.6)	0.0001

PIGF: factor de crecimiento placentario; LCC: longitud cráneo caudal; IMC: índice de masa corporal; LEG: lupus eritematoso generalizado; SOP: síndrome de ovario poliquístico; PE: preeclampsia. RCIU: restricción del crecimiento intrauterino; PAM: presión arterial media; IP-AUt: IP de arterias uterinas.

Tabla 1.

Variables que afectan a los marcadores de primer trimestre

Factor de Crecimiento Placentario

Las variables con efecto substancial sobre el PIGF fueron la edad gestacional (por LCC), edad materna, IMC, antecedente de hipertensión crónica, diabetes mellitus, lupus eritematoso generalizado, SOP, hipotiroidismo, embarazo previo complicado con PE y antecedente de madre con PE.

Presión Arterial Media

Las variables que tuvieron efecto sobre los valores de PAM fueron: edad gestacional (por LCC), edad materna, preeclampsia en embarazo previo, madre con preeclampsia, hipertensión crónica e índice de masa corporal.

Índice de Pulsatilidad de las Arterias Uterinas

Las variables que demostraron efecto sobre los valores de IP-AUt fueron longitud cráneo cauda, edad materna, preeclampsia en embarazo previo.

Se pueden observar los valores de los biomarcadores y su relación con las características maternas e historial médico en la tabla 2.

PIGF			
Variable	Estimado	95%CI	Valor de p
Longitud cráneo caudal	0.0190018	0.017298 a 0.0207056	0.000
Edad materna	0.0030144	0.0006426 a 0.0053862	0.013
Nuliparidad	-0.0459723	-0.0807623 a -0.0111823	0.010
Uso de otras drogas	0.1274789	0.0097433 a 0.2452145	0.034
IMC	-0.0120057	-0.015291 a -0.0087205	0.000
Hipertensión crónica	-0.0984316	-0.1915482 a -0.005315	0.038
LEG	-0.313002	-0.4858247 a -0.1401793	0.000
Embarazo espontáneo	0.2018182	0.0944914 a 0.3091449	0.000
SOP	-0.1183785	-0.2212612 a -0.0154957	0.024
Hipotiroidismo	-0.1055576	-0.1598223 a -0.0512928	0.000
Madre de la paciente con antecedente de preeclampsia	-0.090678	-0.1609213 a -0.0204347	0.011
PE en embarazo previo	-0.1108987	-0.1775882 a -0.0442092	0.001
MAP			
Longitud cráneo caudal	-0.0007983	-0.0012116 a -0.000385	0.000
Edad materna	0.0010238	0.0004629 a 0.0015847	0.000
Inducción de la ovulación	-0.0569594	-0.0964268 a -0.0174919	0.005
PE en embarazo previo	0.0290892	0.0130581 a 0.0451202	0.000

Madre de la paciente con antecedente de PE	0.0441482	0.0270095 a 0.0612868	0.000
Hipertensión crónica	0.0499768	0.0273051 a 0.0726486	0.000
IMC	0.0065631	0.0057683 a 0.0073579	0.000
Hipotiroidismo	-0.0232644	-0.0363937 a -0.0101352	0.001
IP-AUt			
Longitud cráneo caudal	-0.0060798	-.007461 a -0.0046985	0.000
Edad Materna	-0.0021818	-.0039955 to -0.0003681	0.018
PE en embarazo previo	0.1299425	.0732273 to 0.1866578	0.000
Embarazo espontáneo	0.0994942	.0121157 to 0.1868728	0.026
Cardiopatía congénita	0.1254653	.0181226 to 0.2328081	0.022
PIGF: factor de crecimiento placentario; LCC: longitud cráneo caudal; CI: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; LEG: lupus eritematoso generalizado; SOP: síndrome de ovario poliquístico; PE: preeclampsia.			
Valores de los biomarcadores y su relación con las características maternas e historial médico			

Tabla 2.

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

Los hallazgos principales de este estudio demuestran que, en mujeres embarazadas hay una contribución significativa para los niveles séricos de PIGF, MAP y IP-AUt derivadas de características maternas y variables del historial médico, los cuales no están incluidos en los algoritmos actuales sobre predicción de preeclampsia en el primer trimestre. PIGF se ve disminuido por el índice de masa corporal materno, edad materna, hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico y lupus; se ve aumentado en casos de mujeres embarazadas cuya madre tuvo preeclampsia, pacientes con preeclampsia en embarazo previo, hipertensión arterial sistémica crónica, embarazo espontáneo y nuliparidad. Los valores de Presión arterial media son menores en pacientes con edad de más de 40 años, pacientes con hipotiroidismo, y en pacientes que fueron sometidas a inducción de la ovulación; sin embargo se ve aumentado con el índice de masa corporal, hipertensión crónica, antecedente de madre con preeclampsia y preeclampsia en embarazo previo. Los valores de IP de arterias uterinas se veían disminuidos en pacientes con diabetes gestacional en embarazos previos y edad materna de más de 40 años y se vieron incrementados en mujeres con hipertensión crónica y antecedente de madre con preeclampsia. Las características de la población que desarrolló preeclampsia pueden verse en la tabla 3.

CARACTERISTICAS DE POBLACION CON PREECLAMPSIA							
Variable	Grupo Control n=2820	Preeclampsia >37SDG n=43	Valor de p	Preeclampsia <37SDG n=72	Valor de p	Preeclampsia <34SDG n=21	Valor de p
Edad Materna (años)	28.79 (22.75-34.24)	34.33 (23.47-36.87)	0.040	33.87 (27.70-38.17)	0.0001	35.16 (27.86-39.08)	0.0002
Nuliparidad	938 (34.13%)	10 (23.26%)	0.122	31 (43.06%)	0.116	10 (47.62%)	0.199
Embarazo espontáneo	2689 (97.85%)	43 (100%)	0.334	72 (100%)	0.209	21 (100%)	0.501
Inducción de la ovulación	26 (0.95%)	0	0.524	0	0.407	0	0.657
FIV	19 (0.69%)	0	0.586	0	0.479	0	0.705
Edad gestacional al momento del tamizaje	12.6 (12.2-13.1)	12.6 (12.1-13.5)	0.983	12.5 (12.3-13.2)	0.135	13.1 (12.6-13.6)	0.177
Consumo de tabaco	182 (6.62%)	4 (9.3%)	0.311	3 (4.17%)	0.406	0	0.223
Consumo de alcohol	44 (1.60%)	0	0.400	1 (1.39%)	0.887	0	0.558
Uso de otras	49 (1.78%)	0	0.370	2 (2.78%)	0.532	0	0.532
Diabetes preexistente	136 (4.95%)	0	0.123	10 (13.89%)	0.001	3 (14.29%)	0.059
Hipertensión Crónica	84 (3.06%)	0	0.208	15 (20.83%)	<0.0001	3 (14.29%)	0.007
Lupus	22 (0.80%)	0	0.549	1 (1.39%)	0.584	1 (4.76%)	0.044
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	9 (0.33%)	0	0.618	7 (9.72%)	<0.0001	3 (14.29%)	<0.0001
Síndrome de ovario poliquístico	66 (2.40%)	1 (2.32%)	0.998	2 (2.78%)	0.831	0	0.468
Hipotiroidismo	252 (9.17%)	0	0.038	2 (2.78%)	0.061	0	0.148
Cardiopatía congénita	38 (1.38%)	0	0.440	0	0.315	0	0.591
Preeclampsia en embarazo previo	181 (6.58%)	10 (23.26%)	0.0001	16 (22.22%)	0.0001	7 (33.33%)	<0.0001
RCIU en embarazo previo	175 (6.37%)	0	0.056	6 (8.33%)	0.593	1 (4.76%)	0.729
Diabetes gestacional en embarazo previo	36 (1.33%)	1 (2.33%)	0.648	5 (6.94%)	<0.0001	0	0.572
Madre de la paciente con preeclampsia	142 (5.26%)	0	0.120	5 (6.94%)	0.513	1 (4.76%)	0.279
IMC	26.11 (23.19-29.56)	32.47 (20.26-36.36)	0.001	28.24 (26.21-31.13)	0.0001	27.72 (22.42-30.64)	0.754
Presión arterial media (mmHg)	75.66 (70.33-81.41)	83.66 (74.32-85.66)	0.0001	86.16 (81.08-89.50)	0.0001	86.16 (83.83-91.33)	0.0001
Índice de pulsatilidad de arterias uterinas	1.5 (1.20-1.88)	1.53 (1.16-1.66)	0.109	1.88 (1.52-2.8)	0.0001	2.61 (1.81-3.15)	0.0001
PIGF (pg/mL)	23.58 (17.43-32.72)	20.7 (18.73-25.84)	0.384	14.56 (10.7-18.65)	0.0001	14.98 (13.15-17.61)	0.0001
Edad gestacional al momento de la resolución	38.5 (37.4-39.4)	38 (37.2-39.4)	0.255	35.6 (33.6-36.5)	0.0001	33.3 (33.2-33.6)	0.0001

Tabla 3.

El modelo demostró proveer un ajuste adecuado de los valores de MoM para todas las covariables, tanto en mujeres embarazadas con y sin preeclampsia. Tabla 4.

Biomarcador	Grupo control	Preeclampsia >37 SDG	Valor de p	Preeclampsia <37 SDG	Valor de p	Preeclampsia <34 SDG	Valor de p
PIGF MoM FMF	0.747 (0.555-0.998)	0.69 (0.53-0.835)	0.298	0.431 (0.336-0.612)	0.0001	0.459 (0.339-0.592)	0.0001
PIGF MoM México	1.00 (0.759-1.299)	0.951 (0.721-1.134)	0.321	0.596 (0.487-0.785)	0.0001	0.577 (0.520-0.658)	0.0001
MAP MoM FMF	0.883 (0.823-939)	0.938 (0.91-1.013)	0.0004	0.961 (0.906-1.01)	0.0001	1.01 (0.967-1.022)	0.0001
MAP MoM México	1.00 (0.937-1.067)	1.038 (0.965-1.134)	0.059	1.088 (1.046-1.127)	0.0001	1.11 (1.103-1.197)	0.0001
IP-AUt MoM FMF	0.916 (0.726-1.15)	0.917 (0.759-0.973)	0.272	1.213 (0.936-1.746)	0.0001	1.50 (1.08-2.08)	0.0001
IP-AUt MoM México	1.00 (0.802-1.279)	1.021 (0.778-1.059)	0.120	1.279 (0.962-1.881)	0.0001	1.767 (1.178-2.265)	0.0001

Ajuste de MoMs del modelo mexicano y del modelo propuesto por la FMF

Tabla 4.

Comparación con literatura preexistente

Múltiples estudios sobre el tamizaje de preeclampsia han establecido que los niveles de los biomarcadores deben ser expresados como MoMs posterior al ajuste de las características maternas que afectan las mediciones en embarazos normales (1-4). En esta cohorte se desarrolló un modelo que incorpora variables con efectos específicos para cada marcador como hipotiroidismo, síndrome de ovario poliquístico y diabetes gestacional en embarazo previo. La información respecto a la asociación entre factor de crecimiento placentario y la función tiroidea es escasa.

Se puede observar la distribución de MoMs para cada una de las variables y su relación con PIGF, PAM e IP AUt en las Figuras 1 a 3.

Fortalezas y limitaciones

Las fortalezas del estudio fueron que las mujeres embarazadas fueron consecutivamente reclutadas en un estudio con una base de datos especializada, hecha para fines de investigación, minimizando posibles sesgos; el uso de metodología validada y servicios automatizados por médicos entrenados para medir PIGF, MAP e IP AUt; la aplicación de múltiples análisis de regresión para definir las contribuciones e interrelaciones de las variables maternas que influyen cada marcador de primer trimestre medido. A pesar de que el modelo mexicano tiene buen desempeño en la predicción de preeclampsia pretérmino, los resultados necesitan validación en cohortes independientes y se debe implementar una extensa evaluación para definir un punto de corte para la predicción de preeclampsia en cohortes prospectivas.

Interpretación clínica

El uso efectivo de biomarcadores de primer trimestre en el asesoramiento del riesgo y tamizaje de preeclampsia exige que se considere a aquellas variables en cuanto

a características maternas e historial médico que afectan dichas mediciones en embarazos normales. El estandarizar los valores de biomarcadores medidos para cualquier variable, incluidos en el modelo mexicano, es también parte esencial en la correcta aplicación de algoritmos para el tamizaje combinado con características maternas y biomarcadores.

CONCLUSIÓN

El presente estudio realizado demostró que hay influencia e impacto en los distintos marcadores utilizados en la predicción de preeclampsia derivados de las características maternas, antecedentes e historial médico de cada paciente como edad gestacional, antecedente de preeclampsia en embarazo previo, diagnóstico de hipertensión crónica y diabetes, antecedente de preeclampsia en la madre de la paciente, entre otros. Con este estudio se demuestra que, aplicando de forma correcta los diferentes biomarcadores asociados a las características maternas e historial médico, se obtiene una herramienta útil y efectiva en la predicción de preeclampsia y, por lo tanto, una herramienta para implementar estrategias de prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 2009;33(3):130-7.
2. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1299-306.
3. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e237-e60.
4. Tanner MS, Davey MA, Mol BW, Rolnik DL. The evolution of the diagnostic criteria of preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S835-s43.
5. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291-310.
6. Staff AC, Fjeldstad HE, Fosheim IK, Moe K, Turowski G, Johnsen GM, et al. Failure of physiological transformation and spiral artery atherosclerosis: their roles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S895-s906.
7. Aye I, Aiken CE, Charnock-Jones DS, Smith GCS. Placental energy metabolism in health and disease-significance of development and implications for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S928-s44.
8. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S907-s27.
9. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S1019-s34.
10. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1817-32.

11. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaithong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S844-s66.
12. Myatt L. The prediction of preeclampsia: the way forward. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S1102-S7.e8.
13. Chaemsaithong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2s):S1071-S97.e2.
14. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-60.
15. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):186-95.
16. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-50.
17. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-9.
18. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(1):42-8.
19. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-9.
20. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74.
21. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11-13 and 20-24 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014;36(1):28-37.
22. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1-.e12.

ANEXOS

FIGURA 1. Distribución MoMs PIGF

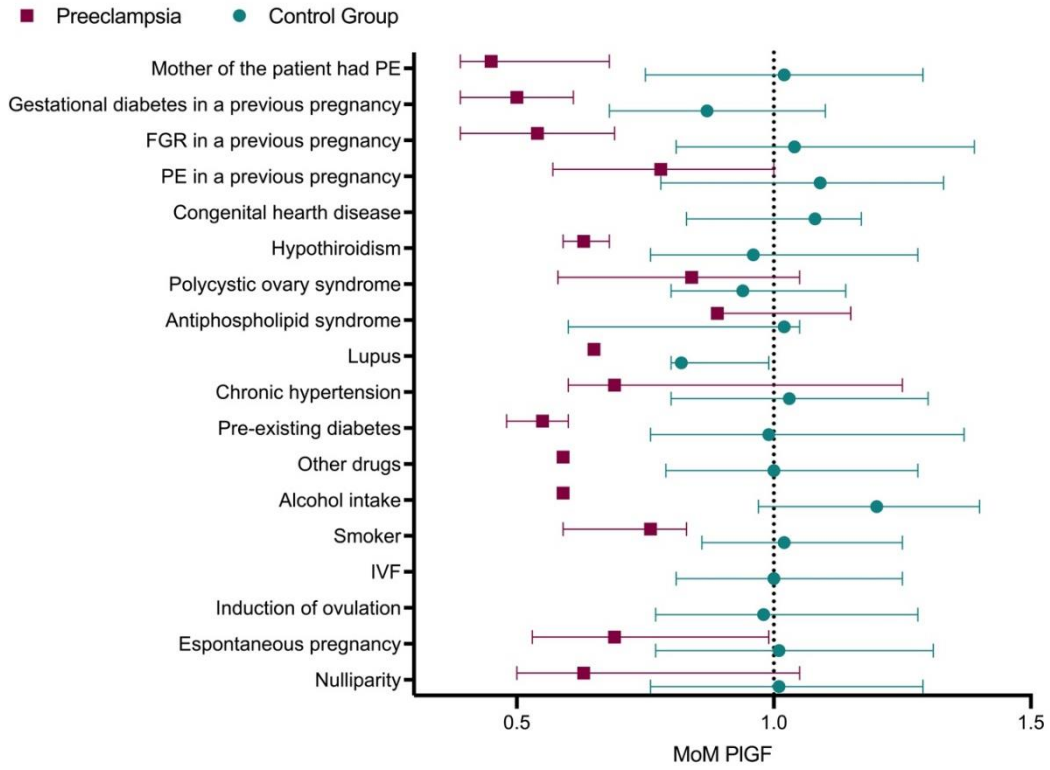


FIGURA 2. Distribución de MoMs PAM

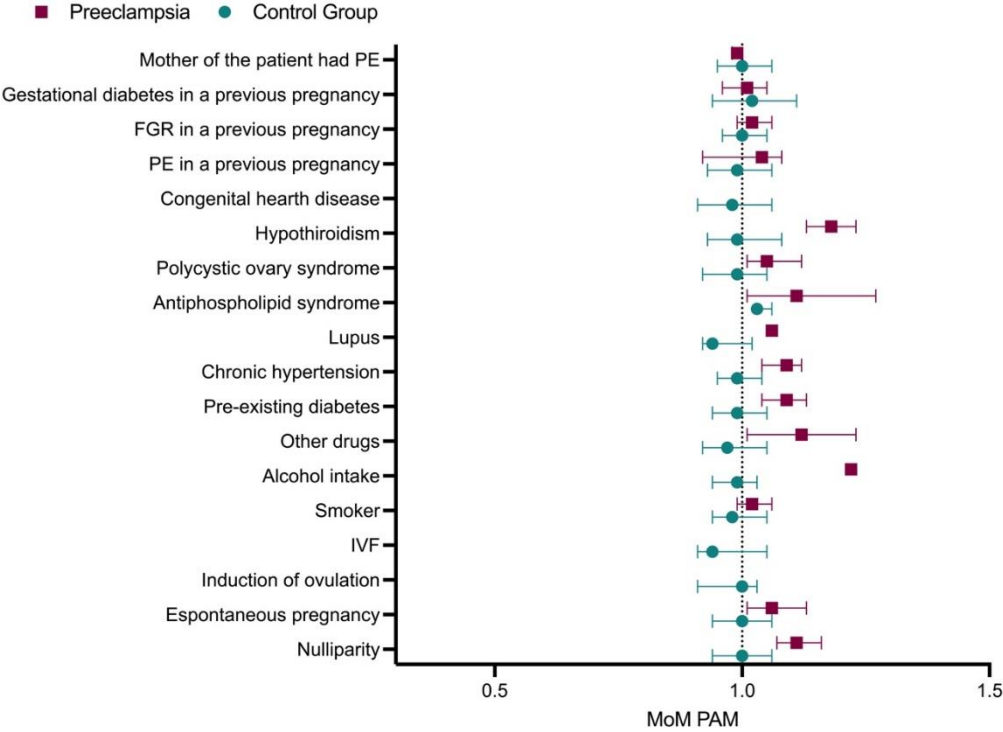


FIGURA 3. Distribución de MoMs IP AUt.

