



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

**"Validación de un instrumento clínico
ponderado para la identificación de pacientes
con alta probabilidad de preeclampsia"**

TESIS

Que para obtener el título de especialista en:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

Dra. Norma Patricia Becerra Navarro
NOMBRE DEL ALUMNO

Dra. Sandra Acevedo Gallegos
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION

Dra. Sandra Acevedo Gallegos
DIRECTOR DE TESIS

Dra. Dulce María Camarena Cabrera
ASESOR DE TESIS



MÉXICO, D. F. 20 de Febrero 2015



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.

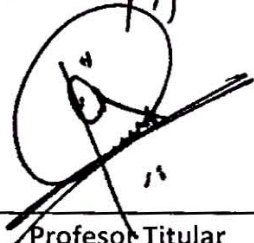
AUTORIZACIÓN DE TESIS

**“Validación de un instrumento clínico ponderado para la identificación de
pacientes con alta probabilidad de preeclampsia”**

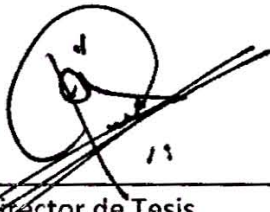
TÍTULO DE TESIS



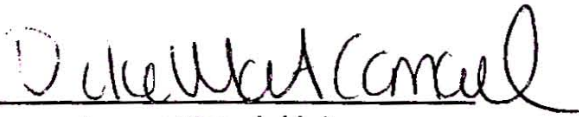
Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez



**Profesor Titular
Dra. Sandra Acevedo Gallegos**



**Director de Tesis
Dra. Sandra Acevedo Gallegos**



**Asesor Metodológico
Dra. Dulce María Camarena Cabrera**

INDICE

Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del Problema.....	33
Justificación.....	33
Objetivos.....	35
Hipótesis.....	35
Material y Métodos.....	36
Criterios de selección.....	38
Desarrollo del estudio.....	39
Definición de variables.....	41
Aspectos éticos.....	46
Organización, factibilidad y viabilidad del estudio.....	46
Resultados.....	47
Discusión.....	72
Conclusiones.....	82
Bibliografía.....	85
Anexos.....	92

INDICE DE FIGURAS

NO.	CONTENIDO	PAGINA
1	Porcentaje de pacientes evaluadas con trastornos hipertensivos del embarazo.....	47
2	Curva ROC para la predicción de PE (Instrumento 1).....	52
3	Curvas ROC para la predicción de PE sin datos de Gravedad, PE Grave, PE Temprana y para PE Tardía (Instrumento 1).....	54
4	Curva ROC para la predicción de PE (Instrumento2).....	59
5	Curvas ROC para la predicción de PE sin datos de Gravedad, PE Grave, PE Temprana y para PE Tardía (Instrumento 2).....	60

INDICE DE TABLAS

NO.	CONTENIDO	PAGINA
1	Factores de riesgo para preeclampsia (Duckit 2005).....	13
2	Factores de riesgo para PE: ACOG 2013.....	19
3	Estratificación de pacientes embarazadas con base en la probabilidad de desarrollar PE (Lagunes 2011).....	21
4	Características de los estudios incluidos para el cálculo de RR y LR para el instrumento de predicción de PE mediante antecedentes y características clínicas maternas.....	24
5	RR para los factores de riesgo asociados con PE.....	26
6	Fisiopatología de los Factores de Riesgo seleccionados relacionados con PE.....	27
7	Valores de verosimilitud para los factores de riesgo en PE utilizados en el instrumento clínico ponderado para la predicción de PE.....	30
8	Distribución de los factores de riesgo evaluados para la predicción de PE entre pacientes sanas y con PE.....	48
9	Variables maternas cuantitativas: comparación de medias.....	49
10	Sensibilidad, especificidad y porcentaje de falsos positivos para cada punto de corte de riesgo evaluado para PE (Instrumento 1)	50
11	Curvas ROC para predicción de preeclampsia (Instrumento 1)...	53
12-15	Puntos de corte para la predicción de PE con una tasa de falsos positivos del 5%:.....	55
16	Punto de corte para la predicción de PE con una tasa de falsos positivos del 10% (instrumento1).....	56
17	Sensibilidad, especificidad y porcentaje de falsos positivos para	

	cada punto de corte de riesgo evaluado para pe (instrumento 2).	58
18	Curvas ROC para la predicción de PE con el instrumento ajustado.....	59
19-21	Puntos de corte para la predicción de PE con una sensibilidad por arriba del 50% (instrumento 2).....	61
22	Punto de corte para la predicción de PE con una tasa de falsos positivos cercana al 5% (instrumento 2).....	62
23	Punto de corte para la predicción de PE con una tasa de falsos positivos cercana al 10% (instrumento 2).....	63
24	Punto de corte elegido para la clasificación de pacientes con alto riesgo para desarrollar PE (instrumento 1).....	64
25	Factores de riesgo significativos mediante regresión logística binaria para PE en general.....	65
26	Factores de riesgo significativos mediante regresión logística binaria para PE temprana.....	66
27	Factores de riesgo significativos mediante regresión logística binaria para PE en tardía.....	66
28	Resultados perinatales: comparación de medias.....	67
29	Resultados perinatales: variables cualitativas.....	67
30	Porcentaje de RN prematuros en madres con PE en relación a la clasificación de la OMS.....	68
31	Características de las muertes perinatales presentadas en la población de estudio.....	70
32	Modelo para la predicción de PE propuesto en base a los factores de riesgo significativos en nuestra población.....	84

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ACOG	The American College of Obstetricians and Gynecologist
AR	Artritis Reumatoide
ASA	Aspirina
AUC/ROC	Área bajo la curva
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
DMG	Diabetes Mellitus Gestacional
ERC	Enfermedad Renal crónica
HASC	Hipertensión Arterial Sistémica Crónica
IADPSG	The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICHOS	Intolerancia a Carbohidratos
IMC	Índice de Masa Corporal
INPer	Instituto Nacional de Perinatología
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
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
WHO	Organización Mundial de la Salud

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un síndrome heterogéneo y multisistémico, cuya presentación clínica ocurre después de las 20 semanas de gestación; se caracteriza por hipertensión y proteinuria¹⁻³, entidad que complica entre el tres y el 14% de las gestaciones en todo el mundo. El 10-15% de los casos ocurren antes de las 34 semanas de gestación, causando prematuridad y siendo responsable del 25% de todos los casos de Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)^{2,3}.

Existen muchas teorías y poco acuerdo sobre el origen de la PE, siendo la teoría central la de una placentación deficiente con el resultado de vasos con alta resistencia, que conlleva a una hipoperfusión generalizada y por lo tanto placentaria. No obstante, la reducción en la perfusión placentaria por sí sola no ocasiona el síndrome; siendo necesarios factores maternos, muchos de los cuales son también factores de riesgo cardiovascular, tales como la obesidad, la raza negra, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial sistémica crónica (HASC), la hiperhomocisteinemia, entre otros².

De acuerdo a las guías recientes del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), la aparición de PE ante la presencia de factores clínicos de riesgo oscila entre tres y 30%. El riesgo absoluto para un individuo estará determinado por la presencia o la ausencia de estos y otros factores predisponentes o factores de protección, no incluidos en la guía NICE⁴. Debido al acceso limitado de la población general a los marcadores séricos y al Ultrasonido Doppler de arterias uterinas, se ha propuesto en este trabajo validar un instrumento clínico que nos permita identificar pacientes con alta probabilidad de desarrollar PE mediante un interrogatorio que nos permita cuantificar este riesgo, basado en características clínicas de la paciente y en sus antecedentes patológicos que se asocien con una mayor probabilidad de presentar PE, el cual sea de fácil aplicación en todos los niveles de atención y accesible a toda la población; esto con el fin de establecer medidas profilácticas oportunas y organizar programas de vigilancia estrecha en las pacientes de riesgo alto para el desarrollo de la enfermedad que nos permitan disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas con esta entidad.

MARCO TEÓRICO

La PE es la forma más común de hipertensión que complica el embarazo, ha sido principalmente definida por la ocurrencia de hipertensión de nueva aparición más proteinuria de novo que ocurre después de las 20 semanas de gestación^{2,5,6}. Sin embargo, aunque estos dos criterios se consideran la definición clásica de la PE, algunas mujeres presentan hipertensión y signos multi sistémicos generalmente indicativos de gravedad de la enfermedad en ausencia de proteinuria⁶. Debido a lo anterior, “The American College of Obstetricians and Gynecologist” (ACOG) en su último boletín sobre Hipertensión en el embarazo en el 2013, publicó una nueva definición de PE en la cual, en ausencia de proteinuria, la PE puede ser diagnosticada ante la presencia de hipertensión asociada a alguno de los siguientes factores: trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 100,000/microlitro), deterioro de la función hepática (niveles sanguíneos elevados de transaminasas hepáticas dos veces por arriba de la concentración normal), desarrollo de insuficiencia renal de novo (creatinina mayor que 1,1 mg /dL o una duplicación de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal), la presencia de edema pulmonar, o la nueva aparición de alteraciones cerebrales o alteraciones visuales⁶.

La hipertensión se define como una Presión arterial sistólica (PAS) de 140 mm Hg o mayor, una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o mayor, o ambos⁶. Se recomienda que para el diagnóstico de la hipertensión se requiere de al menos dos determinaciones alteradas con por lo menos cuatro horas de diferencia; aunque en ocasiones, sobre todo cuando se presenta hipertensión grave, el diagnóstico puede confirmarse dentro de un intervalo más corto (incluso minutos) para facilitar el tratamiento antihipertensivo oportuno⁶.

La proteinuria se diagnostica cuando la excreción de proteínas en orina de 24 horas es igual o superior a 300 mg, o cuando la relación de proteínas/creatinina en una sola orina evacuada es igual o mayor a 3,0 (mg/dL)⁶. La lectura cualitativa de proteínas en orina con tiras reactivas de 1+ puede sugerir proteinuria, pero tienen

muchos falsos positivos y falsos negativos y solo debe ser reservado su uso para cuando los métodos cuantitativos no están disponibles o hay que tomar decisiones rápidas₆.

Aunque la PE en general ha sido clasificada como "menos grave" o "más grave" o "Leve" y "Grave", no se trata de clasificaciones específicas, por lo que la ACOG recomienda que la consideración de PE como "leve" debe ser evitada; y se recomienda que el término de "Preeclampsia leve" sea sustituido por el de "PE sin datos de gravedad". Por lo tanto, se definen como características de gravedad las siguientes₆:

- PAS de 160 mm Hg o más, o PAD de 110 mm Hg o más en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia mientras la paciente está en reposo en cama (a menos que el tratamiento antihipertensivo se inicie antes de este tiempo).
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas inferior a 100,000/microlitro).
- Deterioro de la función hepática, con concentraciones en sangre anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (al doble de lo normal), dolor en cuadrante superior derecho o dolor epigástrico persistente grave que no responde a la medicación y/o a otros diagnósticos alternativos.
- Insuficiencia renal progresiva (concentración de creatinina sérica mayor de 1,1 mg/dL o una duplicación de la concentración de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
- Edema pulmonar.
- Trastornos cerebrales o visuales.

En vista de estudios recientes que indican una relación mínima entre la cantidad de proteína urinaria y el resultado del embarazo en la PE, la proteinuria masiva (mayor de cinco gramos) ha sido eliminada como característica de gravedad. De igual manera, debido a que la RCIU se maneja de manera similar en el embarazo de mujeres con y sin PE, este ha sido eliminado como un hallazgo que indica PE Grave₆.

A pesar de los avances en la medicina, la frecuencia de la PE no se ha modificado, ocurriendo en el tres al 14% de las gestaciones en todo el mundo^{1-3,7-10}. La PE afecta a las mujeres predominantemente en su primer embarazo (dos a ocho por ciento de los primeros embarazos) y tiene una incidencia variable en diferentes países, siendo más común en América Latina y el Caribe¹¹. En los países occidentales, la incidencia de PE grave oscila entre el 0,6 y el 1,2% de los embarazos¹². La PE antes de la semana 37 y la PE Grave antes de la semana 34, complican al 0,6-1,5% y al 0,3% de los embarazos, respectivamente¹². De acuerdo al Departamento de estadística del Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de nuestro país, en el año 2012 se registró una prevalencia del ocho por ciento para PE en general¹³. La probabilidad de PE grave y antes de las 34 semanas es sustancialmente mayor en las mujeres con antecedentes de PE, y en las que tienen diabetes mellitus (DM), HASC o gestación múltiple¹².

Distinción entre PE Temprana y PE Tardía

El espectro clínico de la PE es muy amplio. El 80-90% de los casos son de presentación tardía (más allá de la semana 34 de gestación) y cursan habitualmente como formas leves sin repercusión en el pronóstico materno y/o fetal. El 10-20% restante aparecen de forma temprana (antes de la semana 34) y se asocian con más frecuencia a complicaciones maternas, como insuficiencia renal, fallo hepático, trastornos de la coagulación, hemorragia hepática, edema de pulmón, eclampsia e ictus, así como con complicaciones fetales: como RCIU y abrupcio placentae; cursando en general con resultados maternos y neonatales adversos^{14, 15}.

En años recientes ha llegado a ser aceptado que la PE de comienzo temprano y la PE de comienzo tardío están asociadas con hallazgos bioquímicos, histológicos y clínicos diferentes¹⁶. La PE tardía es más frecuente en pacientes con alto índice de masa corporal (IMC) y bajas resistencias vasculares totales, y la temprana es más frecuente en pacientes con menor IMC y con muesca protosistólica bilateral de la arteria uterina. Estos hechos apoyan la hipótesis de que la PE temprana está

mediada por la placenta, alteraciones de la invasión trofoblástica y alteraciones hemodinámicas de la arteria uterina; y la tardía, estaría relacionada con factores constitucionales como un alto IMC, y otros factores de riesgo cardiovascular^{2,17,18}. Por lo tanto, cuando se evalúa la predicción de una prueba dada o la combinación de pruebas para PE, es claro que se debe de hacer una distinción entre las formas de inicio temprano y tardío^{16, 18}.

Historia clínica, factores de riesgo y modelos de predicción de PE

En la historia natural de la PE, se reconoce un periodo pre-patogénico donde las pacientes tienen cambios fisiopatológicos asociados con la enfermedad, que anteceden a las manifestaciones clínicas evidentes de la misma⁷. Este conocimiento ha motivado el desarrollo de una variedad de pruebas predictivas para identificar pacientes en riesgo de PE⁷ entre los cuales se encuentran la identificación de factores clínicos de riesgo, el Doppler de arterias uterinas, la medición de marcadores bioquímicos y la medición de la presión arterial⁷. La finalidad de estos tamizajes ha sido la prevención secundaria con el uso de aspirina (ASA) tan pronto como sea posible durante el primer trimestre, lo que se corresponde con el inicio de la primera fase de la invasión trofoblástica¹⁹; y el suplemento de calcio en una dosis de 1,5 g/día a partir de las 15 semanas de gestación (SDG) y continuado durante todo el embarazo en mujeres con un consumo diario de calcio menor a 600 mg/día^{6,19}. Sin embargo, se han encontrado limitantes en los instrumentos de tamizaje que hasta el momento se han desarrollado: La ultrasonografía Doppler no se recomienda durante el primer o segundo trimestre en poblaciones de bajo riesgo debido a la excesiva variabilidad de los cocientes de probabilidad en esta población, lo que permite la predicción de solo un tercio de los casos de PE¹⁹. Además, tanto el Doppler como los marcadores séricos, son recursos que no siempre están disponibles, por lo que se ha tratado de clasificar el riesgo de PE en la paciente en base a los antecedentes clínicos, de forma que exista una forma de tamizaje disponible para toda la población. La principal ventaja de este tipo de tamizaje, es permitir la selección de aquellas mujeres a las que se les debería ofrecer valoración

con un sub especialista de forma temprana en el embarazo, así como la implementación de maniobras profilácticas de manera oportuna.

Los marcadores clínicos están especialmente asociados con PE de comienzo temprano, la cual es la forma clínica que más contribuye a los resultados maternos y perinatales adversos¹⁶. Aunque toda mujer embarazada es susceptible de desarrollar PE, se han identificado varias características (factores clínicos como edad y peso pregestacional, antecedentes patológicos e historia perinatal de embarazos previos) que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad²⁰. Cada una de estas características proporciona una probabilidad diferente²⁰. Por ejemplo, se ha observado que en las mujeres en las que no se identifican estos factores, la PE se presenta en el tres al seis por ciento de estos embarazos; mientras que en pacientes con HASC se presenta hasta en el 10 al 30% de los casos²⁰. Siendo importante señalar que el riesgo se incrementa notablemente cuando coexiste más de un factor de riesgo²⁰.

Existen múltiples marcadores clínicos de PE que han sido reportados en diversas investigaciones. De esta manera, diversas guías de práctica clínica que han incluido el tamizaje de predicción clínica de PE se han elaborado en base a varios modelos clínicos de predicción de esta enfermedad que se han desarrollado a lo largo de los últimos años. A continuación se muestran algunos de los principales estudios que han evaluado diversos marcadores clínicos para estimar el riesgo de PE:

Catov y cols. (Cohorte 1997-2003)

Realizaron un estudio de cohorte del año 1997-2003 en donde se incluyeron a 70,924 mujeres con el objetivo de estimar el riesgo para PE temprana o grave atribuible a HASC, DM, obesidad y embarazo múltiple, en mujeres caucásicas nulíparas y multíparas^{21,22}. En este estudio se observó que la HASC preexistente, la DM, la obesidad y el embarazo múltiple, se asociaron con el 22,3% (19,8-24,9%) de todos los casos de PE en mujeres nulíparas^{21,22}. Y que estas condiciones, o un embarazo previo con PE, se asociaron con el 52,2% (46,4 a 57,9%) de PE en las

mujeres multíparas^{21,22}. La PE temprana fue precedida por estas condiciones pre-existentes en el 34% (28,3 a 40,0%) de las mujeres nulíparas afectadas y en el 50% (37,5 a 63,4%) de las mujeres multíparas^{21,22}. La fracción de PE grave asociada a estas condiciones fue del 23% entre las nulíparas y el 59% entre las multíparas^{21,22}. Ser obeso o con sobrepeso se asoció con un 15-17% de riesgo para el desarrollo de PE temprana en mujeres nulíparas y multíparas^{21,22}. Con este estudio se concluyó también que las afecciones maternas y obstétricas preexistentes están asociadas con una alta proporción de casos de PE grave o temprana^{21,22}. La obesidad y el sobrepeso han contribuido de forma independiente para el riesgo de PE antes del término, un hallazgo con implicaciones potenciales para la salud pública^{21,22}. Esto significa que sí existe una asociación entre estas condiciones y PE; por lo que un 30-50% de los casos podría haberse evitado si estas condiciones hubieran sido eliminadas en la población^{21,22}.

Papageorgiou y colaboradores 2005²³

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico observacional de 16,806 pacientes en el cual se desarrolló un método para la estimación de un riesgo específico por paciente para PE, combinando la historia materna con el Doppler de arterias uterinas²³. Los factores clínicos maternos utilizados en este estudio fueron la raza, el IMC, la paridad, el antecedente de tabaquismo, el antecedente de HASC y la historia personal o familiar de PE²³. Con este modelo se obtuvo una tasa de falsos positivos del 25% con una tasa de detección para PE usando solo la historia materna del 45.3%, con una tasa de detección utilizando el doppler de la arteria uterina de 63.1% y una tasa de 67.5% cuando estos fueron combinados²³.

Duckit 2005

Este ha sido uno de los meta-análisis más importantes donde se reportan los principales factores de riesgo para PE, en donde se incluye el cálculo del riesgo relativo para cada uno de ellos (Tabla 1)²⁴

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA		
Historia Clínica	Riego Relativo	
	No ajustado (IC 95%)	Nivel de Evidencia
Edad materna		
≥ 40 múltipara	1.96 (1.34-2.87)	Ila
≥ 40 Primípara	1.68 (1.23-2.29)	Ila
Primigrávida	2.91 (1.28-6.61)	Ila
Preeclampsia previa	7.19 (5.85-8.83)	Ila
Antecedentes familiares (madre)	2.90 (1.70-4.93)	Ila
IMC ≥ 35 preembarazo	2.47 (1.66-3.67)	Ila
Embarazo gemelar	2.93 (2.04-4.21)	Ila y IIb
Condiciones médicas preexistentes:		
Diabetes Tipo I	3.56 (2.54-4.99)	Ila
Anticuerpos antifosfolípidos	9.72 (4.34-21-75)	Ila
Examen Físico		
IMC ≥ 35 en 1er Trimestre	1.55 (1.28-1.88)	Ila (III)
PA sistólica ≥ 130 mm Hg	2.37 (1.78-3.15)	IIb
PA diastólica ≥ 80 mmHg	1.38 (1.01-1.87)	IIb

Tomada de Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ. 2005 Mar 12;330.

Dos guías de práctica clínica elaboradas en el Reino Unido: PRECOG (Preeclampsia Community Guideline) y NICE, se basaron en estas revisiones sistemáticas para la elaboración de sus recomendaciones: la propuesta de estas guías es la investigación de estos factores de riesgo en la primera visita prenatal de rutina, idealmente antes de las 12 SDG, de manera que se utilicen para evaluar el riesgo de PE y elaborar un plan de acción posterior²⁴. El cálculo del riesgo

relativo no ajustado que se realizó en este meta-análisis facilita la selección de los factores que presentan una fuerza de asociación mayor con PE²⁴. En base a lo anterior, estas guías proponen por consenso, la referencia inmediata al especialista de las pacientes que en su primera visita prenatal tuvieron factores de riesgo con una fuerte asociación con PE²⁴. En este grupo se incluyen a pacientes con embarazo múltiple, con condiciones médicas preexistentes o agregadas, PAD ≥ 90 mmHg, y quienes tienen dos o más de los restantes factores de riesgo mencionados en la Tabla 1²⁴.

En otros estudios de cohorte, casos y controles y estudios observacionales no incluidos en este meta-análisis (por muestras insuficientes), realizados por diversos autores entre los años 2002 y 2008, se encontró que los siguientes factores también pueden asociarse con mayor riesgo de PE: intervalo intergenésico ≥ 10 años (Nivel de evidencia Ila/b), hipertensión preexistente (Nivel de evidencia Ila/b, III),

enfermedad renal preexistente (Nivel de evidencia IIa, III), PAD ≥ 80 mmHg (Nivel de evidencia IIb, III) y proteinuria ($\geq 1+$ en tira reactiva o ≥ 0.3 g) (Nivel de evidencia III)²⁵⁻²⁷. Las pacientes con PE previa tiene mayores probabilidades de recurrencia y de que ésta se inicie en etapas tempranas del embarazo (entre cero y cuatro semanas antes que en el embarazo anterior), y que sea de tipo grave y con resultados perinatales desfavorables relacionados con la prematuridad (Nivel de evidencia IIa)²⁵⁻²⁷.

Poon y colaboradores 2008

Este estudio de detección de PE por la historia materna identificó al 30% de las pacientes que desarrollaron PE, con una tasa de falsos positivos del 10% para el desarrollo de PE temprana que requirieron el nacimiento antes de la semana 34 de gestación; y el 20% para la PE tardía con una tasa de falsos positivos del 5%²⁸.

Llurba y colaboradores 2009

Estudio multicéntrico prospectivo de 6,035 mujeres con embarazos únicos entre las 19 y 22 SDG, en donde se comparó el Doppler de la arteria uterina y los factores de riesgo maternos para la predicción de inicio temprano de PE y/o RCIU y la predicción de PE de inicio tardío y/o RCIU, en donde se encontró que el Doppler de la arteria uterina es mejor en la predicción de la PE grave temprana y la predicción de la PE asociada a RCIU, en comparación con la historia clínica materna; mientras que la historia clínica materna sola fue similar al Doppler de la arteria uterina en la detección de la PE tardía²⁹. En este estudio se evaluaron los siguientes factores clínicos maternos: edad, nuliparidad, raza, IMC, tabaquismo, presencia de HASC, DM, antecedente de PE, antecedente de óbito y RCIU, antecedente de aborto y muerte fetal²⁹.

Direkvand y colaboradores 2010

Estos autores realizaron un estudio de mayo a septiembre del 2010 en 610 mujeres, donde se buscó la relación entre los antecedentes maternos y el riesgo de desarrollar PE³⁰. Se encontró que el antecedente de PE, la HASC y el antecedente de

infertilidad mostraron ser buenos predictores independientes para el desarrollo de PE con un OR de 5.46 (IC 2.48-12.1), 2.34 (IC 1.034-4.4) y 3.07 (IC 95% 1.3-5.8) respectivamente³⁰. Este estudio reportó que ante el antecedente de PE, el antecedente de HASC e historia de infertilidad, la exactitud de este modelo para predecir la situación real de casos fue de 90,7%³⁰. Este estudio reafirmó lo encontrado en otros estudios realizados por Mostello en el 2002, Dekker y Sibai en el 2001 y Qui en el 2003 en donde la HASC es uno de los principales determinantes para el desarrollo de PE en nuestra población, ya que en las mujeres con antecedentes de HASC se aumentó el riesgo de PE en un 38% en comparación con las mujeres normotensas³⁰.

González y colaboradores 2000

Estudio de casos y controles realizado en nuestro país donde se incluyeron un total de 300 pacientes: 150 casos con criterios diagnósticos de PE y 150 pacientes con embarazos normales. Estos autores encontraron que el antecedente de PE en embarazo previo, el antecedente familiar de PE y el IMC anormal fueron buenos predictores de PE con OR de 23.7, 1.62 y 1.6 respectivamente³¹.

Poon y cols. 2010

Mostraron que los factores de riesgo significativamente asociados con PE predijeron PE de comienzo temprano y tardío con diferentes tasas de detección, del 37 y 28,9%, respectivamente, con falsos positivos del 5%. Interesantemente, diferentes subconjuntos de factores fueron mejores prediciendo PE temprana (historia previa de PE, raza negra, hipertensión preexistente y uso previo de inductores de la ovulación) y PE tardía (historia familiar o materna de PE, raza blanca, IMC y edad materna); reflejando diferentes vías fisiopatológicas para ambas formas clínicas^{15,16,32}. Este Screening como se sugiere por el NICE habría dado lugar a una tasa de falsos positivos del 64,1%, con tasas de detección de 89,2 y 93,0% para la PE temprana y la PE tardía respectivamente³².

Revisión sistemática Pedrosa y colaboradores 2011

En relación a las pruebas de tamizaje para PE, esta revisión demostró que el rendimiento de las pruebas de detección fue consistentemente y sustancialmente mejor en la predicción de PE temprana, en comparación con PE tardía³³. Los resultados encontrados en esta revisión también apoyaron la idea de que estos dos tipos de PE hablan de entidades distintas³³. En cuanto a establecer para que tipo de población debe ir dirigido cada tipo de tamizaje, si para población de alto o de bajo riesgo; esta revisión analizó tres estudios que evaluaron el rendimiento de las pruebas de detección en poblaciones de alto riesgo que se caracterizan por la presencia de ciertos factores de riesgo en la historia materna³³. La detección de una población de alto riesgo preseleccionado es de especial interés, cuando la condición proyectada es poco frecuente, como es el caso de la PE temprana³³. Suponiendo que la sensibilidad y la especificidad de la prueba de detección se mantienen constantes, el valor predictivo positivo aumenta cuando se aplica a una población con una mayor prevalencia de la enfermedad³³. Aunque curiosamente, sin embargo, en esta revisión la precisión de las pruebas fue consistentemente menor en los estudios mencionados anteriormente, que en los estudios de poblaciones de bajo riesgo³³.

Seed y colaboradores en el 2011

Estos autores publican un modelo para la predicción de PE y de recién nacidos (RN) pequeños para la edad gestacional (PEG) basado en una combinación de factores clínicos de riesgo en mujeres de alto riesgo³⁴. Este se aplicó en 1,687 mujeres con obesidad en su primer embarazo, con HASC o antecedente de PE³⁴. El riesgo encontrado para PE fue de un siete por ciento en mujeres primíparas obesas sin hipertensión, hasta un 30% cuando el antecedente de PE e HASC ocurrieron juntos³⁴.

North y colaboradores 2011

Estos autores describieron otro modelo aplicado en una cohorte de mujeres sanas y nulíparas entre las 14-16 SDG; los factores clínicos evaluados fueron la edad, la

presión arterial media, el IMC, la historia familiar de PE, el peso materno y el antecedente de sangrado vaginal en los últimos cinco días^{4,15}. La adición de los índices de Doppler de la arteria uterina durante la validación interna del modelo no hizo mejorar el rendimiento del modelo^{4,15}. Se refirieron al especialista las pacientes que en base al estudio tuvieron una probabilidad de PE generada por el modelo de al menos 15% o un Doppler de la arteria uterina anormal^{4,15}. Nueve por ciento de las mujeres nulíparas se refirieron con el especialista, de las cuales 21% desarrollaría PE^{4,15}. Los autores llegaron a la conclusión de que la capacidad de predecir la PE en mujeres nulíparas sanas usando los factores clínicos es limitada y requiere la validación externa en otras poblaciones^{4,15}. También concluyen que en la actualidad, debido a la escasez de grandes estudios prospectivos, no se puede estimar con precisión el riesgo de PE a partir de combinaciones de factores de riesgo clínicos, ya que reportan que la mayoría de los estudios que se han realizado corresponden a cohortes que incluyeron mujeres de alto riesgo y los mejores factores predictores de PE (condiciones médicas subyacentes que predisponen a la PE o antecedentes de PE) los cuales no son aplicables a las mujeres nulíparas sanas⁴.

Akolekar y colaboradores 2011

Estos autores elaboran los algoritmos actualmente utilizados por la “Fetal Medicine Foundation” para la predicción de PE, que combinan las características maternas a las 11-13 SDG e identifican potencialmente al 33, 27.8 y 24.5% de los embarazos que posteriormente desarrollarán PE temprana (antes de las 34 SDG), intermedia (Entre las 34 y 37 SDG) y tardía (Después de las 37 SDG) respectivamente con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento^{35,36}. Estos autores señalan que los padecimientos preexistentes, como: HASC, nefropatía, DM y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) confieren un aumento de riesgo obstétrico y de resultados perinatales desfavorables relacionados con PE^{16,19,36}. Este enfoque trata esencialmente cada uno de los factores de riesgo como una prueba de detección por separado, lo cual clasifica falsamente dos tercios de la población obstétrica como de alto riesgo con la necesidad consecuente de monitoreo intensivo en estas pacientes^{4,15,24,32,35,36}. Por lo anterior se propone que un enfoque alternativo sería

combinar las características maternas de cada paciente mediante un análisis multivariado para estimar el riesgo específico para el desarrollo de PE para cada individuo^{4,15,24,32,35,36}. Con este enfoque se detectaría alrededor de un tercio de los embarazos que desarrollarán PE con una tasa de falsos positivos del 10%. Así mismo, con este tipo de tamizaje se reduciría el número de visitas prenatales a las mujeres de bajo riesgo^{4,15,24,32,35,36}. En general, las razones de momios, para los factores de riesgo en la historia de la madre que definen un riesgo *a priori* para la PE, son inversamente proporcionales a la edad gestacional al parto, con relaciones más altas para la enfermedad temprana en comparación con la PE intermedia o de aparición tardía, encontrando que el riesgo de recurrencia de PE fue de hasta 38.6% en mujeres quienes la presentaron antes de las 28 SDG comparado con un 29.1% en mujeres quienes la presentaron entre las 29 y 32 SDG ^{30,35,36}.

Uno de los últimos modelos de predicción de PE es el **de Kuc y colaboradores en el 2013**; en el cual mediante un estudio de casos y controles, mostró que los marcadores séricos, combinados con las características maternas tales como la edad, el peso, la altura, la nuliparidad, el consumo de tabaco y la presión arterial media en el primer trimestre, son una poderosa herramienta para predecir la PE en el primer trimestre³⁶. Esta herramienta fue mejor para la predicción de PE temprana que para PE tardía³⁷. Sin embargo, en el análisis específico, se encontró que las características maternas basadas en la información médica de rutina fueron los predictores más informativos para PE temprana³⁷. En cuanto a la PE tardía, se encontró que las características maternas, la presión arterial media y los marcadores séricos son de igual importancia³⁷. Estos datos están de acuerdo con los hallazgos encontrados por Poon y colaboradores³².

A parte de los factores de riesgo evaluados por los diferentes estudios antes mencionados; otros factores de riesgo que también han sido descritos por otros autores son: los factores inmunológicos, una nueva pareja, la edad gestacional y el peso al nacimiento de la paciente (con riesgos elevados para las mujeres nacidas antes de las 34 SDG o que pesan menos de 2.500 g al nacer), la presencia de anomalías congénitas o cromosómicas, una mola hidatiforme, el hydrops fetal, la

ovodonación, la inseminación con donante, una infección urinaria, la presencia de trombofilias, y los factores ambientales tales como vivir a gran altitud y el estrés. Aunque la búsqueda de estos factores de riesgo es importante, no pueden predecir por si solos con eficacia la PE^{19,30}.

Recientemente la ACOG en su último boletín sobre Hipertensión en el embarazo en el 2013, reporta a las siguientes características como factores de riesgo para PE₆ (Tabla 2):

Tabla 2: FACTORES DE RIESGO PARA PREECLAMPSIA: ACOG 2013
<ul style="list-style-type: none">• Primiparidad• Antecedente de PE• HASC o enfermedad renal crónica (ERC) o ambas• Historia de trombofilia• Embarazo múltiple• Fertilización in vitro• Historia familiar de PE• DM tipo 1 ó 2• Obesidad• Lupus eritematoso sistémico (LES)• Edad materna avanzada (mayores de 40 años)

En este boletín se hace mención que el riesgo de PE se incrementa del doble al cuádruple si un paciente tiene un pariente de primer grado con antecedentes médicos de la enfermedad y se incrementa siete veces si la PE complicó embarazos anteriores₆. La gestación múltiple es un factor de riesgo adicional; el embarazo triple presenta mayor riesgo para PE que el embarazo doble₆. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos también se asocian con mayor probabilidad de PE, al igual que la madre con edad mayor de 40 años, la DM, la obesidad y la hipertensión preexistente₆. El aumento de la prevalencia de la HASC y otras enfermedades médicas comórbidas en las mujeres mayores de 35 años pueden explicar el aumento de la frecuencia de PE entre las mujeres mayores₆. Según la ACOG ha sido difícil evaluar como las diferencias raciales influyen en la incidencia y severidad de la PE debido a la confusión dada por factores como el nivel socioeconómico y cultural₆. No obstante, es importante recordar que la mayoría de los casos de PE ocurre en

nulíparas sanas y en mujeres sin otros riesgos evidentes. Los intentos de predecir la PE durante el embarazo temprano utilizando estos factores de riesgo clínicos han puesto de manifiesto valores predictivos modestos, con la detección del 37% de las pacientes que desarrollan PE de inicio temprano y del 29% de las que desarrollan PE de inicio tardío, con tasas de falsos positivos del cinco por ciento⁶.

En base a los modelos antes descritos, diversos autores han propuesto una clasificación de riesgo en base a la presencia o ausencia de diversos factores clínicos, con la finalidad de la detección de estos factores de riesgo desde la primera consulta prenatal por el médico de primer contacto²⁰. Un ejemplo de esta clasificación es la elaborada en base a lo reportado por Gibson y colaboradores y modificada y propuesta en nuestro país por Lagunes y colaboradores en el 2011 la cual se muestra a continuación en la Tabla 3 ^{20,38}:

Grado de riesgo	Factores de riesgo para desarrollar preeclampsia	Responsable de la atención prenatal
Bajo	Ningún factor de riesgo	Control prenatal por enfermera especialista en medicina familiar
Moderado	Uno de los siguientes factor de riesgo personales: <ul style="list-style-type: none"> ■ Primer embarazo ■ Primipaternidad ■ Edad menor de 18 años ■ Historia familiar de preeclampsia en familiares de primer grado ■ Raza negra ■ Obesidad (IMC > 30) ■ Intervalo intergenésico < 2 años o > 10 años ■ Presión diastólica al inicio del embarazo entre 80 y 89 mm Hg 	Control prenatal por médico familiar
Alto	Dos o más factores de riesgo personales. Uno o más de los siguientes factores médicos maternos: <ul style="list-style-type: none"> ■ Hipertensión arterial preexistente ■ Hipertensión gestacional ■ Edad materna ≥ 40 años ■ Diabetes mellitus tipo 1 o 2 ■ Enfermedad renal (nefropatía preexistente o proteinuria (≥ 1+ en más de una ocasión o cuantificada ≥ 0.3 g/24 horas) ■ Lupus eritematoso sistémico ■ Obesidad mórbida ■ Trombofilias ■ Antecedente personal de migraña ■ Uso de antidepresivos inhibidores de serotonina en primer trimestre de la gestación ■ Historia de preeclampsia en gestaciones previas Uno o más de los siguientes factores fetoplacentarios: <ul style="list-style-type: none"> ■ Embarazo múltiple ■ Hidropesía fetal ■ Enfermedad trofoblástica gestacional ■ Triploidias 	Control prenatal por médico ginecoobstetra en segundo nivel de atención

IMC = Índice de masa corporal
Modificado de Gibson P, Carson MP. Hypertension and pregnancy. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/261435-overview>

Tabla 3. Estratificación de pacientes embarazadas con base en la probabilidad de desarrollar PE₂₀

Sin embargo, a pesar de dicha propuesta, el lineamiento técnico para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la PE de la Secretaría de Salud en México, recomienda investigar los factores de riesgo conocidos, pero no establece umbrales de referencia para el envío a segundo y tercer nivel³⁹. Por lo tanto, no existe un método de detección en nuestro país que establezca o marque un umbral basado en razones de verosimilitud, que identifique de manera semi cuantitativa, qué pacientes deberían tener una atención más estrecha y especializada para la prevención y detección precoz de PE.

En general, la validez de las pruebas disponibles para la predicción de PE son difíciles de evaluar como resultado de la ausencia de un *gold standard* para confirmar el diagnóstico, y los estudios realizados se han basado en la detección de criterios clínicos para confirmar el diagnóstico⁴⁰. En base a esto, se propone establecer un instrumento que pondere el riesgo individual de las pacientes, y que detecte a la mayor población con riesgo alto de PE, que sea de bajo costo, sencillo de aplicar y cuantificar, y que pueda ser aplicado a toda la población.

Un nuevo instrumento de predicción de PE en México basado en las características clínicas maternas accesible a toda la población

El objetivo de este proyecto de investigación consiste en diseñar, estandarizar y validar un instrumento clínico ponderado para identificar aquellas pacientes con mayor probabilidad de desarrollar PE utilizando solamente los antecedentes clínicos maternos. Se propone como una herramienta útil en el tamizaje de pacientes en población general, en especial en sitios donde no se cuenta con marcadores séricos y ultrasonido Doppler, como ocurre frecuentemente en centros de primer, segundo o incluso en ocasiones en centros de tercer nivel de atención de salud en nuestro país; esto con el objetivo de que esta herramienta supere la tasa de detección de pacientes con riesgo de PE de los modelos ya descritos.

En la primera etapa de este proyecto de investigación se realizó el diseño y la estandarización del instrumento clínico ponderado para identificar pacientes con alta probabilidad de presentar PE en la población general. Para ello, se diseñó un instrumento clínico en base a la revisión de la literatura médica, identificando las variables clínicas maternas más importantes relacionadas con el riesgo de PE.

Se estandarizó el instrumento incluyendo dos evaluadores: se seleccionaron 15 expedientes al azar para la aplicación del instrumento recién creado; cada expediente fue revisado en dos ocasiones no consecutivas por dos evaluadores⁴¹. Se

realizó el análisis estadístico, utilizando la evaluación de la concordancia, con el índice de Kappa. La concordancia interobservador (kappa) fue de 0.838 (IC 05% 0.721-0.956) y en la intraobservador en el evaluador 1 y 2, se obtuvo un índice de Kappa de 0.954 (IC 95% 0.891-1.017) y 0.928 (IC 95% 0.848-1.009) respectivamente. Los resultados en conjunto de la concordancia intra e interobservador demostraron que el instrumento creado es una herramienta reproducible y que por lo tanto cumple uno de los requisitos básicos de las fases iniciales del diseño de una herramienta clínica⁴¹.

El instrumento tiene las características de ser sencillo, de aplicabilidad rápida, donde se expresa únicamente la presencia o ausencia del factor de riesgo evaluado.

Se realizó el diseño del instrumento clínico ponderado en base a lo revisado en la literatura médica disponible para la inclusión de los factores de riesgo, así como para el cálculo de los riesgos relativos (RR) y las razones de verosimilitud (LR) para la presencia o ausencia de cada factor de riesgo. Los RR's y LR's fueron obtenidos a partir de un meta análisis que fue realizado tomando en cuenta los principales estudios de cohorte que se han realizado para estudiar los diferentes factores clínicos relacionados con el desarrollo de PE. Se incluyeron dentro de este meta análisis cada uno de los artículos originales de la revisión sistemática publicada por Duckitt en el 2005²⁴; la cohorte realizada por Akolekar y colaboradores de marzo del 2006 a septiembre del 2009 donde incluyó a 752 pacientes con PE y 32850 pacientes sin PE³⁶; las cohortes realizadas por Plascencia y colaboradores en el 2007 y 2008, incluyendo en la primera a 5148 pacientes sin PE y 107 pacientes con PE⁴² y en la segunda a 3107 pacientes entre las 11-13.6 SDG⁴³; la cohorte de Audibert en el 2010 donde se evaluaron 853 pacientes sin PE y 40 con PE⁴⁴; la cohorte del Danish National Birth realizada por Catov y colaboradores de 1997-2003 donde se incluyeron 2117 pacientes con PE y 68807 pacientes sin PE²¹; la cohorte de Herraiz en el 2009 donde se evaluaron 152 embarazos de alto riesgo⁴⁵; la cohorte de Onwudiwe en el 2008 que evaluó a 3358 mujeres entre las 22-24 SDG⁴⁶; la cohorte realizada por la Fetal Medicine por Papageorghiou en el 2005 que incluyó a

16806 pacientes con embarazos únicos²³; y los meta análisis realizados por la WHO (Organización Mundial de la Salud) y por la IADPSG (The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups) donde se evaluó la relación entre diabetes mellitus gestacional y PE⁴⁷; así como el último meta análisis de Cochrane donde se evaluó el beneficio de la ASA⁴⁸. Las características de cada uno de estos estudios se muestran a continuación en la Tabla 4:

TABLA 4. Características de los Estudios incluidos para el cálculo de RR y LR para el instrumento de predicción de PE mediante antecedentes y características clínicas maternas.			
ESTUDIO	FACTORES EVALUADOS	PACIENTES INCLUIDOS	CARACTERISTICAS PRINCIPALES
Revisión sistemática de Duckit 2008 ²⁴	SAAF	2562	Estudios realizados entre 1966 y 2002
	DM pregestacional	56968	
	PE previa	46972	
	Historia familiar de PE	954	
	Nuliparidad	342547	
	Embarazo gemelar	53028	
	IMC >30	64789	
	Edad materna >40 años	8382	
	HASC	19309	
Akolekar 2011 ³⁶	Paridad, Historia familiar de PE, Embarazo asistido o espontáneo, HASC, DM pregestacional	Sin PE= 32850 Con PE= 752	Cohorte realizada en embarazos entre las 11 y 13 semanas con 6 días de gestación, entre marzo del 2006 y septiembre del 2009.
Plascencia 2007 ⁴²	Nuliparidad, Antecedente personal de PE, concepción asistida, HASC, DM pregestacional, SAAF, Trombofilia.	Sin PE= 5148 Con PE= 107	Cohorte que incluye embarazos únicos entre las 11 y 13 semanas con 6 días de gestación.
Plascencia	Nuliparidad, PE previa,	Sin PE=	Cohorte que incluye embarazos

2008 ₄₃	Historia familiar (madre con PE), concepción asistida, HASC, DM pre gestacional, SAAF, Trombofilia.	2668 Con PE= 93	entre las 11 y 13 semanas con 6 días de gestación.
Audibert 2010 ₄₄	HASC, DM pre gestacional, Enfermedades autoinmunes, Trombofilia, ERC.	Sin PE= 853 Con PE= 40	Cohorte que incluye embarazos únicos entre las 11 y 13 SDG, realizado entre noviembre del 2006 y junio del 2008.
Catov 2007 ₂₁	IMC >30, HASC, DM pre gestacional, embarazo múltiple, PE previa, Nuliparidad.	Sin PE= 68807 Con PE= 2117	Cohorte de la Danish National Birth realizada entre 1997-2003.
Herraiz 2009 ₄₅	Nuliparidad, PE previa, HASC, DM pre gestacional, IMC >30, ERC, enfermedad autoinmune.	Sin PE= 132 Con PE= 20	Cohorte realizada en embarazos de alto riesgo.
Onwudiwe 2008 ₄₆	Nuliparidad, PE previa, Embarazo asistido, HASC, DM pregestacional, SAAF, trombofilia.	Sin PE= 2880 Con PE= 101	Cohorte de mujeres atendidas entre las 22-24 SDG.
Papageorghiou 2005 ₂₃	Diabetes pregestacional, ERC, HASC, PE previa, Nuliparidad.	Sin PE= 16437 Con PE= 369	Cohorte de la Fetal Medicine de embarazos únicos atendidos en el control prenatal de rutina.
Meta análisis de la WHO ₄₇	Relación entre Diabetes Mellitus Gestacional (DMG) y PE.	26677	
Meta análisis de	Relación entre DMG y PE.	35052	

la IADPSG ⁴⁷			
Revisión Cochrane 2007 ⁴⁸	Revisión sobre el uso de ASA en la prevención de PE y sus complicaciones.	32891	

Posterior a obtener cada uno de los artículos originales y sus datos, éstos se analizaron en el programa MEDCALC (<http://www.medcalc.org>), y se obtuvo en base a estos los RR para cada uno de los factores de riesgo evaluados. (Ver anexo 3 y Tabla 5).

Tabla 5: Riesgos Relativos para los factores de riesgo asociados con PE		
FACTOR DE RIESGO	RR	IC (95%)
Obesidad (IMC ≥30)	2.55	2.39-2.72
Edad ≥40 años	1.96	1.57-2.43
Nuliparidad	2.52	2.38-2.66
PE Previa	7.59	6.9-8.35
Embarazo múltiple	2.62	2.23-3.07
DM pregestacional	3.07	2.59-3.64
Enfermedades Autoinmunes (En conjunto)	2.43	1.78-3.33
SAAF	4.00	2.5-6.41
LES	1.35	0.68-2.66
Artritis Reumatoide	1.97	1.14-3.41
HASC	4.05	3.67-4.47
Consumo de ASA	0.83	0.77-0.89
Trombofilia	1.88	0.56-6.30
Embarazo asistido	1.42	1.08-1.87
ERC	1.25	0.48-3.26
DMG	1.66	1.56-1.78

En base a los resultados anteriores, se incluyeron en total las nueve primeras variables que involucran características demográficas, antecedentes obstétricos y antecedentes patológicos que se involucran más significativamente con la

presentación de PE; además, se tomó también en cuenta al consumo de ASA ya que ha sido el único fármaco que ha probado modificar la evolución de la enfermedad en la población general, tomándose como factor protector para el desarrollo de PE. De esta manera, se encontraron e incluyeron como principales variables a evaluar las siguientes (Tabla 6):

Tabla 6: Fisiopatología de los Factores de Riesgo seleccionados relacionados con PE		
FACTOR DE RIESGO	FISIOPATOLOGÍA	RR /OR
1	Obesidad	Ligada a un proceso sistémico de estrés oxidativo con incremento de las citocinas asociadas con la inflamación (principalmente en mujeres con un IMC mayor a 30), lo cual da como resultado final un daño endotelial sistémico ⁴⁹⁻⁵¹ .
2	Edad materna de riesgo (40 años o más)	RR 2.55 (2.39 a 2.72).
		No se conoce con exactitud el evento fisiopatológico que produce este riesgo pero se han propuesto varias teorías: daño endotelial producido por la edad misma o por las enfermedades concomitantes asociadas con la edad como la HASC, la DM, etc. ⁵² ; además de un incremento en la presión arterial basal producido por el incremento por la edad ⁵³ , y por las enfermedades crónicas que se presentan con una mayor incidencia a esta edad ⁵⁴ .
3	Nuliparidad	RR 1.96 (1.57-2.43).
		Por una adaptación inmunológica alterada. Por alteración en el proceso de angiogénesis a nivel placentario ⁴⁴ . Mayor aumento en la resistencia a la insulina en mujeres primíparas en relación con multíparas en el primer trimestre de la gestación ⁵⁰ .
4	Antecedente de PE en embarazo previo	RR 2.52 (2.38-2.66).
		No existe una vía fisiopatológica única que explique la recurrencia de PE, el riesgo de recurrencia de PE varia de 13-65%, el cual depende de factores obstétricos como la edad gestacional a la que se presenta, edad gestacional de resolución del embarazo, severidad, raza; y la comorbilidad asociada como obesidad,
		RR 7.59 (6.90-8.35).

		HASC, y DM que contribuyen a la disfunción endotelial, retención de sodio y aumento de la actividad del sistema nervioso simpático por hiperinsulinemia ⁵⁵ .	
5	Embarazo múltiple	Por 2 probables mecanismos: 1) Hiperplacentosis con desequilibrio entre el receptor Flt-1 y sFlt-1 y la subsecuente liberación de una mayor cantidad de factores antiangiogénicos. 2) Un estado hiperdinámico que se caracteriza por un incremento del gasto cardiaco y una disminución de las resistencias vasculares periféricas, alterando la perfusión gradualmente, dando como resultado aumento en el tono vascular hasta llegar hipertensión ⁵⁶ .	RR 2.62 (2.23-3.07).
6	Diabetes Mellitus Pre-Gestacional	Por daño endotelial producido por incremento del estrés oxidativo en la paciente diabética que se incrementa durante el embarazo por la liberación de lípidos oxidados por parte de la placenta ⁵⁷ . Daño en la microvasculatura producido por aterosclerosis resultado del mal control de la enfermedad previo al embarazo que condiciona la presencia de vasoespasmo dando como resultado nuevamente el daño endotelial, con liberación de especies reactivas de oxígeno e isquemia ⁵⁸ . Daño renal, producido por un daño a nivel glomerular causado por el mal control de la enfermedad previo al embarazo, con daño endotelial a nivel renal que predispone a la presentación de trastornos hipertensivos. Resistencia a la insulina, como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión y daño vascular ⁵⁹ .	RR 3.07 (2.59-3.64).
7	Enfermedades autoinmunes	El LES presentan un riesgo incrementado asociado con la actividad de la enfermedad, es un proceso de vasculitis a nivel placentario que da como resultado daño endotelial, formación de trombos y áreas de infartos mediado por la activación de anticuerpos maternos que son activados por exteriorización de la fosfatidilserina a nivel del trofoblasto,	Enfermedades Autoinmunes en conjunto: RR 2.43 (1.78-3.33) SAAF: RR 4.00 (2.5 a 6.41).

	<p>además de este mecanismo; el daño vascular previo al embarazo, el daño renal presente en estas pacientes, así como los trastornos inmunológicos como la activación del complemento, producen un incremento en la frecuencia de presentación de trastornos hipertensivos en el embarazo⁶⁰. El SAAF se asocia per se con la formación de trombos e isquemia por las alteraciones en la coagulación propias de la enfermedad; además en el trofoblasto la presentación de la fosfatidilserina produce una activación de los anticuerpos antifosfolípidos con una subsecuente activación del complemento que da como resultado daño endotelial y por lo tanto daño placentario, lo cual depende de la actividad de la enfermedad durante la gestación. Artritis reumatoide (AR): En algunos casos cuando está asociada a la presencia de anticuerpos anti-Ro/SSA puede incrementar el riesgo, sin embargo es controversial y para la mayoría de los autores la presencia de AR no representa un factor de riesgo para el desarrollo de PE⁶¹.</p>	<p>LES: RR 1.35 (0.68-2.66)</p> <p>Artritis reumatoide: RR 1.97 (1.14-3.41).</p>
<p>8</p> <p>Hipertensión arterial sistémica crónica</p>	<p>Asociado a la edad gestacional de presentación:</p> <p>a) PE que se agrega a HASC antes de las 34 SDG, existe incremento de factores antiangiogénicos sFlt1- sEng asociada con disminución de factores antigénicos PlGF y VEGF como reflejo una disfunción placentaria grave⁶²</p> <p>b) PE que se agrega a HASC cercana al termino: Desequilibrio entre la relación de factores angiogénicos/antiangiogénicos pero de menor intensidad que refleja la disfunción placentaria menor que en la PE de inicio temprano⁶². Además de la disfunción placentaria, tiene un proceso sistémico de estrés oxidativo y daño endotelial⁶².</p>	<p>RR 4.05 (3.67-4.47).</p>
<p>9</p> <p>Prevención de PE con ASA</p>	<p>El ASA mantiene la relación tromboxano/prostaciclina a través bloqueo selectivo de la ciclo-oxigenasa plaquetaria</p>	<p>RR 0.83, IC 95%: 0.77–0.89⁴⁸</p>

que conlleva a una disminución en la concentración de hasta el 90% de Tromboxano; por otra parte la dosis baja es insuficiente para bloquear la producción endotelial de ciclo-oxigenasa por lo que es capaz de sintetizar prostaciclina que es un vasodilatador y antiagregante plaquetario⁶³.

A cada variable se le calculó y otorgó un valor ponderado de acuerdo a los LR's de cada factor de riesgo de acuerdo a la evidencia encontrada en la literatura. Lo anterior con la finalidad de calcular un riesgo individualizado para cada paciente, por lo que se establecieron los siguientes LR's para cada factor de riesgo (Tabla 7):

Tabla 7. Valores de verosimilitud para los factores de riesgo en PE utilizados en el instrumento clínico ponderado para la predicción de PE.

No. Item	FACTOR	LR+	LR-
1	Obesidad pre gestacional (IMC \geq 30)	2.5	0.86
2	Edad Materna \geq 40 años	1.64	0.86
3	Primigesta	1.42	0.58
4	Antecedente de PE	5.09	0.49
5	Embarazo múltiple actual	3.00	0.95
6	DM Pre Gestacional	2.00	0.98
7	Enfermedades Autoinmunes	4.66	0.88
8	HASC	5.00	0.91
9	Sin consumo actual de ASA como profilaxis de PE	1.1	0.9

En el proyecto anterior se estableció la validez lógica o aparente donde se evaluó que el cuestionario midiera lo que tiene que medir siendo evaluada también por un grupo de expertos y por los propios sujetos que participaron en la estandarización del instrumento⁴¹. Se determinó la validez de contenido al contemplarse en este instrumento todos los aspectos relacionados con el concepto en estudio, donde cada uno de los ítems utilizados conforman una muestra representativa de los componentes del constructo que pretende medir. Se estableció la relevancia de cada

uno de los ítems del cuestionario y su relación con el desarrollo de PE basados en la mejor evidencia de la literatura (Tabla 6). Por lo tanto, se garantizó de manera empírica que el contenido del instrumento fuera adecuado ^{41,64,65}.

En el presente estudio se completará el proceso de validación del instrumento con la elaboración de las curvas de ROC que nos permitan determinar los puntos de corte que representen la mayor sensibilidad y especificidad posible para la detección de pacientes con riesgo elevado de desarrollo de PE en base a las características y antecedentes clínicos de la paciente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El empleo de herramientas de predicción y profilaxis temprana puede suponer el mayor avance ocurrido en los últimos 30 años para el manejo de la PE. Sin embargo, a pesar de que se han desarrollado sistemas de tamizaje que combinan varias herramientas para mejorar la sensibilidad en la detección de la enfermedad (características clínicas y patológicas, marcadores bioquímicos, ultrasonido Doppler); en países como México, no es posible su aplicación a las pacientes que así lo requieren: Los marcadores séricos pocas veces o nunca están disponibles, inclusive en centros de tercer nivel por su poca disponibilidad y su alto costo económico. Por otra parte, aunque el uso de Doppler está mayormente difundido, no siempre se cuenta con equipos necesarios y el personal capacitado para la realización del mismo en todos los centros de atención de pacientes embarazadas, sobre todo en el primer nivel de atención, nivel en el cual es atendido la mayoría de la población.

Hasta el momento, no existe una prueba de predicción clínica útil para PE, la cual se define como aquella que idealmente debe ser simple, rápida y no invasiva, de bajo costo, fácil de llevar a cabo en la gestación temprana, y que impongan las mínimas molestias o riesgos; pero sobre todo, que esté disponible para toda la población tanto de alto y bajo riesgo, y que pueda ser aplicada por médicos en todos los niveles de atención.

Debido a la problemática anterior, se propone una herramienta que sea capaz de identificar a las paciente con alto riesgo de desarrollar PE que cumpla con las características antes mencionadas y que pueda ser difundida y aplicada por todo el personal de salud.

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades hipertensivas del embarazo y en especial la PE, son las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal y materna. Constituye, junto con las hemorragias y las infecciones, la tríada que origina la mayoría de las muertes maternas. Se calcula que anualmente mueren en el mundo 50 000 mujeres por PE²⁰. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) atribuyó a los trastornos hipertensivos del embarazo la mayor parte de las muertes maternas que ocurren en América Latina y el Caribe, dando una cifra global de 25.7% del total (rango de 7.9-52.4)^{20,66}. En nuestro país, la PE constituye la causa principal de mortalidad materna, representando el 34% de las muertes^{7,20}.

Para pacientes sin factores de riesgo, la incidencia mundial de PE se calcula del tres al ocho por ciento, y en mujeres con factores de riesgo en 15 a 20%^{8,20}; el riesgo de PE es dos a cinco veces mayor en las embarazadas con antecedentes maternos de este trastorno¹⁹. De acuerdo al Departamento de Estadística del INPer en nuestro país, la prevalencia de esta patología en las pacientes atendidas en este hospital en el año 2012 fue del ocho por ciento¹³. Además, la PE es la principal causa de nacimiento pretérmino por indicación médica y cuando se asocia a desprendimiento prematuro de placenta y RCIU se relaciona con morbilidad perinatal y secuelas a largo plazo^{1,8-10}.

La PE tiene un curso impredecible con consecuencias graves tanto para la madre como para el feto¹⁹. En la madre, puede causar enfermedad cardiovascular prematura, como HASC, isquemia cardíaca y accidentes cerebrovasculares; mientras que los niños nacidos después de la PE, o que son relativamente pequeños al nacer, tienen mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria y síndrome metabólico en la vida adulta¹⁹.

Existe la necesidad de detener el aumento de la mortalidad materna y perinatal por PE en nuestro país¹⁹. De acuerdo con estimaciones del Consejo Nacional de

Población acerca de la evolución de las principales causas de muerte materna en México (periodo 1955-2004), desde el decenio de 1990 la PE muestra una franca tendencia ascendente¹⁹. El alarmante incremento porcentual que ocurrió en ese periodo se reflejó en un cambio de su contribución a la mortalidad que, de acuerdo con las cifras publicadas, paso a ser de una de cada 10, a una de cada tres defunciones maternas¹⁹.

En México, el lineamiento técnico para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la PE de la Secretaria de Salud recomienda investigar los factores de riesgo conocidos para PE; sin embargo, no existen puntos de corte para definir a las pacientes con alto riesgo de esta enfermedad, para que éstas reciban una atención en segundo y tercer nivel³⁹. Debido a lo anterior, es urgente desarrollar una herramienta que nos permita detectar a las mujeres con alto riesgo a edades gestacionales tempranas, para tomar medidas que nos ayuden a prevenir su recurrencia, el desarrollo de la enfermedad; o en el peor de los casos, el manejo oportuno de la misma.

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de este padecimiento, y la ponderación de los mismos, permitirían desde el primer nivel de atención, por un lado, clasificar a las pacientes en grupos de riesgo y; por otro, modificar los factores susceptibles disminuyendo la incidencia de la enfermedad y su gravedad^{20,24,67}. En base a lo anterior y a los recursos disponibles, proponemos un instrumento de predicción de PE basado en los antecedentes y características clínicas maternas identificadas desde el primer contacto con la mujer embarazada, que pueda ser aplicado por todos los niveles de atención en el control prenatal en nuestro país, de tal manera que todos los médicos tengan la oportunidad de calcular un riesgo individualizado para PE, identificando de manera eficaz a un grupo de alta probabilidad de presentar PE, y que podrían beneficiarse con dosis bajas de ASA y vigilancia prenatal más estrecha, de manera que disminuya en consecuencia la morbimortalidad provocada por esta enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Validar un instrumento clínico ponderado que identifique a pacientes con alta probabilidad de presentar PE.

Objetivos específicos:

- Calcular de manera individualizada la probabilidad de presentar PE post-aplicación del instrumento.
- Calcular la sensibilidad y especificidad para cada punto de corte de riesgo.
- Elaborar las curvas de ROC para la predicción de PE en general, PE temprana y PE tardía, para establecer un punto de corte que permita clasificar correctamente a las pacientes en dos categorías: de alto y bajo riesgo para el desarrollo de PE, que a su vez represente la mayor sensibilidad posible asociada a una baja proporción de falsos positivos para la predicción de la enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En mujeres embarazadas el instrumento clínico ponderado propuesto identifica a las pacientes con alta probabilidad de desarrollar PE?

HIPÓTESIS

El instrumento clínico ponderado identificará a las pacientes que desarrollarán PE con una sensibilidad $\geq 60\%$ y con un tasa de falsos positivos del $\leq 10\%$.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Transversal

METODOLOGÍA

- **Universo de estudio:** INPer Isidro Espinosa de los Reyes.
- **Duración aproximada:** Seis meses.
- **Universo y población diana:** Pacientes que hayan resuelto el embarazo después de las 20 SDG en el INPer Isidro Espinosa de los Reyes.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se consideró un cálculo de muestra en función de una prueba diagnóstica y de sus razones de verosimilitud:

$$N = \frac{N'}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{N' r |p_2 - p_1|}} \right)^2$$

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

N Es uno de los tamaños muestrales; y

rN el otro;

r Es la fracción que representa la muestra más pequeña respecto a la mayor;

$$p_1 = \frac{a}{(a+c)}$$

$q_1 = 1 - p_1$; Es la sensibilidad de la prueba y que es igual a $p_2 \times LR+$;

$$p_2 = \frac{b}{(b+d)}$$

$q_2 = 1 - p_2$; Es la proporción de falsos positivos (1-especificidad);

$Z_{1-\alpha}$ Para hipótesis unilateral es 1,645 (para un error α de 0,05) ó 2,326 (para α de 0,01);

z_β Es -0,842 (para un error β de 0,20), -1,29 (para β 0,10) o -1,645 (para β de 0,05);

$$p = \frac{P_1 + r P_2}{r + 1}; y$$

$$q = 1 - p.$$

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 INPer₁₃ se tomaron en cuenta los siguientes valores para la sustitución de la fórmula:

- Sensibilidad: 60%
- 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) ¹³.
- Razón de verosimilitud positiva de 10.
- Con un error α del 5% y un error β del 10%, es decir una potencia del 90%.

Se realizaron los siguientes cálculos:

$$r = 0.08$$

$$p_2 = 0.10$$

$$q = 1 - p = 0.54$$

$$q_1 = 1 - p_2 = 1 - 0.10 = 0.90$$

$$q_2 = 1 - p_2 = 1 - 0.10 = 0.90$$

$$p = \frac{(0.6) + (0.08 \times 0.10)}{0.08 + 1} = 0.56$$

$$N = 0.92$$

$$LR = 10$$

TAMAÑO DE MUESTRA DE 104 pacientes con PE, y considerando una prevalencia del 8%, 1196 pacientes sin PE.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de Inclusión:**
 - Pacientes con embarazo único o múltiple resuelto después de las 20 SDG.
 - Pacientes cuyo embarazo haya sido resuelto en el INPer que tengan en el expediente clínico los datos necesarios para el correcto llenado del instrumento diagnóstico que se está validando.

- **Criterios de no inclusión:**
 - Pacientes con expediente clínico incompleto para el correcto llenado del instrumento diagnóstico.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

- Se elegirá una muestra de sujetos representativa de la población en la que será usado el instrumento.
- Se elegirán al azar pacientes puérperas del área de hospitalización del INPer a las cuales se les aplicará el instrumento 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 INPer¹³.
 - Se calculará el riesgo post-prueba según la tabla de LR's ya comentada (Tabla 7).
 - 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.
- Posterior al cálculo de riesgo, se revisará el expediente de cada paciente a la que se le realizó el cuestionario para verificar si se presentó PE durante el embarazo actual, y en caso afirmativo, cuál fue el grado de severidad de la misma de acuerdo a la definición de los criterios establecidos para el diagnóstico definitivo de PE y si se trató de una PE de inicio temprano o tardío.

- Se correlacionaran 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 y especificidad para cada nivel de riesgo.
- De acuerdo a los hallazgos y mediante la elaboración de curvas de ROC se establecerá un valor o punto de corte a partir del cual se considere sea posible clasificar a la paciente como de alto o bajo riesgo para el desarrollo de PE, en relación a si el valor obtenido de la prueba es inferior o superior al punto de corte o umbral elegido.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable de desenlace.

1. Preeclampsia (PE)^{6,68}

- a) Definición conceptual: 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. Pero en ausencia de proteinuria con hipertensión cualquiera de los siguientes establecerá el diagnóstico de PE:
- Trombocitopenia $< 100,000$.
 - Desarrollo de novo de insuficiencia renal: Creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o una duplicación de la concentración de creatinina en suero en ausencia de otra enfermedad renal.
 - Alteración de la función hepática: Concentraciones sanguíneas elevadas de transaminasas hepáticas de hasta dos veces la concentración normal.
 - Edema pulmonar.
 - Nueva aparición de síntomas o trastornos cerebrales o visuales.
- b) Definición Operacional: 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.

- c) Tipo de variable: Nominal Dicotómica
- d) Nivel de medición: Presente o Ausente.

PE sin datos de severidad^{6,25,29,69}:

- PAS ≥ 140 mm Hg y/o PAD ≥ 90 mm Hg en una mujer previamente normotensa. Se requieren por lo menos dos tomas con diferencia de cuatro horas entre cada una, con la paciente en reposo.
- Proteinuria ≥ 300 mg en una recolección de orina de 24 horas o en tira reactiva de por lo menos 30 mg/dL (+) en dos muestras de orina tomadas al azar con diferencia de seis horas entre cada una, pero en un lapso no mayor de siete días, sin evidencia de infección de vías urinarias.
- Sin presencia de criterios de severidad.

PE Grave⁶:

- PAS ≥ 160 mm Hg, o PAD ≥ 110 mm Hg en dos ocasiones con al menos cuatro horas de diferencia mientras el paciente está en reposo en cama (a menos que el tratamiento antihipertensivo se inicie antes de este tiempo).
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100,000$ /microlitro).
- Deterioro de la función hepática, con concentraciones en sangre anormalmente elevadas de enzimas hepáticas (al doble de lo normal), dolor en cuadrante superior derecho o dolor epigástrico persistente grave que no responde a la medicación y/o a otros diagnósticos alternativos.
- Insuficiencia renal progresiva (concentración de creatinina sérica $> 1,1$ mg /dL o una duplicación de la concentración de la creatinina sérica en ausencia de otra enfermedad renal).
- Edema pulmonar.
- Trastornos cerebrales o visuales.

PE de inicio temprano: PE que se manifestó antes de la semana 34 del embarazo₂.

PE de inicio tardío: PE que se manifestó después de la semana 34 de embarazo₂.

Variables predictoras:

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA₇₀

- a) **Definición Conceptual:** PAS \geq 140 y/o PAD \geq 90 mmHg presente antes de las 20 SDG.
- b) **Definición Operacional:** Paciente en las que se encuentre registrado en el expediente el diagnóstico de HASC.
- c) **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- d) **Nivel de medición:** Presente o Ausente

2. DIABETES PREGESTACIONAL₇₁

- a) **Definición Conceptual:** DM 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 anhidra o pacientes con síntomas de hiperglucemia con glucosa sérica al azar >200 mg/dl.
- b) **Definición Operacional:** 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.
- c) **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- d) **Nivel de medición:** Presente o Ausente

3. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- a) **Definición Conceptual:** enfermedades caracterizadas por la producción de anticuerpos que reaccionan contra los tejidos del huésped que son autoreactivos a péptidos endógenos.
- b) **Definición Operacional:** 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.

- c) **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- d) **Nivel de medición:** Presente o Ausente

4. OBESIDAD PREGESTACIONAL₇₂

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

5. EDAD MATERNA ≥40 AÑOS

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

6. NULIPARIDAD

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

7. ANTECEDENTE DE PE

- a) **Definición Operacional:** 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.

- b) **Definición Operacional:** registro en el expediente de haber cursado con PE leve o grave en un embarazo previo.
- c) **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- d) **Nivel de medición:** Presente o Ausente

8. EMBARAZO MÚLTIPLE ACTUAL

- a) **Definición Conceptual:** embarazo con dos o más fetos simultáneamente.
- b) **Definición Operacional:** registro en el expediente de cursar embarazo con dos o más fetos vivos documentado por ultrasonido.
- c) **Tipo de variable:** Nominal Dicotómica
- d) **Nivel de medición:** Presente o Ausente

9. PREVENCIÓN CON ASA

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

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, y de acuerdo al artículo 17 de éste mismo título, es considerado UNA INVESTIGACIÓN SIN RIESGO (Categoría I), por ser una investigación sin riesgo, ya que en esta solo se manejan documentos con enfoque retrospectivo y no se hará ninguna intervención. 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.

ORGANIZACIÓN, FACTIBILIDAD Y VIABILIDAD DEL ESTUDIO

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

RESULTADOS

Se recolectaron los datos de un total de 1300 pacientes con embarazo mayor a 20 SDG de las cuales 104 (8%) correspondieron a casos con PE y 1196 casos sin PE; de estas últimas, 64 pacientes presentaron hipertensión gestacional, correspondientes al 4.9% del total de pacientes estudiadas.

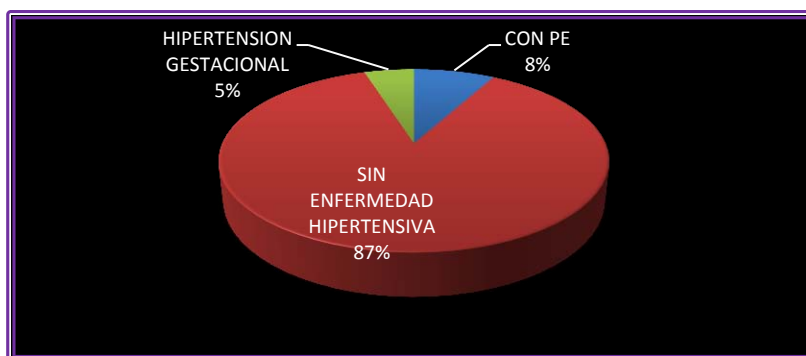


Figura 1: Porcentaje de pacientes evaluadas con trastornos hipertensivos del embarazo.

De los 104 casos de PE el 34.62% de los casos correspondió a PE leve, el 50.96% a PE Grave y el 14.42% a PE agregada. En relación al momento del diagnóstico el 25.96% de los casos se presentó antes de las 34 SDG (PE Temprana) y el resto, correspondiente al 74.04% tuvo su aparición a partir de las 34 SDG (PE Tardía).

Del total de embarazos incluidos, 85 casos, correspondientes al 6.5% fue afectado por RCIU, de los cuales el 55.3% correspondió a RCIU Temprano (antes de las 34 SDG) y el 44.7% presentó RCIU Tardío (A las 34 SDG o mayor). Del total de la población estudiada el 13.46% fue afectada por RCIU y/o PE, y sólo el 1.23% fue afectado por estas dos patologías simultáneamente.

Del total de la población estudiada, el 38.4% de la población era sana sin ninguna patología agregada, mientras que el 61.6% presentaba algún tipo de morbilidad o el consumo de medicamentos. Del total de la población evaluada con PE solo el 33.9% era completamente sana previo a presentar la elevación de cifras tensionales; sin

embargo, al comparar ambas proporciones entre la población con o sin PE no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.579$).

De las variables clínicas evaluadas para la predicción de PE, se observó la siguiente distribución de las mismas entre las pacientes que presentaron PE y las sanas (Tabla 8):

TABLA 8: Distribución de los factores de riesgo evaluados para la predicción de PE entre pacientes sanas y con PE.						
VARIABLE CLINICA	% DE POBLACIÓN AFECTADA	SIN PREECLAMPSIA		CON PREECLAMPSIA		VALOR DE P
		NO. CASOS	%	NO. CASOS	%	
IMC MAYOR DE 30	19.4	223/252	88.5	29/252	11.5	0.022*
EDAD ≥ 40	6	66/78	84.6	12/78	15.4	0.013*
PRIMIGESTA	38	454/494	91.9	40/494	8.1	0.919
ANTECEDENTE DE PE	6.5	58/84	69	26/84	31	0.0001*
EMBARAZO GEMELAR	5.8	70/76	92.1	6/76	7.9	0.972
DIABETES MELLITUS	6.4	69/83	83.1	14/83	16.9	0.002*
HIPERTENSIÓN CRONICA	4.9	45/64	70.3	19/64	29.7	0.0001*
PATOLOGÍA INMUNE	2.4	26/31	83.9	5/31	16.1	0.091
CONSUMO DE ASA	21.7	260/282	92.2	22/282	7.8	0.890

*Valor de p estadísticamente significativo: $P < 0.05$.

El total de la población tuvo un IMC pre gestacional promedio de 26.15 (Desviación estándar (DE) de 5.09) correspondiente a la categoría de sobrepeso. La edad promedio de las mujeres evaluadas fue de 29.85 años (DE 6.74) y el promedio de embarazos fue de 2.3 (DE 2.64) por paciente. Cuando se compararon las medias para cada una de estas variables entre pacientes con y sin PE se encontró lo siguiente (Tabla 9):

TABLA NO 9. Variables maternas cuantitativas: Comparación de medias					
Variable materna	Pacientes sin PE Total: 1196		Pacientes con PE Total: 104		P
	Media	DE	Media	DE	
IMC Pre-Gestacional	26.01	4.88	27.76	6.88	<0.0001*
Edad materna	29.75	6.68	31.04	7.33	0.141
Número de Gestas por paciente	2.32	2.73	2.09	1.17	0.180

*Valor de p estadísticamente significativo: $P < 0.05$.

Podemos observar que dentro de las variables cuantitativas solo encontramos significancia estadística para el IMC pre gestacional promedio, donde podemos ver que el IMC pre gestacional promedio para las pacientes sin PE se encuentra dentro del grupo de Sobrepeso, mientras que el promedio del IMC pre gestacional en el grupo de las pacientes con PE se encuentra ya dentro de la clasificación de obesidad.

El riesgo pre-prueba en el modelo de predicción de PE se calculó con la prevalencia de PE en el INPer en el año 2012 la cual se reporta como del ocho por ciento; de esta manera, se estableció un riesgo pre prueba de 1:11.5, el cual se multiplicó por cada uno de los LR positivos y negativos para cada uno de los factores de riesgo o factores de protección (ASA) evaluados. Se elaboró un instrumento en Excel que ayudó al cálculo post-prueba en relación a los LR's positivos y negativos de cada paciente. Los puntos de corte más frecuentes correspondieron primero al de un riesgo de 1:66.71 con un porcentaje de 31.46% de las pacientes; cabe señalar que en este punto de corte participan aquellas pacientes multigestas que no presentaron ninguno de los factores de riesgo evaluados, pero que tampoco tomaron ninguna medida profiláctica para PE (consumo de ASA). El segundo punto de corte con mayor porcentaje de pacientes fue el de un riesgo de 1:27.25, aquí se incluyen a todas las pacientes que tampoco presentaron alguno de los factores de riesgo evaluados, excepto que son primigestas pero que tampoco ingirieron ASA, este grupo correspondió al 20.69% del total del pacientes estudiadas.

Posteriormente, se calculó la sensibilidad, especificidad y la tasa de falsos positivos para la predicción de PE para cada punto de corte, encontrando los valores que se exponen a continuación (Tabla 10), los cuales fueron representados en una curva ROC (Figura 2).

TABLA 10. Sensibilidad, especificidad y porcentaje de falsos positivos para cada punto de corte de riesgo evaluado para PE (Instrumento 1)								
Se considera + cuando existe un riesgo igual o mayor a 1 EN:	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	1- ESPECIFICIDAD (% FALSOS +)	VPP	VPN	LR +	% PACIENTES CON PE	TOTAL DE PACIENTES POR PUNTO DE CORTE
0.20	0.00%	99.9%	0.1%	0.0%	92.0%	0.00	0.00	1
0.27	0.00%	99.8%	0.2%	0.0%	92.0%	0.00	0.00	2
0.40	2.88%	99.7%	0.3%	50.0%	92.2%	11.50	2.88	6
0.47	2.88%	99.7%	0.3%	42.9%	92.2%	8.63	2.88	7
0.49	3.85%	99.5%	0.5%	40.0%	92.2%	7.67	3.85	10
0.57	3.85%	99.4%	0.6%	36.4%	92.2%	6.57	3.85	11
0.70	3.85%	99.3%	0.7%	33.3%	92.2%	5.75	3.85	12
0.90	3.85%	99.2%	0.8%	30.8%	92.2%	5.11	3.85	13
1.01	3.85%	99.2%	0.8%	28.6%	92.2%	4.60	3.85	14
1.02	3.85%	99.1%	0.9%	26.7%	92.2%	4.18	3.85	15
1.17	5.77%	99.1%	0.9%	35.3%	92.4%	6.27	5.77	17
1.42	6.73%	98.9%	1.1%	35.0%	92.4%	6.19	6.73	20
1.43	8.65%	98.7%	1.3%	36.0%	92.5%	6.47	8.65	25
1.71	8.65%	98.3%	1.7%	31.0%	92.5%	5.18	8.65	29
2.02	8.65%	98.2%	1.8%	30.0%	92.5%	4.93	8.65	30
2.05	9.62%	98.2%	1.8%	31.3%	92.6%	5.23	9.62	32
2.09	10.58%	97.9%	2.1%	30.6%	92.6%	5.06	10.58	36
2.19	10.58%	97.7%	2.3%	28.2%	92.6%	4.52	10.58	39
2.21	12.50%	97.6%	2.4%	31.0%	92.8%	5.16	12.50	42
2.32	13.46%	97.6%	2.4%	32.6%	92.8%	5.55	13.46	43
2.43	14.42%	97.6%	2.4%	34.1%	92.9%	5.95	14.42	44
2.49	14.42%	97.5%	2.5%	33.3%	92.9%	5.75	14.42	45
2.55	15.38%	97.5%	2.5%	34.8%	93.0%	6.13	15.38	46
2.68	15.38%	97.4%	2.6%	34.0%	93.0%	5.94	15.38	47
2.70	19.23%	96.8%	3.2%	34.5%	93.2%	6.05	19.23	58
2.97	19.23%	96.5%	3.5%	32.3%	93.2%	5.48	19.23	62
3.15	19.23%	96.4%	3.6%	31.7%	93.2%	5.35	19.23	63

3.37	20.19%	96.4%	3.6%	32.8%	93.3%	5.62	20.19	64
3.63	20.19%	96.2%	3.8%	31.8%	93.3%	5.37	20.19	66
3.84	21.15%	96.2%	3.8%	32.8%	93.3%	5.62	21.15	67
3.85	22.12%	96.2%	3.8%	33.3%	93.4%	5.75	22.12	69
4.12	23.08%	96.0%	4.0%	33.3%	93.5%	5.75	23.08	72
4.18	23.08%	95.8%	4.2%	32.4%	93.5%	5.52	23.08	74
4.59	25.00%	95.2%	4.8%	31.3%	93.6%	5.25	25.00	83
4.92	25.96%	95.2%	4.8%	31.8%	93.7%	5.35	25.96	85
4.96	28.85%	95.2%	4.8%	34.1%	93.9%	5.95	28.85	88
5.10	28.85%	94.6%	5.4%	31.9%	93.9%	5.39	28.85	94
5.21	28.85%	94.2%	5.8%	30.3%	93.8%	5.00	28.85	99
5.53	28.85%	94.1%	5.9%	29.7%	93.8%	4.86	28.85	101
6.01	28.85%	94.0%	6.0%	29.4%	93.8%	4.79	28.85	102
6.06	28.85%	93.8%	6.2%	28.8%	93.8%	4.66	28.85	104
6.37	29.81%	93.6%	6.4%	28.7%	93.9%	4.63	29.81	108
6.42	35.58%	92.1%	7.9%	28.0%	94.3%	4.48	35.58	132
7.27	35.58%	91.5%	8.5%	26.6%	94.2%	4.17	35.58	139
7.85	37.50%	90.3%	9.7%	25.2%	94.3%	3.87	37.50	155
8.63	40.38%	88.7%	11.3%	23.7%	94.5%	3.58	40.38	177
9.37	44.23%	84.9%	15.1%	20.3%	94.6%	2.92	44.23	227
10.55	44.23%	84.2%	15.8%	19.6%	94.6%	2.80	44.23	235
11.08	44.23%	84.1%	15.9%	19.5%	94.5%	2.78	44.23	236
11.25	45.19%	83.4%	16.6%	19.1%	94.6%	2.72	45.19	246
11.46	45.19%	81.8%	18.2%	17.7%	94.5%	2.48	45.19	265
12.03	47.12%	81.3%	18.7%	17.9%	94.6%	2.52	47.12	273
12.14	49.04%	80.8%	19.2%	18.1%	94.8%	2.55	49.04	281
12.65	49.04%	80.7%	19.3%	18.1%	94.8%	2.54	49.04	282
12.76	50.96%	80.2%	19.8%	18.3%	95.0%	2.57	50.96	290
13.35	53.85%	79.5%	20.5%	18.6%	95.2%	2.63	53.85	301
13.54	54.81%	79.5%	20.5%	18.9%	95.3%	2.68	54.81	302
13.74	54.81%	79.3%	20.7%	18.8%	95.3%	2.65	54.81	304
14.29	54.81%	79.0%	21.0%	18.5%	95.3%	2.61	54.81	308
14.71	54.81%	78.9%	21.1%	18.4%	95.3%	2.60	54.81	309
14.84	55.77%	78.7%	21.3%	18.5%	95.3%	2.62	55.77	313
15.60	55.77%	77.9%	22.1%	18.0%	95.3%	2.53	55.77	322
16.32	55.77%	77.6%	22.4%	17.8%	95.3%	2.49	55.77	326
17.14	58.65%	77.5%	22.5%	18.5%	95.6%	2.61	58.65	330
17.46	58.65%	76.9%	23.1%	18.1%	95.5%	2.54	58.65	337
20.95	58.65%	76.8%	23.2%	18.0%	95.5%	2.53	58.65	338
21.13	59.62%	75.3%	24.7%	17.4%	95.5%	2.42	59.62	357

22.95	65.38%	69.6%	30.4%	15.8%	95.9%	2.15	65.38	431
25.82	65.38%	69.1%	30.9%	15.5%	95.8%	2.11	65.38	438
27.25	82.69%	48.1%	51.9%	12.2%	97.0%	1.59	82.69	707
28.05	82.69%	46.8%	53.2%	11.9%	96.9%	1.56	82.69	722
32.69	83.65%	45.3%	54.7%	11.7%	97.0%	1.53	83.65	741
33.30	85.58%	41.1%	58.9%	11.2%	97.0%	1.45	85.58	793
34.98	86.54%	39.4%	60.6%	11.0%	97.1%	1.43	86.54	815
39.95	86.54%	38.7%	61.3%	10.9%	97.1%	1.41	86.54	823
42.76	87.50%	38.0%	62.0%	10.9%	97.2%	1.41	87.50	832
66.71	97.12%	4.7%	95.3%	8.1%	94.9%	1.02	97.12	1241
81.54	100.00%	0.0%	100.0%	8.0%	-	1.00	100.00	1300

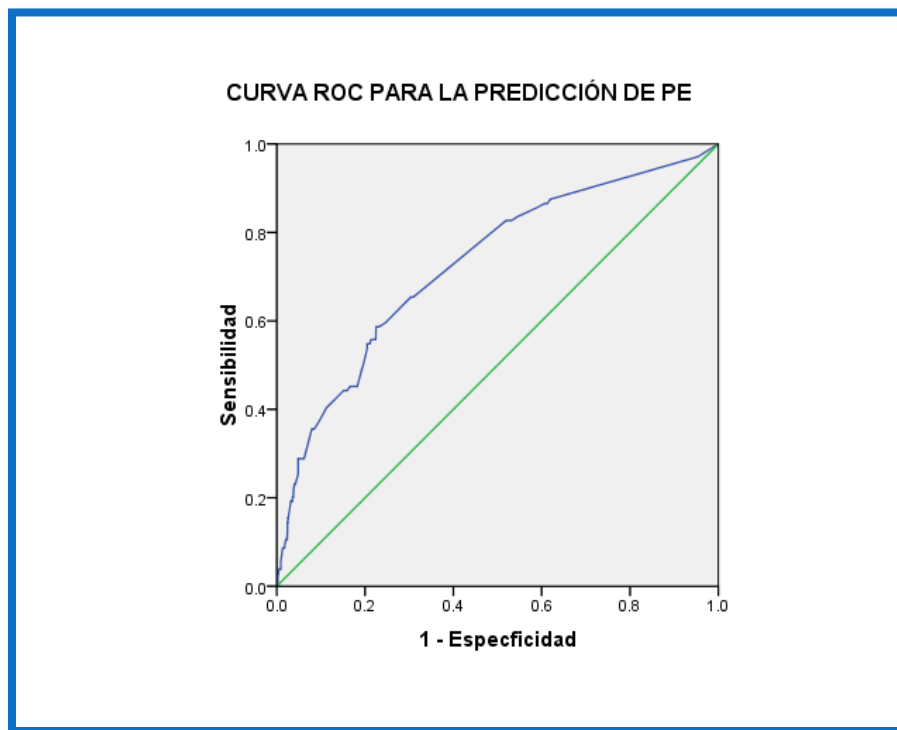


FIGURA 2: Curva ROC para la predicción de PE (Instrumento 1).

Cuando se analizó la predicción de PE en general se encontró un área bajo la curva de ROC (AUC) de 0.754 con un error estándar de 0.038 (IC del 95%: 0.680-0.827), lo cual nos traduce que esta prueba de tamizaje tiene una habilidad aceptable para distinguir entre pacientes sanas vs pacientes con riesgo de PE; recordando que una

ventaja de esta prueba es que ésta es independiente de la prevalencia de la enfermedad.

Como vemos, la curva se aleja de la línea de no discriminación (Figura 2) encontrándose por arriba de 0.5, y aún mejor por arriba de 0.75 encontrándose en el cuarto más cercano a la discriminación perfecta (con IC también por arriba de 0.5).

Los mismos hallazgos fueron encontrados cuando se analizó las curvas ROC por separado para cada tipo de PE en relación a su tiempo de aparición (Temprana y tardía) y en relación a su gravedad (Con y sin datos de gravedad) encontrando los siguientes resultados (Tabla 11):

TABLA 11: CURVAS ROC PARA PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA (Instrumento 1)			
TIPO DE PE	Área Bajo la Curva (AUC)	Error Estándar	IC del 95%
PE en General	0.754	0.038	0.680-0.827
Pe sin datos de severidad	0.728	0.027	0.674-0.781
PE con datos de Severidad	0.701	0.036	0.631-0.771
PE Temprana	0.767	0.055	0.659-0.874
PE Tardía	0.700	0.031	0.640-0.761

Las mejores AUC fueron para PE en general y PE temprana las cuales se presentan en la Figura 3.

En cuanto a la elección del mejor punto de corte para clasificar a las pacientes como de alto o bajo riesgo para desarrollar PE; a pesar de que existen puntos de corte con una sensibilidad por arriba del 80%, es evidente que la tasa de falsos positivos es inaceptable, ya que estos se encontrarían por arriba del 51.9%.

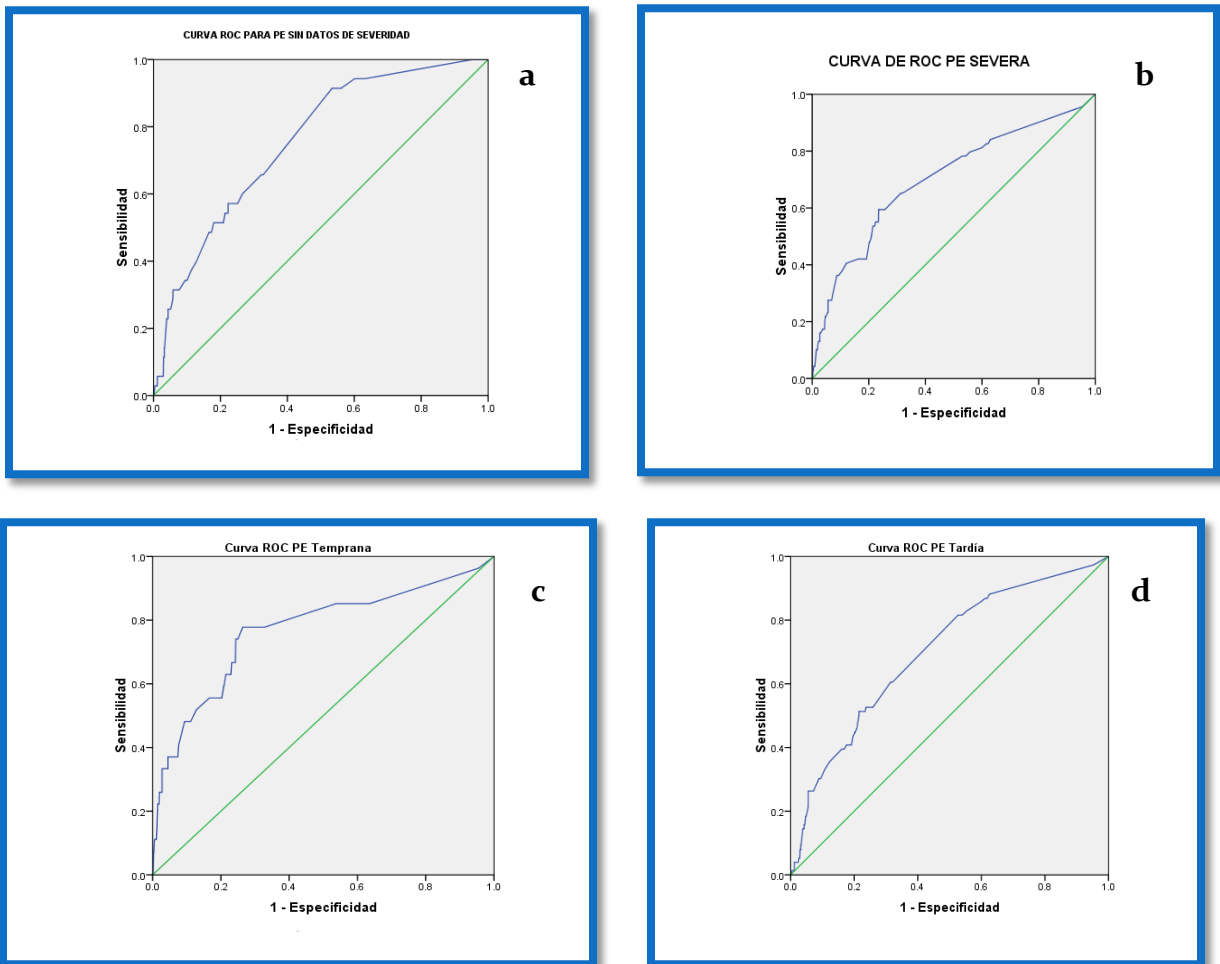


FIGURA 3: Curvas ROC para la predicción de PE sin datos de Gravedad (a), para PE Grave (b), para PE Temprana (c) y para PE Tardía (d) (Instrumento 1),

Si tomáramos en cuenta el punto de corte con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento, encontraríamos para la predicción de PE en general los puntos de corte señalados en la Tabla 10 con el recuadro azul con puntos de corte que van desde un riesgo de 1:5.10 a 1:5.53; sin embargo, se presentaría una sensibilidad muy baja y poco útil para una prueba de tamizaje, con un nivel de sensibilidad de solo 28.85%.

A continuación se muestran las tablas de 2 X 2 para cada uno de los puntos de corte mencionados anteriormente en relación a nuestro instrumento en cuanto a la predicción de PE en general (Tablas 12-15):

**Tablas 12 a 15. PUNTOS DE CORTE PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON
UNA TASA DE FALSOS POSITIVOS DEL 5% (Instrumento 1):**

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:5.1			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	30	64	94
NEGATIVA	74	1132	1206
TOTAN	104	1196	1300

<u>PUNTO DE CORTE 1:5.1</u>			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	28.85	19.66	38.03
Especificidad (%)	94.65	93.33	95.97
Valor predictivo + (%)	31.91	21.96	41.87
Valor predictivo - (%)	93.86	92.47	95.26
Prevalencia (%)	08.00	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	5.39	3.67	7.92
Razón de verosimilitud -	0.75	0.66	0.85

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:5.21			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	30	69	99
NEGATIVA	74	1127	1201
TOTAN	104	1196	1300

<u>PUNTO DE CORTE 1:5.21</u>			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	28.85	19.66	38.03
Especificidad (%)	94.23	92.87	95.59
Valor predictivo + (%)	30.30	20.75	39.86
Valor predictivo - (%)	93.84	92.44	95.24
Prevalencia (%)	8.0	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	5.00	3.42	7.3
Razón de verosimilitud -	0.76	0.67	0.85

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:5.53			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	30	71	101
NEGATIVA	74	1125	1199
TOTAN	104	1196	1300

<u>PUNTO DE CORTE 1:5.53</u>			
	Valor	IC (95)	
Sensibilidad (%)	28.33	16.10	40.57
Especificidad (%)	94.44	91.53	97.36
Valor predictivo + (%)	53.13	34.27	71.98
Valor predictivo - (%)	85.57	81.41	89.73
Prevalencia (%)	08.00	06.49	09.51
Razón de verosimilitud +	5.10	2.70	9.63
Razón de verosimilitud -	0.76	0.65	0.89

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:5.99			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	18	15	33
NEGATIVA	42	255	297
TOTAN	60	270	330

<u>PUNTO DE CORTE 1:5.99</u>			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	28.85	19.66	38.03
Especificidad (%)	94.06	92.68	95.44
Valor predictivo + (%)	29.70	20.30	39.11
Valor predictivo - (%)	93.83	92.42	95.23
Prevalencia (%)	08.00	06.49	09.51
Razón de verosimilitud +	4.86	3.33	07.08
Razón de verosimilitud -	0.76	0.67	0.86

Si ahora tomáramos en cuenta el punto de corte con un riesgo de 1:7.85 (Tabla 10, Recuadro rojo) con una tasa de falsos positivos lo más cercano al 10% como la

establecida en nuestra hipótesis, la sensibilidad para la predicción de PE en general aumentaría solo un poco, siendo solo del 37,5% con una tasa de falsos positivos del 9.7%, y un LR+ para este punto de corte de 3.87. De igual manera, tendríamos una sensibilidad de 48.15% para la predicción del PE temprana y una tasa de sensibilidad de 33.77% para PE tardía eligiendo los puntos de corte con una tasa de falsos positivos del 10%. La tabla 2 x 2 para este punto de corte se muestra a continuación (Tabla 16):

Tabla 16. PUNTO DE CORTE PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON UNA TASA DE FALSOS POSITIVOS DEL 10% (Instrumento1):

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:7.85			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	39	116	155
NEGATIVA	65	1080	1145
TOTAL	104	1196	1300

PUNTO DE CORTE 1:7.85			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	37.50	27.71	47.29
Especificidad (%)	90.30	88.58	92.02
Valor predictivo + (%)	25.16	18.01	32.32
Valor predictivo - (%)	94.32	92.94	95.71
Prevalencia (%)	08.00	06.49	09.51
Razón de verosimilitud +	3.87	2.86	05.23
Razón de verosimilitud -	0.69	0.60	0.80

Como podemos observar, la sensibilidad sigue siendo muy baja y si quisiéramos aumentar nuestra sensibilidad por arriba del 60% para poder cumplir nuestras expectativas, tendríamos que tomar como punto de corte un riesgo de 1:13.35 o mayor; sin embargo, los puntos de corte por arriba de este nivel superan las tasas de falsos positivos por arriba del 20%.

Debido a lo anterior, se decidió ajustar nuestra herramienta de predicción de PE inicialmente propuesta seleccionando solo aquellos factores clínicos de riesgo que fueron estadísticamente significativos dentro de nuestra población ($p < 0.05$). Tomando en cuenta lo anterior, se incluyeron dentro de nuestra herramienta de cálculo sólo a la obesidad ($IMC \geq 30$), a la edad materna ≥ 40 años, el antecedente de PE, la presencia de DM pre gestacional y la presencia de HASC. Se eliminaron para el cálculo de la predicción el ser primigesta, el embarazo gemelar, el antecedente de patología inmune y el consumo o no de ASA ($p > 0.05$).

De igual manera que en el modelo anterior, el riesgo pre-prueba se calculó con la prevalencia de PE en el INPer (Año 2012 con una prevalencia del ocho por ciento) con un riesgo pre prueba de 1:11.5, el cual se multiplicó nuevamente por cada uno de los LR positivos y negativos para cada uno de los nuevos factores de riesgo anteriormente mencionados. Se ajustó el instrumento en Excel eliminando los factores de riesgo no significativos e incluyendo solo a los estadísticamente significativos y se calculó el riesgo post-prueba en relación a los LR's positivos y negativos de cada paciente. En esta ocasión los puntos de corte más frecuentes correspondieron primero al de un riesgo de 1:35.58 con un porcentaje de 64.76% de las pacientes; este punto de corte es el punto de riesgo más bajo para esta herramienta, cabe señalar que en este punto de corte se encuentran todas aquellas pacientes que no presentaron ninguno de los factores de riesgo que se evaluaron en esta herramienta, sin poder distinguir entre pacientes primigestas o multigestas, aunque cabe notar que el porcentaje de pacientes con PE dentro de este punto de corte, que se supone representa el menor riesgo, corresponde al porcentaje de pacientes primigestas. El segundo punto de corte con mayor porcentaje de pacientes fue el riesgo de 1:12.24, que incluyen a las pacientes que presentaron obesidad con un IMC pre gestacional ≥ 30 ; siendo este factor de riesgo el más prevalente dentro de la población estudiada sin considerar a las pacientes primigestas; observando que el 19.4% de la población aquí incluida fue obesa previo al embarazo.

Nuevamente se calculó la sensibilidad, especificidad y la tasa de falsos positivos para la predicción de PE para cada punto de corte, encontrando los valores que se exponen a continuación (Tabla 17), los cuales fueron representados en una curva de ROC (Figura 4):

TABLA 17. Sensibilidad, especificidad y porcentaje de falsos positivos para cada punto de corte de riesgo evaluado para PE (Instrumento 2)

Se considera + cuando el riesgo es igual o mayor a 1 EN:	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	1-ESPECIFICIDAD (% FALSOS +)	VPP	VPN	LR	% PACIENTES CON PE	TOTAL PE POR PUNTO DE CORTE
0.21	3.85%	99.7%	0.3%	57.1%	92.3%	15.33	3.85	4
0.30	3.85%	99.7%	0.3%	50.0%	92.3%	11.50	3.85	4
0.31	3.85%	99.6%	0.4%	44.4%	92.3%	9.20	3.85	4
0.62	8.65%	99.1%	0.9%	45.0%	92.6%	9.41	8.65	9
0.88	8.65%	99.0%	1.0%	42.9%	92.6%	8.63	8.65	9
1.09	9.62%	98.7%	1.3%	40.0%	92.6%	7.67	9.62	10
1.17	9.62%	98.4%	1.6%	34.5%	92.6%	6.05	9.62	10
1.18	15.38%	97.7%	2.3%	36.4%	93.0%	6.57	15.38	16
1.68	16.35%	97.5%	2.5%	36.2%	93.1%	6.52	16.35	17
1.80	18.27%	97.3%	2.7%	37.3%	93.2%	6.83	18.27	19
2.23	19.23%	96.1%	3.9%	29.9%	93.2%	4.89	19.23	20
3.17	20.19%	95.9%	4.1%	30.0%	93.3%	4.93	20.19	21
3.40	20.19%	95.7%	4.3%	29.2%	93.2%	4.74	20.19	21
3.43	27.88%	93.0%	7.0%	25.7%	93.7%	3.97	27.88	29
6.00	30.77%	92.4%	7.6%	26.0%	93.9%	4.04	30.77	32
6.42	33.65%	91.6%	8.4%	25.9%	94.1%	4.03	33.65	35
6.48	41.35%	90.7%	9.3%	27.9%	94.7%	4.45	41.35	43
9.14	44.23%	90.6%	9.4%	28.9%	94.9%	4.68	44.23	46
12.24	53.85%	77.3%	22.7%	17.1%	95.1%	2.37	53.85	56
17.44	58.65%	74.0%	26.0%	16.4%	95.4%	2.26	58.65	61
18.66	61.54%	70.4%	29.6%	15.3%	95.5%	2.08	61.54	64
35.58	100.00%	0.0%	100.0%	8.0%	-	1.00	100.00	104

Con este instrumento, para la predicción de PE en general se encontró un AUC de 0.690 con un error estándar de 0.031 (IC del 95%: 0.630-0.749); siendo menor que la capacidad del instrumento originalmente propuesto donde se incluyeron incluso a aquellos factores que dentro de nuestra población no fueron estadísticamente significativos.

De igual manera se analizaron las curvas ROC por separado para cada tipo de PE en relación a su tiempo de aparición (Temprana y tardía) y en relación a su gravedad (Con y sin datos de gravedad) para el instrumento modificado, encontrando los resultados representados en la Tabla 18.

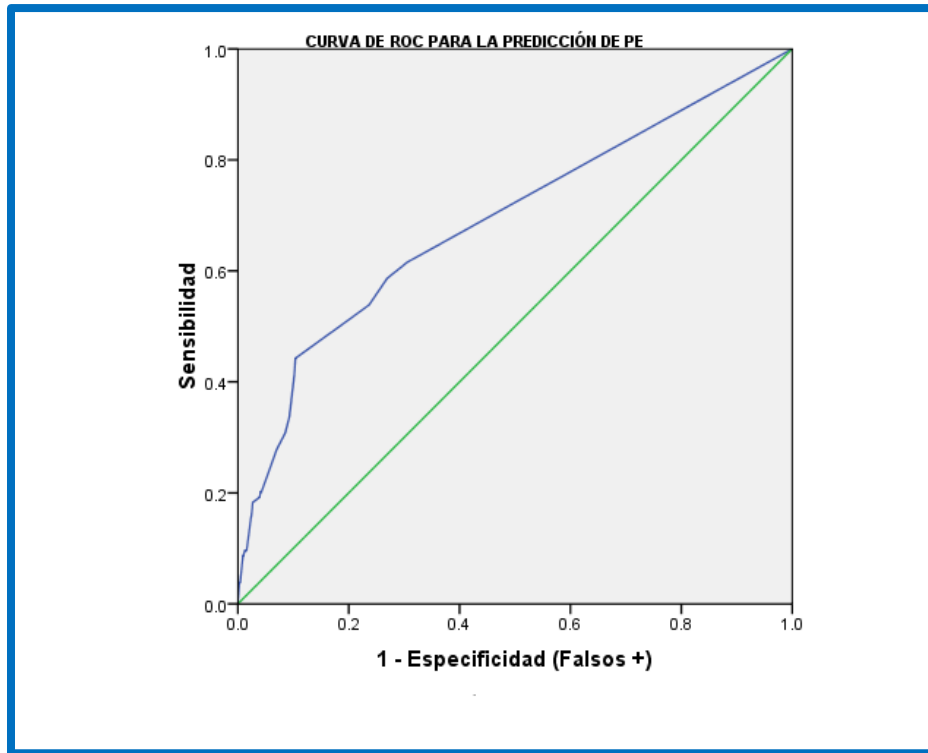
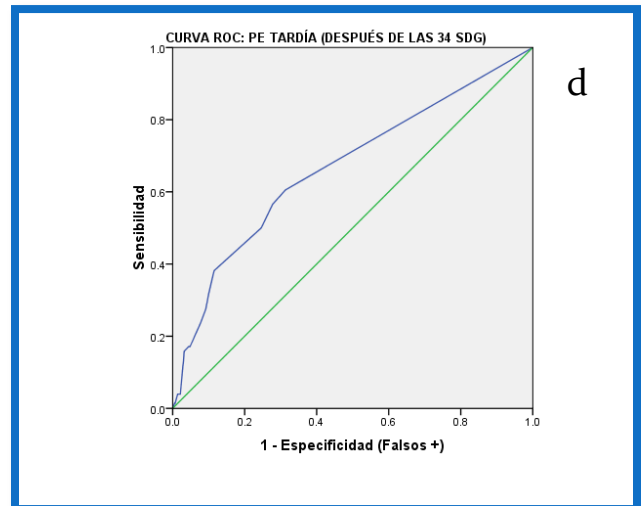
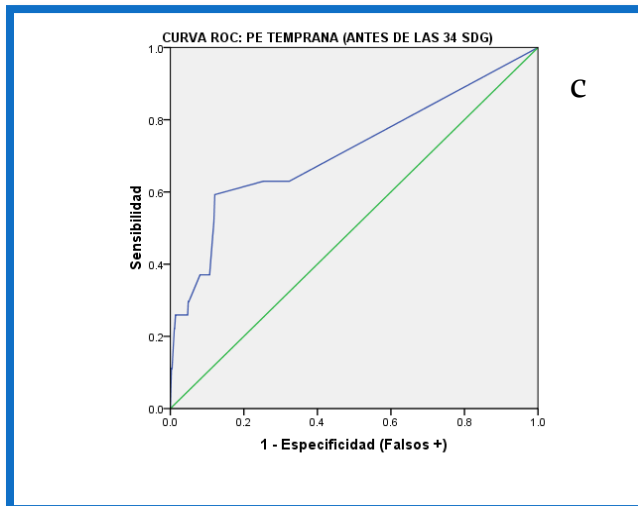
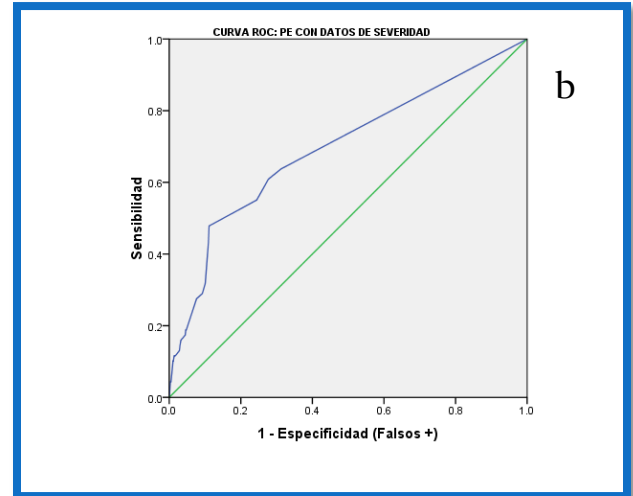
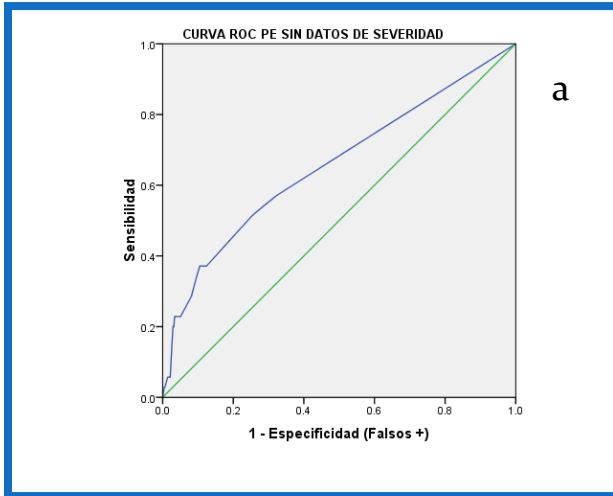


FIGURA 4: Curva ROC para la predicción de PE (Instrumento 2).

TABLA 18. CURVAS ROC PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON EL INSTRUMENTO AJUSTADO			
TIPO DE PE	Área Bajo la Curva (AUC)	Error Estándar	IC del 95%
PE en General	0.690	0.031	0.630-0.749
PE sin datos de severidad	0.656	0.053	0.552-0.760
PE con datos de Severidad	0.696	0.037	0.624-0.768
PE Temprana	0.714	0.061	0.595-0.834
PE Tardía	0.668	0.035	0.600-0.737

Al igual que en el instrumento original, las mejores AUC fueron para la predicción de PE en general y PE temprana; sin embargo, nuevamente se pudo observar mejores AUC en el instrumento original que en el instrumento actualmente analizado cuyas curvas se presentan a continuación (Figura 5):

FIGURA 5: Curvas ROC para la predicción de PE sin datos de Gravedad (a), para PE Grave (b), para PE Temprana (c) y para PE Tardía (d) (Instrumento 2).



En cuanto a la elección del mejor punto de corte del nuevo instrumento para clasificar a las pacientes como de alto o bajo riesgo para desarrollar PE; existen solo tres puntos de corte que tienen una sensibilidad por arriba del 50% para identificar a pacientes que desarrollarán PE (sin incluir claro al total de pacientes); sin embargo, ninguno de estos tres puntos de corte tiene una tasa de falsos positivos igual o menor al 10%. Estos tres puntos de riesgo corresponden a los riesgos de 1:12.24, 1:17.44 y 1:18.66 (Marcados en un recuadro azul en la Tabla 17), estos puntos de

corte presentan una sensibilidad de 53.85%, 58.65% y 61.54% respectivamente para la predicción de PE en general, con una tasa de falsos positivos de 22.7, 26 y 29.6% respectivamente.

A continuación se muestran las tablas de 2 X 2 para cada uno de estos puntos de corte (Tablas 19-21):

Tablas 19 a 21. PUNTOS DE CORTE PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON UNA SENSIBILIDAD POR ARRIBA DEL 50% (Instrumento 2):

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:12.24			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	56	272	328
NEGATIVA	48	924	972
TOTAN	104	1196	1300

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:17.44			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	61	311	372
NEGATIVA	43	885	928
TOTAN	104	1196	1300

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:18.66			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	64	354	418
NEGATIVA	40	842	882
TOTAN	104	1196	1300

PUNTO DE CORTE 1:12.24			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	53.85	19.66	38.03
Especificidad (%)	77.26	93.33	95.97
Valor predictivo + (%)	17.07	21.96	41.87
Valor predictivo - (%)	95.06	92.47	95.26
Prevalencia (%)	08.00	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	2.37	0.21	0.41
Razón de verosimilitud -	0.60	0.48	0.74

PUNTO DE CORTE 1:17.44			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	58.65	48.71	68.60
Especificidad (%)	74.0	71.47	76.52
Valor predictivo + (%)	16.40	12.50	20.29
Valor predictivo - (%)	95.37	93.96	96.77
Prevalencia (%)	8.0	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	2.26	1.87	2.72
Razón de verosimilitud -	0.56	0.44	0.70

PUNTO DE CORTE 1:18.66			
	Valor	IC (95)	
Sensibilidad (%)	61.54	51.71	71.37
Especificidad (%)	70.40	67.77	73.03
Valor predictivo + (%)	15.31	11.74	18.88
Valor predictivo - (%)	95.46	94.03	96.89
Prevalencia (%)	8.0	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	2.08	1.74	2.48
Razón de verosimilitud -	0.55	0.43	0.70

Si tomáramos en cuenta el punto de corte con una tasa de falsos positivos lo más cercana a cinco por ciento, encontraríamos el punto de corte con un riesgo de 1:3.4 (Señalado en la Tabla 17 con el recuadro verde) con una tasa de falsos positivos del 4.3% pero con una sensibilidad de solo el 20.19% para la predicción de PE en general con un LR positivo de 4.74; lo que nos representa una sensibilidad muy baja y poco útil para una prueba de tamizaje (Tabla 22).

Tabla 22. PUNTO DE CORTE PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON UNA TASA DE FALSOS POSITIVOS CERCANA AL 5% (Instrumento 2):

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:3.4			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	21	51	72
NEGATIVA	83	1145	1228
TOTAN	104	1196	1300

PUNTO DE CORTE 1:3.4			
	Valor	IC (95)	
Sensibilidad (%)	20.19	12.00	28.39
Especificidad (%)	95.74	94.55	96.92
Valor predictivo + (%)	29.17	17.97	40.36
Valor predictivo - (%)	93.24	91.80	94.69
Prevalencia (%)	8.0	6.49	9.51
Razón de verosimilitud +	4.74	2.97	7.55
Razón de verosimilitud -	0.83	0.76	0.92

Ahora bien, si consideramos el punto de corte con un riesgo de 1:9.14 (Señalado en la Tabla 17 en el recuadro morado) con una tasa de falsos positivos lo más cercano al 10% propuesta en nuestra hipótesis, la sensibilidad aumentaría considerablemente con una sensibilidad del 44.23% para la predicción de PE en general; con una sensibilidad del 59.26% para la predicción de PE temprana y una sensibilidad del 38.96% para la predicción de PE tardía aumentando solo ligeramente las tasas de falsos positivos a 11.2 y 10.5% respectivamente, con un LR+ de 4.68. La tabla 2 x 2 para este punto de corte se muestra a continuación (Tabla 23):

Tabla 23. PUNTO DE CORTE PARA LA PREDICCIÓN DE PE CON UNA TASA DE FALSOS POSITIVOS CERCANA AL 10% (Instrumento 2):

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:9.14			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	46	113	159
NEGATIVA	58	1083	1141
TOTAÑ	104	1196	1300

PUNTO DE CORTE 1:9.14			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	44.23	34.20	54.26
Especificidad (%)	90.55	88.85	92.25
Valor predictivo + (%)	28.93	21.57	36.29
Valor predictivo - (%)	94.92	93.60	96.24
Prevalencia (%)	08.00	06.49	09.51
Razón de verosimilitud +	6.68	3.54	06.18
Razón de verosimilitud -	0.62	0.52	0.73

De los puntos de corte anteriormente descritos, el que presentó el mejor punto de Jouden con una sensibilidad y especificidad más alta en conjunto, y el punto de corte también con la mejor sensibilidad para un estudio de tamizaje, fue el punto de corte con un riesgo de 1:18.66 (Índice de Jouden de 0.42 con un IC 95%: 0.22-0.42), detectando el 61.54% de las PE en general con una tasa de falsos positivos del 29.6%, con una sensibilidad para la detección de PE temprana del 62.96% con una tasa de falsos positivos del 31.5%; y una sensibilidad para la predicción de PE tardía del 61.04% con una tasa de falsos positivos del 30.3%.

El siguiente punto de corte a considerar con una tasa aceptable de falsos positivos del 9,4% lo constituye el punto de corte con un riesgo de 1:9.14; sin embargo presenta una tasa de detección de un 15.31% menos de pacientes con PE en comparación al punto de corte de 1:18.66; y por lo tanto, una tasa de detección de pacientes que desarrollaran PE menor al 50%.

Al observar el rendimiento de predicción de ambos instrumentos de tamizaje; se pudo observar que el instrumento originalmente propuesto tuvo las tasas de mayor sensibilidad tanto para PE en general como para PE temprana. Por lo tanto, se buscó el mejor punto de corte para definir a las pacientes con alto y bajo riesgo para PE en relación al instrumento original.

Recordando que el instrumento tiene como objetivo el tamizaje, se buscó el punto de corte con la mayor sensibilidad posible con una tasa no muy alta de falsos positivos y que cumpla nuestras expectativas de una prueba de tamizaje que nos permita identificar a más del 60% de la población que presentará PE.

En base a las características antes descritas, se definió que el mejor punto de corte en el instrumento originalmente propuesto corresponde al punto de corte con un riesgo de 1:22.95 o mayor, el cual presenta una sensibilidad para PE en general del 65.38% con una tasa de falsos positivos del 30.4%. En este punto de corte podemos encontrar una tasa de detección de más de $\frac{3}{4}$ de las pacientes que desarrollarán PE temprana con una sensibilidad del 77.78% y una tasa de falsos positivos del 32.2%; y una sensibilidad para la detección de PE tardía del 61.04% con una tasa de falsos positivos del 31.4%. A continuación se muestra la tabla de 2x2 para este punto de corte remarcado en amarillo en la Tabla 10:

Tabla 24. PUNTO DE CORTE ELEGIDO PARA LA CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA DESARROLLAR PE (Instrumento 1):

TABLA DE 2 X 2 PARA UN PUNTO DE CORTE DE 1:22.95			
PRUEBA DX	CON PE	SIN PE	TOTAL
POSITIVA	68	363	431
NEGATIVA	36	833	869
TOTAÑ	104	1196	1300

PUNTO DE CORTE 1:22.95			
	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	65.38	55.76	75.01
Especificidad (%)	69.65	67.00	72.30
Valor predictivo + (%)	15.78	12.22	19.33
Valor predictivo - (%)	95.86	94.47	97.24
Prevalencia (%)	08.00	06.49	09.51
Razón de verosimilitud +	2.15	1.83	02.54
Razón de verosimilitud -	0.50	0.38	0.65
Índice de Youden	0.35	0.26	0.45

Posterior a encontrar al mejor punto de corte para la determinación de pacientes con bajo y alto riesgo de PE, un análisis de regresión logística binario fue usado para determinar cuáles de las características maternas y de la historia clínica tuvieron una contribución significativa ($p < 0.05$) en la predicción de PE en general, de PE

temprana y de PE tardía; se utilizó el método por pasos hacia delante de Wold, encontrando los resultados que se exponen a continuación en las siguientes tablas (Tablas 25-27). Es importante mencionar que durante la regresión logística se evaluaron otros factores de riesgo en las pacientes estudiadas además de los interrogados mediante el instrumento de cálculo de riesgo como son: la presencia de DMG, Intolerancia a carbohidratos (ICHOS), antecedente de infertilidad, pacientes con infertilidad que utilizaron algún método de reproducción asistida para lograr el embarazo, hipotiroidismo, presencia de cardiopatía y ERC.

En base a estas regresiones se intenta proponer un nuevo modelo para la predicción de PE con mayor capacidad de discriminación entre pacientes de alto y bajo riesgo.

Tabla 25. FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS MEDIANTE REGRESIÓN LOGISTICA BINARIA PARA PE EN GENERAL			
FACTOR DE RIESGO	Valor de P	OR	IC 95%
Edad \geq 40 años	0.008	2.613	1.279-5.340
Primigesta	0.019	1.771	1.098-2.855
Antecedente personal de PE	0.0001	9.618	5.051-18.314
DM Pregestacional	0.007	2.556	1.294-5.049
ICHOS	0.035	1.973	1.049-3.711
Consumo de ASA	0.002	0.396	0.217-0.721
Cardiopatía materna	0.002	5.334	1.844-15.432
ERC	0.004	5.709	1.724-18.911
HASC	0.0001	4.001	1.989-8.046

Tabla 26. FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS MEDIANTE REGRESIÓN LOGISTICA BINARIA PARA PE TEMPRANA			
FACTOR DE RIESGO	Valor de P	OR	IC 95%
Antecedente personal de PE	0.011	3.640	1.345-9.853
ERC	0.003	8.742	2.107-36.281
HASC	0.0001	7.907	3.026-20.663

Tabla 27. FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS MEDIANTE REGRESIÓN LOGISTICA BINARIA PARA PE TARDIA			
FACTOR DE RIESGO	Valor de P	OR	IC 95%
Edad \geq 40 años	0.029	2.440	1.094-5.442
Primigesta	0.003	2.264	1.324-3.872
Antecedente personal de PE	0.0001	9.529	4.655-19.504
DM Pregestacional	0.011	2.658	1.252-5.643
ICHOS	0.041	2.036	1.030-4.024
Consumo de ASA	0.028	0.483	0.253-0.924
Cardiopatía materna	0.006	5.079	1.605-16.068

Los tres modelos arriba expuestos fueron estadísticamente significativos, lo que nos reafirma que dichos modelos nos ayudan a explicar nuestra variable dependiente (Desarrollo de PE).

El modelo para PE en general (que incluye a pacientes \geq 40 años, mujeres primigestas, pacientes con antecedente personal de PE, pacientes con DM pre gestacional, pacientes con HASC, pacientes cardiopatas y con ERC), clasifica correctamente de manera global al 92.1% de las pacientes que desarrollarán PE. Este porcentaje se vuelve casi perfecto en el modelo para PE temprana, donde llama la atención que tan solo tres factores de riesgo (antecedente de PE, ERC e HASC) explican o predicen el 98% de los casos que desarrollarán PE temprana. En cuanto al modelo desarrollado para pacientes con PE tardía, se encontraron seis variables independientes como buenas predictoras del desarrollo de PE (edad \geq 40 años,

pacientes primigestas, antecedente de PE, DM pre gestacional, ICHOS y pacientes con cardiopatía) las cuales explican o clasifican correctamente el 94.1% de los casos que sí desarrollarán PE.

RESULTADOS PERINATALES

Durante el estudio se evaluaron un total del 1373 RN, de los cuales 1261 correspondieron a RN de madres sin PE y 112 a RN de madres con PE. Se evaluó la presencia de varios resultados perinatales como la edad gestacional al nacimiento, el peso, la talla, el sexo, el Apgar al minuto y a los cinco minutos de nacimiento, la vía de interrupción del embarazo y la presencia de RCIU. Estos resultados se resumen en la Tabla 28 que se presenta a continuación:

TABLA 28. RESULTADOS PERINATALES: COMPARACIÓN DE MEDIAS					
Resultado Perinatal	Pacientes sin PE Total: 1261		Pacientes con PE Total: 112		P
	Media	DE	Media	DE	
Edad Gestacional en semanas de gestación	37.41	2.69	35.40	4.07	<0.0001*
Peso del RN al nacimiento (Gramos)	2799.26	669.914	2344.58	856.34	<0.0001*
Talla (Centímetros)	47.73	3.87	45.30	5.63	<0.0001*

*Valor de p estadísticamente significativo: $P < 0.05$.

TABLA 29. RESULTADOS PERINATALES: VARIABLES CUALITATIVAS								
Resultado Perinatal	Pacientes sin PE Total: 1261		Pacientes con PE Total: 112		Total de pacientes afectados		Pacientes afectados con PE %	P
	N	%	N	%	N	%		
RN Femeninos	634	92.7	50	7.3	684	49.8	44.6	0.148
RN Masculinos	627	91.0	62	9.0	689	50.2	55.4	0.148
Apagar <7 al minuto	120	85.7	20	14.3	140	10.2	17.9	0.007*
Apagar <7 a los 5 minutos	23	85.2	4	14.8	27	2.0	3.6	0.172
Vía de interrupción por Cesárea	1050	90.8	106	9.2	1156	84.2	94.6	<0.0001*
RN muertos al nacimiento	8	72.7	3	27.3	11	0.8	2.7	0.054
EDAD GESTACIONAL								
RN de Término (>37 SDG)	1006	94.0	64	6.0	1070	77.9	57.1	<0.0001*
RN Prematuro Extremo (< 28 SDG)	16	61.5	10	38.5	26	1.9	8.9	
RN Muy Prematuro (28-31 SDG)	54	88.5	7	11.5	61	4.4	6.2	
RN Prematuro Moderado (32-33 SDG)	46	83.6	9	16.4	55	4.0	8.0	
RN Prematuros Tardíos (34-36 SDG)	139	86.3	22	13.7	161	11.7	19.6	
PESO PARA LA EDAD GESTACIONAL								
Peso adecuado para la edad gestacional (PAEG)	1104	93.4	78	6.6	1182	86.1	69.6	<0.0001*
Pequeño para la edad gestacional (PEG)	118	80.8	28	19.2	146	10.6	25.0	
Grande para la edad gestacional (GPEG)	39	86.7	6	13.3	45	3.3	5.4	
RCIU en general	79	82.3	17	17.7	96	7.0	15.2	<0.0001*
RCIU Temprana	38	73.1	14	26.9	52	3.8	12.5	<0.0001*
RCIU Tardío	39	92.9	3	7.1	42	3.1	2.7	0.547

*Valor de p estadísticamente significativo: $P < 0.05$.

Sí se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional al nacimiento de RN hijos de madres con PE en relación a las madres sin PE, encontrando que el promedio de edad gestacional al nacimiento en pacientes sin PE correspondió dentro la categoría de RN de término con un promedio de 37.41 SDG, mientras que las madres con PE tuvieron en promedio RN pretérmino (edad gestacional promedio de 35.40 SDG). Si tomamos en cuenta la clasificación de la OMS, el 22.1% del total de la población de RN evaluados fueron prematuros (Antes de las 37 SDG), de los cuales el 53.1% correspondió a prematuros tardíos (De 34-36 SDG). Sin embargo, llama la atención que dentro de las madres con PE, solo el 57.1% tuvo RN de término, encontrando de acuerdo a la clasificación de la OMS la siguiente distribución de RN prematuros en las madres con PE (Tabla 30):

TABLA 30. Porcentaje de RN prematuros en madres con PE en relación a la clasificación de la OMS (Total de RN prematuros: 42.9% / N=48)	
Prematuros extremos (<28 SDG)	20.8%
Muy prematuros (28-31 SDG)	14.5%
Prematuros Moderados (32-33 SDG)	18.75%
Prematuros tardíos (34-36 SDG)	45.8%

Dentro de los casos de prematuros extremos en el total de la población, solo se registraron 3 nacimientos antes de las 24 SDG; 2 de ellos se presentaron en pacientes que desarrollaron PE de manera grave y temprana con un caso a las 22 SDG que presentó también RCIU y otro a las 22.5 SDG que presentó solo PE grave.

En cuanto al peso de los RN al nacimiento también se encontraron diferencias significativas cuando se compararon a los RN de madre con y sin PE: El promedio del peso de los RN de las madres sin PE se encontró dentro de un peso adecuado con un promedio de 2799.26 gramos; mientras que el promedio de peso de los hijos de madres con PE se ubicó dentro de la categoría de RN con bajo peso con un promedio de 2344.58 gramos. Cuando se clasificó el peso en relación a la edad gestacional, solo el 69.6% de los hijos de madres con PE tuvieron RN con un peso

adecuado para la edad gestacional (PAEG), mientras que una cuarta parte de estos RN fue PEG. De estos últimos, sólo el 60.1% fueron diagnosticados prenatalmente con RCIU. Cuando se compararon las proporciones de RN con RCIU entre madres con y sin PE, observamos una diferencia significativa dentro del grupo de RCIU de inicio temprano (Antes de las 34 SDG), observando que del total de pacientes que presentaron RCIU en pacientes con PE que correspondió al 15.2% de esta población, el 82.3% de las RCIU fue de presentación temprana; mientras que el 92.9% de los casos de RCIU tardía se presentaron dentro de la población que no presentó PE.

También se observaron diferencias significativas dentro de la talla de los RN de madres con y sin PE, con talla promedio menor dentro del grupo de RN de madres con PE.

En cuanto a la evaluación del Apgar al nacimiento se observaron diferencias significativas en la evaluación al primer minuto de vida, encontrando proporcionalmente mayor número de RN con un Apgar menor a siete en el primer minuto de vida dentro del grupo de los RN hijos de madres con PE, con un 17.9% de estos RN afectados; sin embargo, en la evaluación a los 5 minutos de nacimiento solo el 20% del total de estos RN persistió con puntuación de Apgar menor a siete, sin encontrar diferencias significativas entre el grupo de hijos de madres sin PE.

Solo existieron un total de 11 RN muertos en el total de la población estudiada. Sin embargo, a pesar de que estadísticamente no se encontraron diferencias entre los grupos con y sin PE ($p= 0.054$), es necesario notar lo siguiente: Durante el análisis no se excluyeron a los fetos que murieron a causa de malformaciones o cromosopatías fetales, los cuales correspondieron a cinco de los ocho casos de muertes en el grupo de pacientes sin PE; mientras que de las tres muertes que se presentaron en los RN de madres con PE, el 100% de las muertes sí fueron directamente relacionadas con dicho padecimiento. Los tres casos correspondieron a casos de PE de aparición muy temprana y severa (22, 23 y 26 SDG

respectivamente), donde dos de ellas, los de aparición más precoz, se acompañaron de enfermedades inmunológicas, teniendo un caso con LES y anemia megaloblástica y otro caso con SAAF con Síndrome Nefrótico. El caso restante correspondió a un embarazo de 26 SDG de una madre con DM tipo 2 y PE severa de aparición temprana. En la Tabla 31 se analizan los casos de RN muertos al nacimiento en la población estudiada:

Tabla 31: Características de las muertes perinatales presentadas en la población de estudio				
CASO	SDG	PATOLOGIA MATERNA	PATOLOGIA FETAL	PE
1	38	DM2 + Hígado graso	Oligohidramnios + Escoliosis dorsal +Hemivértebra	NO
2	33	Ninguna	Síndrome de cordón corto.	NO
3	29	Ninguna	Trisomía 18	NO
4	23	Ninguna	Ninguna	NO
5	22	LES + Anemia megaloblástica	Pequeño para la edad gestacional	SI
6	39	DMG	Ninguna	NO
7	29	Ninguna	Malformaciones múltiples	NO
8	25	Corioamnioitis	Ninguna	NO
9	35	Artritis Reumatoide Juvenil	Malformaciones múltiples	NO
10	23	Síndrome Nefrótico + SAAF	Ninguna	SI
11	26	DM2	Ninguna	SI

Respecto a la vía de interrupción de los embarazos evaluados, es alarmante la tasa tan elevada de cesáreas dentro de nuestra población. Del total de embarazos, el 84.2% fueron interrumpidos por vía abdominal. En el grupo de pacientes sin PE el 83.26% tuvo una cesárea; mientras que en el grupo de pacientes con PE el 94.6% fue interrumpido vía abdominal. Al analizar dichos nacimientos, el 44.3% de las cesáreas realizadas en el grupo de pacientes con PE correspondieron a pacientes

con embarazo de más de 34 SDG cuya única indicación de la cesárea fue la Enfermedad Hipertensiva de las cuales el 12.7% correspondió a casos de PE sin datos de severidad únicamente como indicación de cesárea.

No hubo diferencias significativas en cuanto al sexo del RN entre madres afectadas y no afectadas por PE.

DISCUSIÓN

La frecuencia de PE en nuestro medio es similar a la reportada en otras poblaciones, encontrándose dentro del rango reportado en la literatura de entre el 3-14%, con una prevalencia en nuestra población del ocho por ciento. La relación en la prevalencia entre PE temprana y tardía en nuestra población es similar a la reportada en la literatura con una proporción del 25,96% para PE temprana y 74,04% para PE tardía, siendo incluso ligeramente mayor el porcentaje de la PE temprana en relación a lo reportado por la literatura (La literatura reporta 10-20% de PE temprana y 80-90% de PE Tardía). Por lo tanto, es importante que exista un método de tamizaje efectivo, accesible y fácil de realizar para la predicción de PE en nuestro medio, ya que con nuestros hallazgos hemos corroborado que sigue siendo una causa importante de morbilidad materna, de mortalidad perinatal y causa de prematuridad sobre todo extrema, con todas las consecuencias que esta a su vez conlleva. A pesar de que se menciona de forma general que los antecedentes y características clínicas maternas sólo pueden identificar al 30% de la población que desarrollará PE, con nuestro estudio hemos confirmado que existe la manera de detectar un porcentaje mayor de la población que será afectada con solamente realizar un interrogatorio dirigido e identificar adecuadamente los principales factores de riesgo asociados a esta enfermedad, dándoles a cada uno de estos el valor que tienen en relación al impacto o la influencia que tienen para un mayor o menor riesgo de desarrollar dicha patología.

Este estudio no es el primero que se realiza como herramienta ponderada para la clasificación de pacientes de alto y bajo riesgo de PE; sin embargo, no se había elaborado hasta entonces un instrumento validado de este tipo dentro de nuestra población.

Así pues, al analizar los resultados de nuestro estudio podemos observar lo siguiente: A pesar de que los puntos de corte del instrumento originalmente propuesto que van desde un riesgo de 1:5.10 a 1:5.53 que presentan una tasa de falsos positivos cercana al 5% cuentan con una sensibilidad muy baja de tan solo el

28.85%, muy poco útil para una prueba de tamizaje; estos puntos de corte muestran hallazgos muy similares a los descritos por el estudio de Poon et al. en el 2008²⁸, en donde se incluyeron como factores de riesgo estadísticamente significativos: a la raza, la historia familiar o personal de PE, el IMC, la paridad, el antecedente de HASC, y ninguna medicación durante el embarazo o el uso de fármacos antihipertensivos; y como no estadísticamente significativos: a la edad, el antecedente de tabaquismo, el antecedente de consumo de alcohol o drogas, el tipo de concepción, el antecedente de DM pre gestacional, el SAAF, la trombofilia o el VIH²⁸. Este estudio reportó una tasa de detección del 30% de pacientes con PE, pero con una tasa de falsos positivos del 10% para PE temprana y del 20% para PE tardía²⁸. Sin embargo, comparado con nuestro estudio, encontramos como ventaja en nuestros hallazgos tasas de falsos positivos menores, encontrando que los puntos de corte descritos en nuestro estudio (Riesgo de 1:5.10-1:5.53 o mayor) tienen una sensibilidad para la predicción de PE temprana del 37.04% con tasas de falsos positivos del 6.6-7.1%; y una sensibilidad para la detección de PE tardía del 25.97% con una tasa de falsos positivos de 6.1-6.5%.

En el 2010, este mismo autor publica otro estudio donde incluye como factores de riesgo a la edad, el IMC, la raza, la paridad, la historia familiar o personal de PE, la forma de concepción, el antecedente de HASC o el antecedente de otras enfermedades crónicas como DM 1 ó 2, el SAAF, la trombofilia; y el uso de medicamentos durante el embarazo. Este estudio tuvo una tasa de detección del 37 y 28.9% para PE temprana y tardía respectivamente, con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento³², hallazgos muy similares a los encontrados en nuestro primer instrumento.

Akolekar y colaboradores en el 2011 reafirma estos resultados incluyendo como factores de riesgo en la predicción de PE a la edad, la raza, el método de concepción, el tabaquismo durante el embarazo, el antecedente de HASC, DM 1 o 2, la historia familiar de la madre o personal de PE y la paridad (modelo de predicción utilizado por la Fetal Medicine Foundation). Este modelo, realizado entre las 11-13

SDG presenta tasas de detección del 33, 27.8 y 24.5% para PE temprana (antes de las 34 SDG), intermedia (Entre las 34 a 37 SDG) y tardía (más de 37 SDG) respectivamente, con cinco por ciento de falsos positivos^{35,36}. Hallazgos equivalentes encontramos en nuestro estudio, aunque con una tasa menor de sensibilidad para la predicción de PE tardía; ya que en nuestro modelo encontramos una tasa de sensibilidad del 37.04% para PE temprana y una tasa de sensibilidad para PE tardía de tan solo el 18.18% ambos con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento.

En el último boletín de PE y embarazo realizado por la ACOG en el 2013, se publica también una tasa de detección del 37% para PE temprana y 29% para PE tardía con los factores clínicos de riesgo maternos con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento. En este modelo se incluyeron como factores de riesgo a la primiparidad, el antecedente de PE, el antecedente de HASC, la ERC, la historia de trombofilia, el embarazo múltiple, la fertilización in vitro, la historia familiar de PE, el antecedente de DM1 o DM2, la obesidad, el LES y la edad materna avanzada mayor de 40 años⁶.

A pesar de que se trató de mejorar las tasa de detección de PE modificando los factores de riesgo incluidos en un segundo instrumento, llamó grandemente la atención que a pesar de que se incluyeron solo los factores clínicos de riesgo estadísticamente significativos en nuestra población, esta herramienta no pudo superar las tasas de detección del instrumento originalmente propuesto ni tampoco supero a las tasas de detección reportadas en la literatura; observando que con el segundo instrumento sugerido, tomando en cuenta una tasa de falsos positivos del cinco por ciento, encontramos una sensibilidad de tan solo el 29.63% para la predicción de PE temprana y una sensibilidad de solo 16.88% para la predicción de PE tardía (Con el instrumento original encontramos una sensibilidad del 37.04% para PE temprana y 18.18% para PE tardía). Y tomando una tasa de falsos positivos del 10% encontramos una sensibilidad del 37.04% para la predicción de PE temprana y una sensibilidad del 38.96% para la predicción de PE tardía (Con el instrumento original tenemos una sensibilidad del 48.15% para PE temprana y 33.77% para PE tardía); encontrando como única ventaja en el nuevo instrumento

una mayor sensibilidad para la predicción de la PE tardía con una tasa de falsos positivos del 10%; lo que nos puede sugerir que los factores de riesgo utilizados en el instrumento modificado pueden influir mayormente en el desarrollo de la PE tardía.

Sin embargo, si utilizamos el punto de corte con un riesgo de 1:9.14 para la predicción de PE en el instrumento modificado, tenemos una sensibilidad del 59.26% para la predicción de PE temprana y una sensibilidad del 38.96% para la predicción de PE tardía aumentando solo ligeramente las tasas de falsos positivos a 11.2 y 10.5% respectivamente, con un LR+ de 4.68. Con este punto de corte se superan las tasas de detección del estudio de Poon et al. en el 2008²⁸ que tomó de igual manera una tasa de falsos positivos del 5%; y supera de forma importante las tasas de predicción de PE de los estudios de Poon et al. del 2010³², de Akolekar et al. en el 2011³⁶ y del descrito por la ACOG en el 2013⁶, aumentando solo levemente la tasa de falsos positivos.

Sin embargo, al realizar un análisis más detallado de ambos instrumentos en relación a sus curvas ROC; encontramos que el segundo instrumento presenta un AUC para la predicción de PE en general de 0.690 con un error estándar de 0.031 (IC del 95%: 0.630-0.749); y observamos que, aunque estos resultados nos dicen que la prueba tendría una habilidad aceptable para distinguir entre pacientes sanas contra pacientes con riesgo de PE ya que el área bajo la curva se encuentra por arriba de 0.5, la capacidad de este instrumento modificado para la predicción de PE fue menor que la capacidad del instrumento originalmente propuesto donde se incluyeron incluso a aquellos factores que dentro de nuestra población no fueron estadísticamente significativos, encontrando un AUC del instrumento original de 0.754 (IC 95%: 0.680-0.827); en donde, a pesar de que no existe un valor de AUC a partir del cual se considere que un test diagnóstico es capaz de discriminar pacientes sanos *versus* enfermos, si consideramos que un AUC mayor a 0,75 se encuentra a medio camino entre la no-discriminación (AUC = 0,50) y la discriminación perfecta (AUC = 1,00), el AUC del instrumento original se encuentra más cercana a la perfección que a la no discriminación, por lo tanto, resulta razonable sugerir que el

instrumento original es un test de tamizaje para la predicción de PE con una capacidad mayor de discriminar pacientes con mayor riesgo de desarrollar PE.

A pesar de que el instrumento elegido y con mejor rendimiento no pudo cumplir con las expectativas de nuestra hipótesis de investigación (una herramienta que identificara a más del 60% de la población que desarrollará PE con una tasa de falsos positivos menor al 10%), esta herramienta ha mostrado ser equivalente o superior a otros instrumentos que han sido reportados en la literatura, permitiéndonos identificar al 65.38% de la población que desarrollará PE con una tasa de falsos positivos del 30% en base a un punto de corte elegido con la mejor capacidad de tamizaje con un riesgo de 1:22.95 o mayor en relación al primer instrumento. A pesar de que la tasa de falsos positivos es alta, este punto de corte nos permitirá identificar a más de tres cuartas partes de la población que desarrollará PE temprana (77.78%), entidad mayormente responsable de la morbilidad materna y neonatal extrema y causante del mayor consumo de recursos económicos en salud durante el evento obstétrico, los cuidados iniciales del RN y los gastos implicados en la atención de la salud de la madre y el hijo durante toda su vida, esto debido al impacto que tiene esta enfermedad en un mayor riesgo de enfermedades crónico degenerativas futuras. De igual manera, permitirá detectar al 61.04% de las pacientes que desarrollarán PE tardía.

Esta herramienta incluso, ha mostrado tasas de detección de PE mayores a las anteriormente citadas en la literatura, siendo solamente superada por el modelo propuesto por la ACOG en el 2013⁶, donde se reportan tasas de detección del 37% para PE temprana y 29% para PE tardía con una tasa de falsos positivos del 5% (Nuestro modelo presenta una sensibilidad del 28.85% para PE en general, 37.04 y 18.18% de sensibilidad para PE temprana y tardía respectivamente con una tasa de falsos positivos del 5%); sin embargo, a pesar de que se mencionan los factores de riesgo implicados en dicho modelo⁶, no se muestra una herramienta como tal que ayude a precisar a quienes precisamente se les ofrecerá medidas preventivas o se les ofrecerá un control prenatal más especializado, dándole a cada factor de riesgo

un valor ponderado que nos ayude a clasificar a las pacientes con los factores de riesgo mayormente implicados en el desarrollo de la enfermedad. Esto, sin embargo, sigue siendo controversial principalmente en aquellas pacientes sanas que presentan como único factor de riesgo el ser primigestas, ser obesas o tener el antecedente de un embarazo logrado por FIVTE (este último no siendo un factor de riesgo significativo en nuestra población). Siendo estrictos con el modelo de la ACOG ¿Se debería brindar atención especializada a todas las pacientes primigestas u obesas o con algún método de reproducción asistida?. Es aquí donde quizá un instrumento ponderado nos ayude a identificar a aquellas pacientes con estos factores de riesgo que en conjunto con otros factores se encuentren en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad y puedan ser identificadas y referidas a un nivel de atención mayor sin necesidad de sobrecargar los niveles más altos de atención, pero a su vez, tratando de identificar el mayor número de pacientes que desarrollarán la enfermedad.

Nuestro instrumento también se asemeja a las tasas de detección de PE temprana de los instrumentos propuestos por Poon y colaboradores en el 2010 (Instrumento recomendado por el NICE con una sensibilidad para PE temprana y tardía de 37 y 28.9% respectivamente con una tasa de Falsos positivos del 5%)³²; y por Akolekar y colaboradores en el 2011 (Instrumento recomendado por la Fetal Medicine Foundation con una sensibilidad de 33% y 24.5% para PE temprana y tardía respectivamente con una tasa de falsos positivos del cinco por ciento) ³⁶, siendo superiores dichos instrumentos solo en la predicción de PE tardía.

Como pudimos observar y acorde a lo mayormente reportado en la literatura³³, el instrumento tuvo mayor sensibilidad para la detección de PE temprana; llamado fuertemente la atención que dentro de nuestra población fueron solo tres los principales factores involucrados como responsables de esta entidad en etapas tempranas del embarazo, los cuales explican el 98% de los casos de PE de inicio precoz en el modelo actual. Estos factores corresponden al antecedente de HASC, la presencia de ERC (no incluido en nuestro instrumento ya que no se observó como factor de riesgo fuertemente implicado en PE durante la revisión de la literatura,

probablemente debido al escaso número de casos revisados; sin embargo, sí significativo dentro de nuestra población con un OR de 8.74 con un IC del 95%: 2.107-36.281) y el antecedente de PE (Factor fuertemente implicado tanto en la aparición de PE temprana como tardía). Esto apoya nuevamente la teoría que sugiere que estos dos tipos de PE hablan de entidades distintas^{30,35,36}. Estos datos se reafirman al comparar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de PE temprana y PE tardía durante la regresión logística de nuestro estudio, donde solo el antecedente de PE estuvo fuertemente implicado en ambos tipos de PE (cabe señalar que durante el análisis no se distinguió sobre el tipo de PE desarrollada en el embarazo previo por lo que este resultado es esperado al considerar que muchos de los factores implicados en el desarrollo de PE pueden presentarse durante ambas gestaciones). Sin embargo, la ERC y el antecedente de HASC se relacionaron fuertemente solo con PE temprana, mientras que fueron otros factores (Edad materna ≥ 40 años, ser primigesta, la presencia de DM pregestacional, la ICHOS y la cardiopatía materna) los principales factores implicados en el desarrollo de PE tardía, cuyo modelo explica el 94.1% de los casos con esta entidad. Estos hallazgos son consistentes con el estudio realizado por Poon y colaboradores en el 2010³² quien encontró, de forma similar como factores de riesgo principalmente implicados en la PE temprana a la HASC y al antecedente personal de PE (este estudio no evaluó de manera específica el antecedente de ERC materna), además de otros factores evaluados como la raza blanca (nuestra población es principalmente latina y no existe mucha diversidad de razas como en los países donde se han realizado otros instrumentos), y el uso de drogas para la ovulación (factor de riesgo no significativo dentro de nuestra población actualmente evaluada)³². Respeto a los factores de riesgo mayormente implicados con PE tardía, Poon y colaboradores reportan como los factores más importantes a la edad materna, la obesidad y la historia familiar o personal de PE³²; en nuestro modelo mientras tanto, también se involucraron como principales factores de riesgo para PE tardía a la edad materna y el antecedente de PE, entre otros factores de riesgo cardiovascular como la DM pregestacional, la ICHOS y el antecedente de cardiopatía materna, además de cursar con el primer embarazo; todo esto acorde a lo ya escrito, donde son los factores constitucionales, y

otros factores de riesgo cardiovascular los mayormente implicados en el desarrollo de PE tardía^{2,17,18}.

En cuanto a la reducción del riesgo de desarrollar PE con el consumo de ASA, se observa satisfactoriamente durante nuestro estudio que esta redujo de forma significativa el riesgo de desarrollar PE (incluyendo tanto la PE temprana como la PE tardía con un OR de 0.39 (IC 95%: 0.217-0.721).

Sin dudar, el antecedente de PE es el factor de riesgo más fuertemente asociado en el desarrollo tanto de PE en general, PE temprana y PE tardía con un OR de hasta 9.6 (IC 95%: 5.051-18.314) como factor de riesgo implicado para la presentación de PE de forma general. Esto se encuentra acorde a la revisión realizada en la literatura donde el antecedente de PE fue también el factor de riesgo con mayor RR (RR de 7.39, IC 95%: 6.9-8.35).

Respecto a la PE tardía, después del antecedente de PE, los factores de riesgo mayormente implicados en el desarrollo de esta entidad son el antecedente de cardiopatía materna (no incluido en nuestro instrumento) con un OR de 5.079 (IC 95%:1.60-16.06) y el antecedente de DM pregestacional con un OR de 2.65 (IC 95%: 1.25-5.64). Sin embargo, cuando se consideró el riesgo para PE sin distinguir entre las formas temprana y tardía los principales factores de riesgo implicados fueron en primer lugar el antecedente personal de PE, seguidos por el antecedente de cardiopatía materna y el antecedente de HASC con un OR de 4.001 (IC 95%:1.98-8.04).

Llama notablemente la atención que a pesar de que la obesidad fue un factor de riesgo significativo para PE en la evaluación inicial dentro de nuestra población, durante la regresión logística no fue reportado como uno de los principales factores de riesgo asociados para la aparición ya sea de PE en general, PE temprana o PE tardía. Cabe recordar que el 19.4% de nuestra población era obesa antes del embarazo y del total de pacientes obesas el 11.5% desarrolló PE (p= 0.022), pero

incluso cuando se añadió al riesgo de obesidad el ser primigesta sin incluir a las pacientes con antecedente de HASC, solo el 8% de las pacientes con estas características desarrollaron PE; esto concuerda a lo reportado en la cohorte de Seed y colaboradores en el 2011 donde reportó una tasa de PE en este grupo de pacientes de solo el siete por ciento³⁴. Esto nos reafirma el hecho de que no es solo el peso pre gestacional el que puede influir en el desarrollo de PE, sino que también la ganancia ponderal durante el embarazo y el IMC al final del embarazo pueden estar fuertemente implicados como factores de riesgo para el desarrollo de PE, por lo que sería importante que en una investigación futura se evalúe a estas características como factores de riesgo.

Al igual que lo reportado en otros estudios, en este instrumento continuamos encontrando la limitante de la identificación de un número aceptable de pacientes primíparas que desarrollarán PE; esto, debido a que estos instrumentos en general siguen detectando la mayor parte de pacientes que desarrollará PE en población de alto riesgo donde la prevalencia de los factores evaluados es alta y en consecuencia raramente encontrados en pacientes primigestas; así pues como ya se mencionó anteriormente, aunque se trate de correlacionar el ser primigesta con otros factores de riesgo que se pueden encontrar en la población de bajo riesgo como la obesidad; la capacidad de detección de este tipo de instrumentos sigue siendo demasiado baja para esta población. En nuestro instrumento, tomando en cuenta el punto de corte elegido del instrumento original con la mayor sensibilidad con un riesgo de 1:22.95 o mayor, se detectaron solo al 50% de las pacientes primigestas que desarrollaron PE; así pues, esta tasa de detección podría ser aún menor cuando se evalúe este instrumento en una población de bajo riesgo. Por otro lado, dentro del porcentaje de pacientes que desarrollaron PE y que no fueron identificadas con nuestro instrumento de predicción, el 12.5% no presentó ninguno de los factores de riesgo evaluados, lo que explica que existe un gran número de factores implicados en el desarrollo de PE que en grado tal vez mucho menor, pero que en conjunto sí influyen en el riesgo de la aparición de la enfermedad.

Otro dato importante a resaltar, que aunque no va en relación al instrumento evaluado sí influye de manera importante en el impacto de la morbilidad materna de pacientes con PE, va en relación a las tasas tan elevadas de cesárea en la población de estudio, tanto de manera general (84.2% de interrupción del embarazo vía abdominal), como en la población de pacientes con PE (94.6% de cesáreas). Esto es alarmante sobre todo cuando se analizó que del 94.6% de las cesáreas indicadas por PE el 44.3% de estas fueron indicadas en embarazos mayores de 34 semanas donde la única indicación de cesárea fue el la enfermedad hipertensiva del embarazo como tal, donde el 12.7% de estas cesáreas fue indicada por PE sin datos de severidad, y recordando la PE per se no es indicación de interrupción del embarazo vía abdominal.

CONCLUSIONES

- Un hallazgo importante en este estudio fue encontrar que la capacidad de predicción de PE del instrumento no mejoró, incluso empeoró al ajustar el instrumento de predicción utilizado solo los factores de riesgo significativos en el primer análisis estadístico; esto nos demuestra una vez más que la PE es una entidad en la que se encuentran implicados muchos factores de riesgo que en su conjunto, predicen en mayor grado el desarrollo de la enfermedad; y que por lo tanto, es difícil encontrar un instrumento que haga una predicción con una sensibilidad elevada con una tasa baja de falsos positivos, tomando en cuenta solo pocos factores de riesgo. Por lo tanto, es importante evaluar como un todo a la paciente para poder clasificarla como de alto o bajo riesgo, teniendo en consideración los principales factores de riesgo implicados en el desarrollo tanto de PE en general, PE temprana y PE tardía (Antecedente de PE, ERC, HASC, cardiopatía materna, DM pregestacional) e incluso otros factores no tan significativos estadísticamente pero que sumados unos con otros pueden implicar un riesgo elevado para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, es necesario tratar de elaborar la herramienta más precisa y sencilla que pueda ayudar a evaluar a estas pacientes por personal de salud que quizá no está muy familiarizado con estos conocimientos, ya que la mayoría de las pacientes son evaluadas durante el primer contacto en el primer nivel de atención atendido generalmente por médicos no especialistas. Por lo tanto, aunque el instrumento no haga una predicción tan precisa de las pacientes que desarrollarán PE, este si puede ayudar a identificar el mayor porcentaje de aquellas pacientes con mayor riesgo por todo el personal de salud, incluso quizá sobre clasificando pacientes, pero identificando a la población más susceptible de desarrollar complicaciones graves; logrando establecer medidas de profilaxis oportuna desde el primer nivel de atención en lo que se realiza la referencia a un segundo o tercer nivel de atención.
- Se propone aplicar el instrumento originalmente propuesto, tomando como punto de corte para clasificar a las pacientes como de alto riesgo de desarrollar PE a aquellas que mediante este instrumento tengan un riesgo de

1:22.95 o mayor, las cuales serán candidatas para recibir profilaxis con ASA de manera temprana entre las 12-16 SDG y que puedan ser referidas de manera temprana durante el primer trimestre o en la primera consulta de control prenatal a un tercer nivel de atención para la predicción global de PE con evaluación Doppler de las arterias uterinas; y de ser posible, la determinación de marcadores bioquímicos para la predicción de PE, y de esta forma, poder aumentar la sensibilidad en la detección de pacientes con alta probabilidad de desarrollar la enfermedad y, en su caso, reclasificar a las pacientes. De no contar con dichos recursos, se iniciará de una vez una vigilancia materna y fetal más estrecha de estos casos, con monitoreo de cifras tensionales de manera más estrecha, vigilancia de la curva del crecimiento fetal, y la vigilancia más estricta de los hábitos higiénico dietéticos (buen control metabólico, control y vigilancia del aumento ponderal durante el embarazo, dieta balanceada, eliminar en lo posible factores de estrés, buen control de cifras de TA, buen apego a tratamiento en enfermedades crónicas aunadas, etc), para un diagnóstico y manejo oportuno de la enfermedad y sus complicaciones, y por consiguiente, una reducción de la morbimortalidad materna-infantil asociada.

- No es necesario realizar un cálculo de riesgo y se establecerá de forma automática la profilaxis (si no existe contraindicación) y el envío a un tercer nivel de atención a las pacientes que presenten los factores de riesgo mayormente relacionados con el desarrollo de PE en general, de PE temprana y PE tardía como son: antecedente personal de PE, la ERC, la HASC, el antecedente de cardiopatía materna y la DM pre gestacional. Es importante mencionar que el instrumento debe ser realizado nuevamente si la paciente presenta nuevos factores de riesgo durante la evolución del embarazo.
- Se propone y es necesario evaluar un nuevo modelo de predicción de PE con factores clínicos maternos que incluya los factores de riesgo que no fueron incluidos en el cálculo de riesgo en el instrumento originalmente propuesto pero que mostraron ser estadísticamente significativos como factores de riesgo para el desarrollo de PE en nuestra población, como son el

antecedente de ERC, el antecedente de cardiopatía materna y la presencia de DMG o ICHOS durante el embarazo actual. En base a lo hallado en el presente estudio, se propone el siguiente modelo de predicción con los siguientes LR's basados en nuestra población (Tabla 32); el cual pueda ser aplicado en una población externa a la del INPer, tanto en población de alto y bajo riesgo en un estudio prospectivo (para disminuir sesgos), para poder completar la validación de nuestro estudio y establecer el instrumento definitivo que nos proporcione la mayor sensibilidad en la identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar PE con el menor porcentaje posible de falsos positivos.

Tabla 32. MODELO PARA LA PREDICCIÓN DE PE PROPUESTO EN BASE A LOS FACTORES DE RIESGO SIGNIFICATIVOS EN NUESTRA POBLACIÓN			
No. Item	FACTOR	LR+	LR-
1	Obesidad pre gestacional (IMC \geq 30)	1.5	0.89
2	Edad Materna \geq 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 embarazo actual	1.49	0.95
7	Enfermedades Autoinmunes	2.21	0.97
8	HASC	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

- Las limitaciones de nuestro estudio son acordes a las limitaciones de otros instrumentos, donde la tasa de predicción de PE en las pacientes nulíparas y en población de bajo riesgo sigue siendo muy baja.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de Práctica Clínica: Atención integral de la PE en el segundo y tercer nivel de atención. México; Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.
2. Martell N. Hypertension and pregnancy. *Hipertens riesgo vasc.*2011;28(5-6):167-168.
3. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension PE. *Obstet Gynecol.* 2003;103:181-92.
4. North R, McCowan L, Dekker G, Poston L. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ.* 2011;342:1875.
5. Chappell LC, Seed PT, Briley A, Kelly FJ, Hunt BJ, Charnock JS, Mallet AI, Poston L. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of PE. *Am J ObstetGynecol.*2002;187:127-36.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Guideline: Task Force on Hypertension in Pregnancy. Washington DC; American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013.
7. Leis M, Rodriguez M, García M. Guías de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la preeclampsia-eclampsia. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. *GinecolObstet Mex.*2010;78(6):S461-S525.
8. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet.*2005; 365:785-797.
9. Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: a UK based perspective. *CurrOpinObstetGynecol.*2008;20:96-101.
10. Roberts J, Gammill H. Preeclampsia recent insights. *Hypertension.*2005;46: 1246-61.
11. Williams D, Craft N. Preeclampsia. *BMJ.*2012;345:e4437.
12. Sibai B. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks' gestation. *AJOG.*2011;205:191-198.
13. Información del Departamento de Estadística del Instituto Nacional de Perinatología.

14. Herraiz I, López A, Gómez P, Escribano D, Galindo A. Uterine arteries Doppler and angiogenic markers (sFlt-1/PIGF): future Implications. *Diagn Prenat.*2011;22(2):32-40.
15. Costa FS, Murthi P, Keogh R, Woodrow. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(11):367-75.
16. Figueras F, Ramírez J. Cribado y prevención de preeclampsia. In: Figueras F, Gratacós E, Puerto B. *Cursos CLÍNICA de Formación Continuada en Obstetricia y Ginecología. Curso Intensivo en Medicina Materno Fetal.* Cardona, Barcelona:Ergon; 2012: 15-25.
17. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and Late Preeclampsia Two Different Maternal Hemodynamic States in the Latent Phase of the Disease. *Hypertension.*2008;52:873-80.
18. Figueras F, Scazzocchio E. Contemporary prediction of PE. *Curr Opin Obstet Gynecol.*2011;23(2):65-71.
19. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi J. Pre-eclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:467-474.
20. Lagunes A, Ríos B, Peralta M, Cruz P, Sánchez S, Renato J, et al. Guía de práctica clínica. Enfermedades hipertensivas del embarazo. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*2011;49(2):213-224.
21. Catov J, Ness R, Kip K, Olsen J. Risk of early or severe preeclampsia related to pre-existing conditions. *IJE.*2007;36:412-419.
22. Irgens L. Commentary: On the clinical prediction of pre-eclampsia and its enigmatic a etiology. *IJE.*2007;36:420-421.
23. Papageorghiou A, Yu C, Erasmus I, Cuckle H, Nicolaides K. Assessment of risk for the development of pre-eclampsia by maternal characteristics and uterine artery Doppler. *BJOG.*2005;112:703-709.
24. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.*2005;330(7491):565.
25. Gilstrap L, Ramin S. ACOG Practice Bulletin No. 23: Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG.*2002;99:159-167.

26. Mendoza FME, Sánchez JB, García CM, Ávila RH. Morbilidad percibida y control prenatal. Estudio de campo. *PerinatolReprod Hum.*2002;16:26-34.
27. The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J ObstetGynaecol Can.*2008;30:(Suppl 1).
28. Poon L, Kametas N, Pandeva I, Valencia C, Nicolaides K. Mean Arterial Pressure at 11.0 to 13.6 Weeks in the Prediction of Preeclampsia. Hypertension.2008;51:1027-1033.
29. Llurba E, Carreras E, Gratacos E, Astor J, Vives A, Hermosilla A, Calero I, Mill P, García B, Valdecasas, Cabero L. Maternal History and Uterine Artery Doppler in the Assessment of Risk for Development of Early-and Late-Onset Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Obstetrics and Gynecology International [serial online]*,2009, Article ID 275613, 6 pages.
30. Direkvand A, Khosravi A, Sayehmiri K. Predictive factors for preeclampsia in pregnant women: univariate and multivariate logistic regression analysis. *Acta Bp.pl.*2012;59(4):673-677.
31. González AL, Ulloa Galván G, Alpuche G, Romero Arauz JF. Risk factors for preeclampsia. Multivariate analysis. *Ginecol Obstet Mex.*2000;68:357–362.
32. Poon L, Kametas N, Chelemen T, Leal A, Nicolaides K. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate Approach. *JHH.*2010;24:104-110.
33. Pedrosa A, Matias A. Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *J. Perinat. Med.*2011;39:619-635.
34. Seed P, Chappell L, Black M, Poppe K, Hwang Y, Kasabov N, McCowan L, Shennan A, Wu S, Poston L, North R. Prediction of Preeclampsia and Delivery of Small for Gestational Age Babies Based on a Combination of Clinical Risk Factors in High-Risk Women. *Hypertension in Pregnancy.*2011;30:58-73.
35. Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines on Prediction of High Risk Pregnancies. HKCOG GUIDELINES NUMBER 15, 2011.

36. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides K. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31:66-74.
37. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJ, Visser GHA. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63546.doi:10.1371/journal.pone.0063546.
38. Gibson P, Carson MP. Hypertension and pregnancy. [Medscape Web Site] Marzo 6, 2014. Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/261435-overview>. Accessed Marzo 17, 2014.
39. Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica clínica. Detección y Diagnóstico de Enfermedades Hipertensivas del embarazo. México: Secretaría de Salud, 2010.
40. Briceño C, Briceño L, Vigil P. Prediction and Prevention of Preeclampsia. Hypertension in Pregnancy. 2009;28:138-155.
41. Brito J, Acevedo S, Camarena D. Estandarización de un instrumento clínico ponderado para identificar pacientes con alta probabilidad de presentar preeclampsia [Tesis]. México DF: Instituto Nacional de Perinatología; 2014.
42. Plascencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:742–749.
43. Plascencia W, Maiz N, Poon N, Yu C, Nicolaides K. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks and 21+0 to 24+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:138–146.
44. Audibert F, Boucoiran I, An N, et al. Screening for preeclampsia using first-trimester serum markers and uterine artery Doppler in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203:383.e1-8.
45. Herraiz I, Arbu J, Cama I, Gómez E, Graneras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009; 29:1123–1129.

46. Ounwudiwe C, Yu C, Poon L, Spiliopoulos I, Nicolaides K. Prediction of pre-eclampsia by a combination of maternal history, uterine artery Doppler and mean arterial pressure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:877–883.
47. Wendland E, Campos M, Duncan B, Falavigna M, Schmidt M. Gestational diabetes and pregnancy outcomes – a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth*.2012; 12:23.
48. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub2.
49. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clinical and Experimental Immunology* 1999; 117:550-555.
50. Wolf M, Shah A, Lam C, Martinez A, Smirnakis KV, Epstein FH, et al. Circulating levels of the antiangiogenic marker sFLT-1 are increased in first versus second pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;193:16–22.
51. Veenstra van Nieuwenhoven, A.L. et al. Cytokine production in natural killer cells and lymphocyte in pregnant women compared with women in the follicular phase of the ovarian cycle. *Fertil. Steril*.2002;77(5):1032-1037.
52. Yogev Y, Melamed N, Bardin R, Pregnancy outcome at extremely advanced maternal age. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):558.
53. Gaillard R, Bakker R, Steegers EA, Maternal age during pregnancy is associated with third trimester blood pressure level: the generation R study. *Am J Hypertens*.2011;24(9):1046-1053
54. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):727-733.

55. Stekkinger E, Scholten R, van der Vlugt M, van Dijk A, Janssen M, Spaanderman M. Metabolic síndrome and the risk for recurrent pre-eclampsia: a retrospective cohort study. *BJOG*.2013;120(8):979-86.
56. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K, Easterling TR, Daling JR. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: a population-based cohort study. *Obstet Gynecol*.1995;85(5):645-50.
57. Dunne F. Type 2 diabetes and pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med*.2005;10(4):333-339.
58. Ang C, Lumsden MA. Diabetes and the maternal resistance vasculature. *ClinSci (Lond)*.2001;101(6):719-729.
59. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *ClinPerinatol*.1998;25(4):873-885.
60. Baer AN, Witter FR, Petri M. Lupus and pregnancy. *ObstetGynecolSurv*.2011;66(10):639-53.
61. Wolfberg AJ, Lee-Parritz A, Peller AJ, Lieberman ES. Association of rheumatologic disease with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004 Jun;103(6):1190-1193.
62. Perni U, Sison C, Sharma V, Helseth G, Hawfield A, Suthanthiran M, August P. Angiogenic factors in superimposed preeclampsia: a longitudinal study of women with chronic hypertension during pregnancy. *Hypertension*. 2012;59(3):740-746.
63. Beaufils M, Uzan S, Donsimoni R, Colau JC. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. *Lancet*.1985;1(8433):840-842.
64. García M, Rodríguez F, Carmona L. Revisión. Validación de cuestionarios. *ReumatolClin*. 2009;5(4):171–177.
65. Sánchez R, Echeverry J. Validación de escalas de Medición en Salud. *Guía. Rev. Salud pública*.2004;6(3):302-318.
66. Sibai B, Stella C. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2009;200(5):481.e1-e7.

67. Milne F, Redman C, Walter J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330(7491):576-480.
68. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.
69. Wagner LK. Diagnosis and management of preeclampsia. *Am Fam Physicians* .2004;70(12):2317-2324.
70. Education Program. The 2012 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):270-287.
71. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2014. *Diabetes Care.* 2014;37:S14-S79.
72. Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):106-119.

ANEXOS

ANEXO 1: INSTRUMENTO PARA LA PREDICCIÓN DE PE

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 HIPERTENSION 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, SINDROME 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 _____ SINDROME 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: _____			
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.			

ANEXO 2:

Instructivo de llenado del Instrumento

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

Instructivo de llenado del cuestionario:

1. Edad materna mayor a 40 años:

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

2. Nuliparidad:

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

3. Antecedente de PE:

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

4. Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 :

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

5. Embarazo gemelar:

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

6. Diabetes Mellitus:

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

- ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.
- iii. En caso de tener antecedente de DM pregestacional se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución y el diagnóstico específico tipo 1 o 2.
- iv. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se está manejando.

7. Hipertensión arterial crónica.

a. Se definirá como positivo cuando la paciente tenga el antecedente de habersele diagnosticado hipertensión arterial sistémica crónica antes de la semana 20 de gestación (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento).

- i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
- ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.
- iii. En caso de tener antecedente de HTA se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución.
- iv. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se esta manejando.

8. Enfermedad autoinmune:

a. Se definirá como positivo cuando la paciente tenga el antecedente alguna de las siguientes patologías (independientemente del tiempo de evolución o el tratamiento).

- i. Lupus eritematoso sistémico.
- ii. Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- iii. Artritis reumatoide.
- iv. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.
- v. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.
- vi. En caso de tener antecedente de alguna de las patologías anteriores se consignará en el espacio para notas el tiempo de evolución así como el tipo de patología diagnosticada.
- vii. En caso de ser positivo se consignará en tratamiento con el que se esta manejando.

9. Tratamiento con aspirina:

a. Se definirá como tratamiento con ácido acetil salicílico a dosis menores de 100 mg cada 24 horas iniciado antes de la semana 16 de gestación.

i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.

ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

10. Diagnóstico de PE:

a. Se definirá como un síndrome específico del embarazo, que ocurre después de las 20 semanas de gestación, caracterizado por hipertensión de novo, presión sistólica ≥ 140 mmHg y/o diastólica ≥ 90 mmHg, (o más temprano en caso de enfermedad molar e hidrops) acompañada de proteinuria de novo (≥ 300 mg en orina de 24 hrs). Reservando el término eclampsia cuando a la sintomatología anterior se agrega convulsiones.

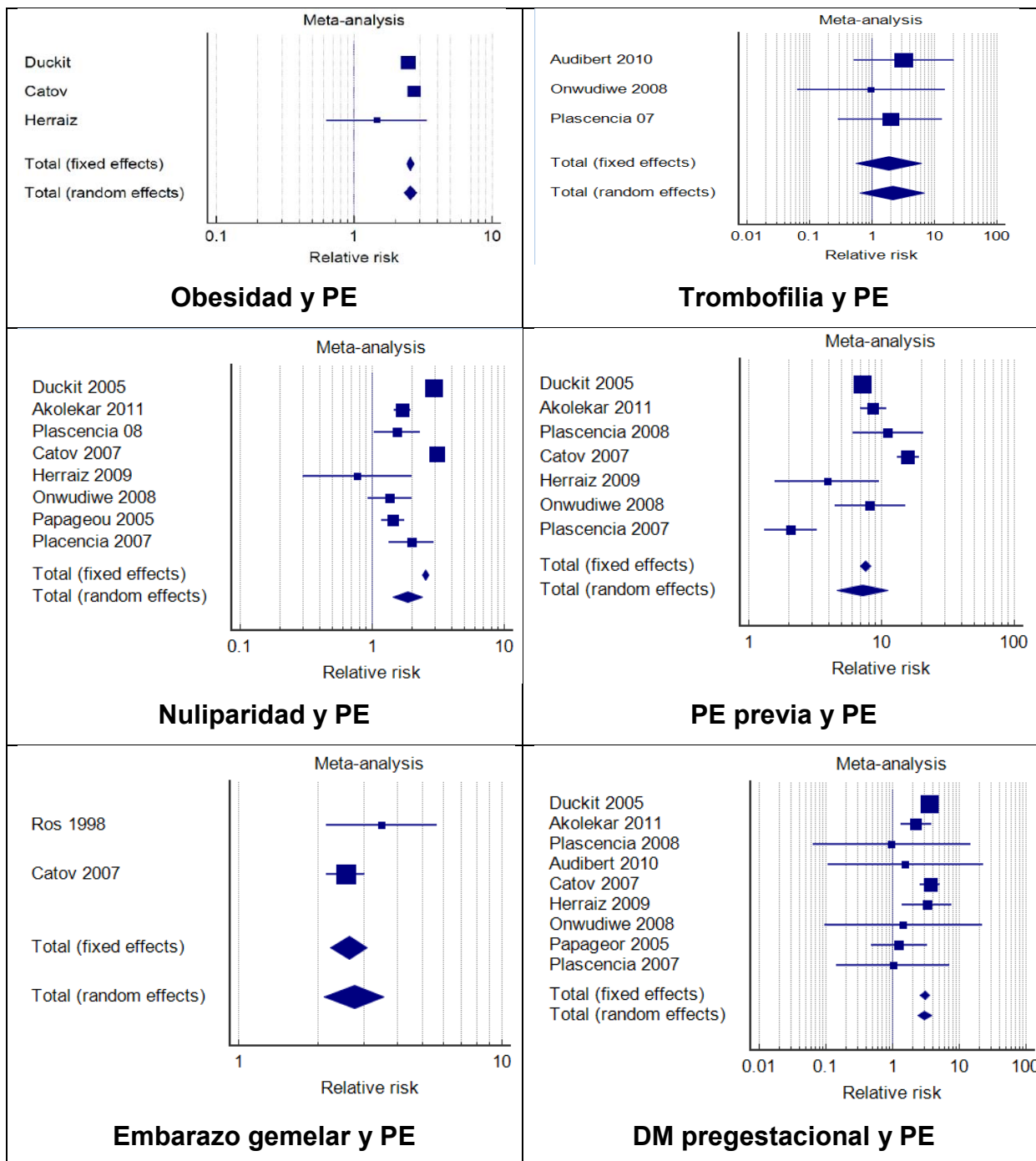
i. Se codificará como con 1 en caso de ser positivo.

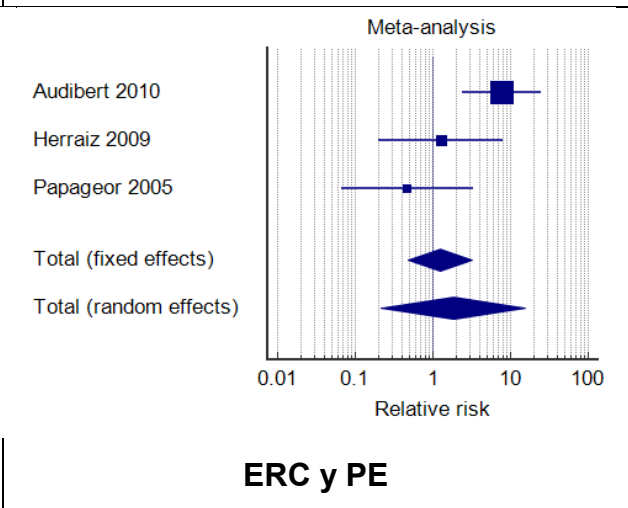
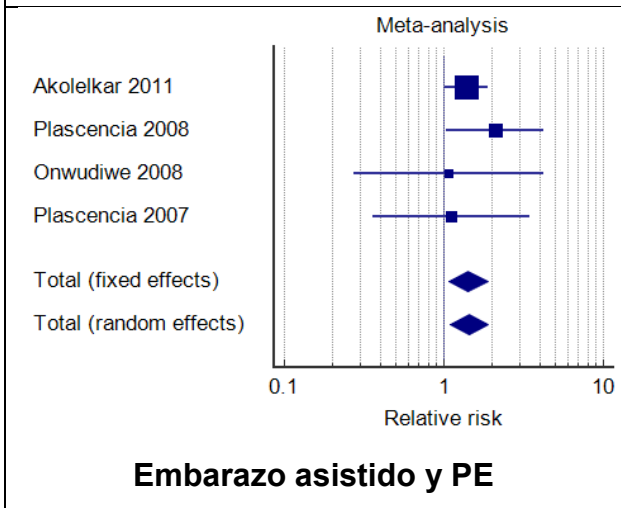
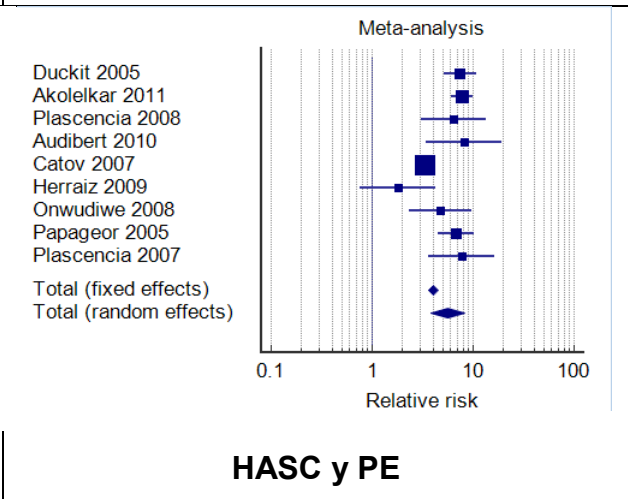
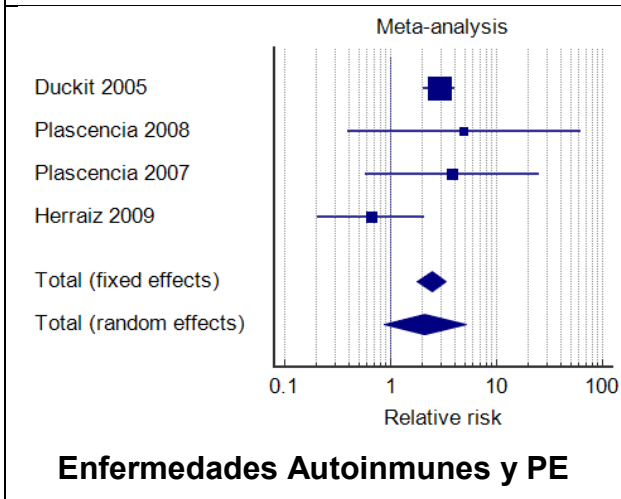
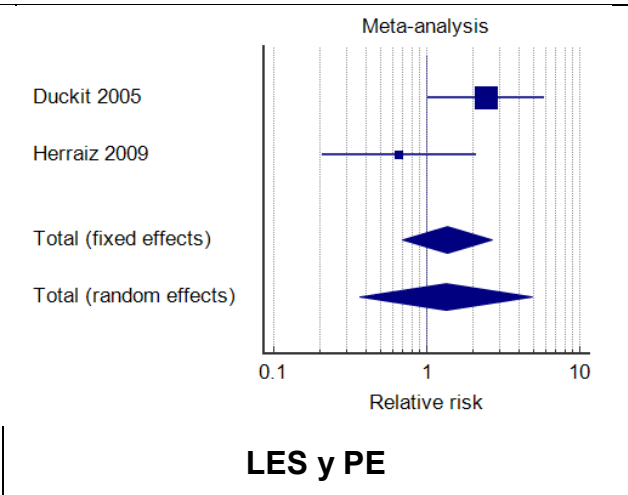
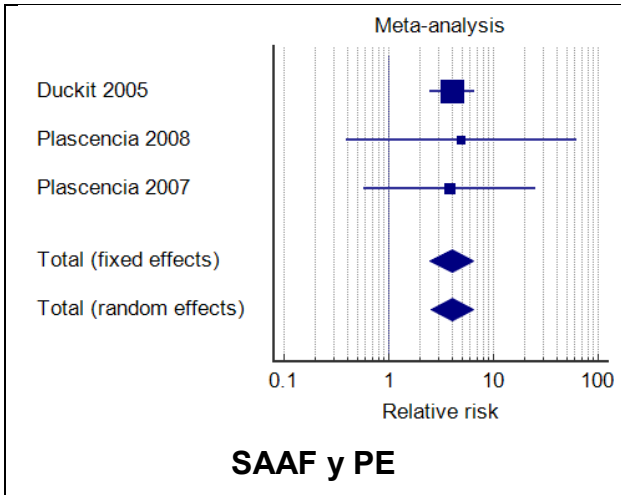
ii. Se codificará como con 0 en caso de ser negativo.

Para el cálculo de riesgo:

- Se calculará el riesgo basal de la paciente tomando en cuenta la prevalencia de la enfermedad, convirtiendo el porcentaje en proporción.
- Se calculará el riesgo post-prueba según la cuadro 14 de LR's incluida al final de este instructivo.
- Se multiplicará el riesgo basal de la paciente por cada uno de 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 LR negativo en caso de haber consumido ASA a dosis de prevención de PE antes de la semana 16 de gestación ya que este es un factor protector, y se multiplicará por el LR positivo en caso de no haberlo consumido.

Anexo 3: RESULTADOS DEL META ANÁLISIS REALIZADO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON PE.





ANEXO 4:

Anexo 4: RR's para los factores de riesgo asociados con PE en base al meta análisis realizado en el anexo 3 y la revisión de literatura.		
FACTOR DE RIESGO	RR	IC (95%)
Obesidad (IMC >30)	2.55	2.39-2.72
Edad >40 años	1.96	1.57-2.43
Nuliparidad	2.52	2.38-2.66
PE Previa	7.59	6.9-8.35
Embarazo múltiple	2.62	2.23-3.07
DM pregestacional	3.07	2.59-3.64
Enfermedades Autoinmunes (En conjunto)	2.43	1.78-3.33
SAAF	4.00	2.5-6.41
LES	1.35	0.68-2.66
Artritis Reumatoide	1.97	1.14-3.41
HASC	4.05	3.67-4.47
Consumo de ASA	0.83	0.77-0.89
Trombofilia	1.88	0.56-6.30
Embarazo asistido	1.42	1.08-1.87
ERC	1.25	0.48-3.26
DMG	1.66	1.56-1.78

**ANEXO 5: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:
INSTRUMENTO MÉDICO PONDERADO PARA LA PREDICCIÓN DE
PREECLAMPSIA**

NOMBRE: _____ EXPENDIENTE: _____

FUM: _____ PESO PREGESTACIONAL: _____ TALLA: _____ IMC PRE-G: _____

	SI	NO
IMC PREGESTACIONAL MAYOR DE 30		
EDAD MAYOR A 40 AÑOS. EDAD _____		
PRIMIGESTA		
GESTA _____ PARA: _____ ABORTOS: _____ CESAREAS: _____ ECTOPICOS: _____ VIVOS _____ OBITO O MUERTE PERINATAL: _____ CAUSA: _____		
ANTECEDENTE DE PREECLAMPSIA:		
EN QUÉ AÑO: _____ A LAS CUANTAS SDG: _____ PESO DEL RN: _____ TIPO DE PREECLAMPSIA: LEVE: _____ SEVERA: _____ DESCONOCE: _____		
EMBARAZO GEMELAR: CUANTOS: _____		
ANTECEDENTE DE DIABETES:		
TIPO 1 _____ TIPO 2: _____ ICHOS: _____ DG: _____ TIEMPO DE EVOLUCIÓN EN AÑOS: _____ TRATAMIENTO: _____		
ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL:		
HAS PRIMARIA: _____ HAS SECUNDARIA: _____ TIEMPO DE EVOLUCION: _____ TRATAMIENTO: _____		
ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS		
LES _____ SAAF: _____ OTRA: _____ TIEMPO DE EVOLUCION EN AÑOS: _____ TRATAMIENTO: _____		
ASPIRINA		
DOSIS _____ DESDE QUÉ SEMANA: _____		
CALCIO		
DOSIS: _____ DESDE QUÉ SEMANA: _____		

PRESENTO PREECLAMPSIA EN EMBARAZO ACTUAL: SI: _____ NO: _____

LEVE _____ SEVERA: _____ / INICIO TEMPRANO: _____ INICIO TARDIO: _____

HIPERTENSION CRONICA CON PREECLAMPSIA SOBREGREGADA: _____

HIPERTENSON GESTACIONAL: SI _____ NO _____ EDAD GESTACIONAL: _____

OBSERVACIONES: _____

RESULTADOS PERINATALES:

FECHA DE NACIMIENTO: _____ SDG X FUM: _____

RN 1:

SDG X LCR: _____ USG 1ER TRIM FECHA: _____

SDG: _____

SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____ APGAR: _____

SA: _____ CAPURRO: _____

RN 2:

SDG X LCR: _____ USG 1ER TRIM FECHA: _____

SDG: _____

SEXO: _____ PESO: _____ TALLA: _____ APGAR: _____

SA: _____ CAPURRO: _____

VIA DE INTERRUPCION: _____ MOTIVO: _____

OTRAS PATOLOGIAS EN LA MADRE: _____

TRATAMIENTO: _____

FALLO RENAL: _____ PREEXISTENTE: _____ EN EL EMB: _____

ESTADIO DE FALLA RENAL: _____

RCIU: SI _____ NO: _____ DIAGNÓSTICO PRENATAL: SI: _____ NO: _____

PERCENTIL USG/ SDG: _____

PESO AL NACIMIENTO: PAEG: _____ PEG: _____ GPEG: _____

SINDROME HELLP: _____