



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

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

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

**“COMPARACIÓN ENTRE EL RENDIMIENTO DEL  
TAMIZ DE PRIMER TRIMESTRE Y LOS PERFILES DE  
RIESGO EN LA PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA”**

**TESIS**

**Que para obtener el título de especialista en:**

**MEDICINA MATERNO FETAL**

**PRESENTA**

**Dra. Karen Isabel González Montenegro  
NOMBRE DEL ALUMNO**

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

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

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

**CIUDAD DE MÉXICO  
2017**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGIA



**AUTORIZACION DE TESIS**

**"COMPARACION ENTRE EL RENDIMIENTO DEL TAMIZ DE PRIMER  
TRIMESTRE Y LOS PERFILES DE RIESGO EN LA PREDICION DE LA  
PREECLAMPSIA"**

**PRESENTA: Dra. Karen Isabel González Montenegro**

**Dra. Viridiana Gorbea Chávez**  
**Directora de Educación en Ciencias de la Salud**

**Dra. Sandra Acevedo Gallegos**  
**Profesora Titular del curso de Especialidad en Medicina Materno Fetal  
y Directora de tesis**

**Dra. Dulce María Camarena Cabrera**  
**Directora de tesis**



|                            | <b>ÍNDICE</b> |    |
|----------------------------|---------------|----|
| Resumen                    |               |    |
| Introducción               |               | 8  |
| Marco teórico              |               | 11 |
| Planteamiento del problema |               | 25 |
| Justificación              |               | 26 |
| Pregunta de investigación  |               | 27 |
| Hipótesis del trabajo      |               | 27 |
| Objetivos                  |               | 27 |
| Material y métodos         |               | 28 |
| Resultados                 |               | 38 |
| Discusión de resultados    |               | 45 |
| Limitaciones               |               | 48 |
| Conclusiones               |               | 48 |
| Referencias bibliográficas |               | 50 |
| Anexos                     |               | 52 |



## INDICE DE TABLAS

| <b>NO.</b> | <b>CONTENIDO</b>  | <b>PAGINA</b> |
|------------|---|---------------|
| <b>1</b>   | Características de la población   | 38            |
| <b>2</b>   | Antecedentes maternos   | 39            |
| <b>3</b>   | Perfiles de riesgo según presencia o no de preeclampsia   | 40            |
| <b>4</b>   | Desenlaces maternos   | 41            |
| <b>5</b>   | Tipo de Preeclampsia según la clasificación del tamiz de primer trimestre   | 41            |
| <b>6</b>   | Perfiles de riesgo y preeclampsia   | 42            |
| <b>7</b>   | Rendimiento de los perfiles de riesgo y preeclampsia en general   | 43            |
| <b>8</b>   | Comparación de la detección de los perfiles de riesgo y el tamiz de primer trimestre para preeclampsia en general | 43            |



## ABREVIATURAS

| <b>ABREVIATURA</b> | <b>SIGNIFICADO</b>                                   |
|--------------------|--|
| <b>PE</b>          | Preeclampsia   |
| <b>RCIU</b>        | Restricción del crecimiento intrauterino             |
| <b>IMC</b>         | Índice de masa corporal                              |
| <b>IP</b>          | Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas      |
| <b>PAPP</b>        | Proteína plasmática a asociada al embarazo           |
| <b>MAP</b>         | Presión arterial media                               |
| <b>AFP</b>         | Alfa feto proteína                                   |
| <b>PP 13</b>       | Proteína placentaria 13                              |
| <b>sEng</b>        | Endoglina soluble                                    |
| <b>ADAM 12</b>     | Desintegrina a y la metaloproteasa 12                |
| <b>bHCG</b>        | Hormona gonadotropina coriónica (subunidad beta-hcg) |
| <b>TNF</b>         | Factor de necrosis tumoral alfa                      |
| <b>VEFG</b>        | Factor de crecimiento endotelial vascular            |
| <b>PIGF</b>        | Factor de crecimiento placentario                    |
| <b>SFLT -1</b>     | Siglas en inglés, soluble fms-like tyrosine kinase 1 |



## RESUMEN

**BACKGROUND:** La preeclampsia (PE) afecta cerca del 2 al 8% de embarazos. Es la y está asociada con un riesgo aumentado de morbilidad - mortalidad materna y perinatal. Hay múltiples métodos de predicción para preeclampsia, su principal ventaja es permitir la selección de aquellas mujeres a las que se les debería ofrecer una valoración médica especializada.

**OBJETIVO.** Comparar la predicción de PE del tamiz de primer trimestre y la clasificación de perfiles de riesgo en pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología INPER de Enero 2014 a Enero 2016.

**MATERIAL Y METODOS.** Es un estudio observacional, analítico, retrolectivo y prospectivo, realizado en Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes" durante Enero 2014 – Enero 2016. Se estudió a pacientes con embarazo único con tamiz de primer trimestre durante el periodo de estudio y cuya resolución del embarazo fue en el instituto y posterior a las 20 semanas de gestación.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 593 pacientes, encontrándose una media para la edad  $31 \pm 6$  años, un IMC como promedio de 26.99, para PAM una media de 84.48, Para los perfiles de riesgo como prueba de tamiz se encontrando que el Perfil Metabólico tiene sensibilidad de 53.8 %, el Perfil Placentario sensibilidad de 14.3 %, el Perfil Personal una sensibilidad de 40%, el Perfil de riesgo Cardiovascular sensibilidad de 62.5 %, el Perfil Trombótico sensibilidad de 14.3%. Al comparar del rendimiento entre los perfiles de riesgo y el tamiz de primer trimestre se encontramos que tener un perfil positivo tiene una sensibilidad de 77.8% y especificidad de 48.1%, el tener dos perfiles positivos una sensibilidad de 72.7% y especificidad de 68.6% y tener tres perfiles positivo una sensibilidad de 45.5% y especificidad de 92%.

**CONCLUSIONES:** Al comparar el tamiz de primer trimestre con la presencia de uno, dos y tres perfiles riesgo, todos los perfiles alcanzaron una mayor sensibilidad y VPN, pero una menor especificidad.



## SUMMARY

**BACKGROUND.** The preeclampsia (PE) affects about 2 to 8% of pregnancies. It is and is associated with an increased risk of morbidity - maternal and perinatal mortality. There are multiple methods for predicting preeclampsia, its main advantage is to allow the selection of those women who should be offered a specialized medical evaluation.

**OBJECTIVE.** Compare predicting PE sieve first quarter and classification of risk profiles in patients treated at the National Institute of Perinatology INPER of January 2014 to January 2016.

**MATERIAL AND METHODS.** It is an observational, analytical, retrospective and prospective study, conducted at the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes" during January 2014 - January 2016. The study included patients with singleton pregnancy with sieve first quarter during the study period and whose termination of pregnancy was in high school and later at 20 weeks of gestation.

**RESULTS:** 593 patients were included, finding an average for age  $31 \pm 6$  years, BMI average of 26.99, PAM an average of 84.48, for the risk profiles as a screening test is found that the metabolic profile has sensitivity 53.8%, the placental Profile sensitivity of 14.3%, Personal Profile sensitivity of 40%, Cardiovascular risk profile sensitivity of 62.5%, thrombotic Profile sensitivity 14.3%. When comparing performance between risk profiles and sieve first quarter was found to have a positive profile has a sensitivity of 77.8% and specificity of 48.1%, having two positive profiles a sensitivity of 72.7% and specificity of 68.6% and have three positive profiles a sensitivity of 45.5% and specificity of 92%.

**CONCLUSIONS:** Comparing the first quarter sieve with the presence of one, two and three risk profiles, all profiles reached a higher sensitivity and NPV, but less specificity



## INTRODUCCIÓN.

La preeclampsia (PE) afecta cerca del 2 al 8% de embarazos y contribuye a la mortalidad materna con un estimado de 100.000 muertes anuales alrededor del mundo. Es también la primera causa de admisión materna a unidades de cuidados intensivos y está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, siendo responsable del 10% de los mortinatos y del 15% de los nacimientos pretérmino, sin embargo hasta el día de hoy no existe una herramienta perfecta en la predicción de preeclampsia, por lo que esto implica un reto mayor en la obstetricia contemporánea. <sup>1-5</sup>

Una predicción precisa de preeclampsia puede permitir una asignación más eficiente de recursos para la monitorización y mejoría de resultados maternos y perinatales. En años recientes ha llegado a ser aceptado que la preeclampsia de inicio temprano y tardío está asociada con hallazgos bioquímicos, histológicos y clínicos diferentes; la forma de comienzo temprana está casi invariablemente asociada con insuficiencia placentaria severa y restricción del crecimiento intrauterino mientras que la forma de comienzo tardío es más prevalente y en general el compromiso placentario es mínimo. <sup>1</sup>

Hay múltiples marcadores para preeclampsia, algunos de ellos son conocidos en el registro médico y otros llegan a estar disponibles desde el primer trimestre. Los primeros están basados en características demográficas o historia familiar, médica u obstétrica, incrementando el riesgo de preeclampsia de 2 a 6 veces. Su principal ventaja es permitir la selección de aquellas mujeres a las que se les debería ofrecer referencia para valoración médica especializada y vigilancia estrecha. Los otros marcadores son secundarios a los cambios fisiopatológicos que preceden el comienzo clínico de la preeclampsia, principalmente debido a invasión trofoblástica defectuosa. Como no hay una única prueba con la que se realice una predicción de preeclampsia con suficiente exactitud para ser clínicamente útil, el interés por combinar varias pruebas dentro de modelos multiparamétricos ha sido creciente en años recientes. El momento óptimo para



el cribado de preeclampsia es también controversial. <sup>1</sup>

Muchos marcadores son más sensibles en el segundo trimestre, porque los cambios fisiopatológicos son más manifiestos a medida que el embarazo progresa. Por ejemplo, la tasa de detección con las arterias uterinas es casi dos veces más alta en el segundo que en el primer trimestre. Cuando el objetivo del cribado es el de asignar la vigilancia a las mujeres acorde a su riesgo, el segundo trimestre sería apropiado para este propósito, ya que una preeclampsia antes de las 24 semanas de gestación es muy rara. Sin embargo, esta etapa avanzada en la progresión preclínica de la enfermedad explica que las intervenciones profilácticas en el segundo trimestre para esas mujeres cribadas como positivas no sean efectivas. Por el contrario, existen varias publicaciones al respecto y dentro de ellas una revisión sistemática publicada en 2010 mostró que la aspirina iniciada antes de la semana 16, reduce la incidencia de preeclampsia severa en mujeres con placentación anormal (reducción del 10% del riesgo relativo,  $P=0.004$ ). <sup>6</sup>

Los factores de riesgo que han sido relacionados con preeclampsia son: Peso materno, estatura, etnia, historial médico de hipertensión crónica, desarrollo de preeclampsia en los embarazos previos, procedimientos de reproducción asistida, antecedentes familiares de preeclampsia, etc. el riesgo también está relacionado con el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas (PI), la presión arterial media (MAP), proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario (PIGF) <sup>7</sup>. Los algoritmos que combinan las diferentes características maternas, así como resultados bioquímicos y Doppler de las arterias uterinas entre las 11-13 semanas podrían potencialmente identificar 90, 80 y 60% de los embarazos que posteriormente desarrollaran preeclampsia temprana, intermedia y tardía, con un FPR de 5%. En el Instituto se realiza el algoritmo de marcadores múltiples para preeclampsia en el primer trimestre excluyendo durante los años en que se realizó el presente estudio a los marcadores bioquímicos.



Al tener un tamiz positivo de primer trimestre ( $>1:100$ ) la medida preventiva que se utiliza es la administración de aspirina, pero la modesta acción preventiva de la misma, nos hace pensar que las pacientes que desarrollan preeclampsia tienen otros factores adicionales de riesgo que no están contemplados en el algoritmo de marcadores múltiples del primer trimestre, como lo son los riesgos cardiovasculares, metabólicos y trombótico deben de ser tomados en cuenta, *Baschat et al* en Febrero del 2015 propuso reunir todos estos factores en cinco perfiles de riesgo: Placentario, personal, metabólico, cardiovascular y trombótico, además concluye que si posterior al algoritmo de marcadores múltiples del primer trimestre se clasifica a las pacientes según estos perfiles de riesgo se puede lograr una mayor eficacia en la predicción preeclampsia ya que se identificarían pacientes que requieren terapias distintas a la aspirina como por ejemplo: metformina, ácido fólico, anticoagulantes, control adecuado de la presión arterial dependiendo del perfil de riesgo en el que se encuentre la paciente. <sup>8</sup>



## MARCO TEÓRICO.

La PE es una enfermedad hipertensiva exclusiva del embarazo. Se define como la elevación de cifras tensionales detectadas por primera vez en el embarazo, con cifras de presión arterial sistólica de 140 mm Hg o presión diastólica de 90 mm Hg, acompañada de proteinuria mayor o igual a 300 mg en una recolección de orina de 24 h, detectadas después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa. <sup>9</sup>

El colegio americano de obstetricia y ginecología ha hecho recomendaciones basadas en la evidencia para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de trastornos de hipertensión que se producen durante el embarazo. El informe concluye que, en contraste con su definición clásica, preeclampsia se puede diagnosticar en ausencia de proteinuria, y que aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados con hipertensión gestacional, posteriormente, desarrollar preeclampsia lo que conduce a complicaciones significativas. <sup>10</sup>

| TABLA 1. DEFINICIÓN DE PREECLAMPSIA                                      |   |                           |
|--|---|---------------------------|
| Hipertensión   | Proteinuria   | Afectación multisistémica |
| 140 mm Hg sistólica<br>90 mm Hg diastólica                               | 300 mg en 24 horas                                    | Trombocitopenia           |
| Pacientes previamente normotensas > 20 sdg                               | Relación proteínas/creatinina 0.3 mg/dL               | Insuficiencia renal       |
| Presión arterial medida dos veces con por lo menos 4 horas de diferencia | Cinta 1+ (sólo si otros métodos no están disponibles) | Disfunción hepática       |
|  |   | Edema pulmonar            |

*Adapted from American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2013;122(5):1122-31.*



| <b>TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DE PE</b>                |                 |                     |
|---|-----------------|---------------------|
|   | Riesgo relativo | Riesgo              |
| <b>Nuliparidad</b>                                      | 3               | ---                 |
| <b>PE previa</b>  | 7               | ---                 |
| <b>Edad materna avanzada</b>                            | 2               | 10% - 40% edad > 40 |
| <b>Hipertensión arterial crónica</b>                    | --              | 15% - 40%           |
| <b>Enfermedad renal crónica</b>                         | --              | 15% - 40%           |
| <b>Diabetes</b>   | 3.5             | 10% - 35%           |
| <b>Obesidad</b>   | ---             | 10% - 15%           |
| <b>Gestaciones múltiples</b>                            | 3               | --                  |
| <b>Enfermedades vasculares/tejido conectivo (Lupus)</b> | ---             | 10% - 20%           |
| <b>Síndrome antifosfolípidos/trombofilias</b>           | 9               | 10% - 40%           |
| <b>Historia familiar de PE</b>                          | 2.4             | 10% - 15%           |
| <b>Paciente nacido pequeño para la edad gestacional</b> | ---             | 1.5 veces           |
| <b>Resultados adversos en el embarazo anterior</b>      | ---             | 2 3 veces           |

*Data from Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330(7491):565; and Barton J, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstet Gynecol 2008;112(2):359-72.*

La PE es parte de un grupo de trastornos hipertensivos del embarazo, los cuales incluyen hipertensión gestacional, hipertensión crónica y la hipertensión crónica con preeclampsia agregada, preeclampsia – eclampsia, la PE puede ser a su vez subclasificada como aquella de inicio temprano y aquella de inicio tardío. La PE de inicio temprano se define como el desarrollo de la enfermedad antes de las 34 semanas de gestación, y afecta hasta el 1% de los embarazos en comparación con la enfermedad de inicio tardío, está asociada a un mayor riesgo de complicaciones, como son: restricción del crecimiento fetal especialmente de inicio temprano, ingreso a unidades de cuidados intensivos neonatales, parto prematuro y un riesgo 20 veces mayor de mortalidad materna. <sup>9</sup>

Por otro lado la enfermedad de inicio tardío se presenta en mayor proporción durante la gestación (80 – 90 % de los casos), con un curso más benigno y después de las 34



semanas de gestación, Otra forma habitual de clasificar a la preeclampsia es en aquella sin datos de severidad y aquella de curso más severo, de acuerdo a las cifras tensionales, marcadores clínicos y bioquímicos.

Un método de cribado para PE ideal podría servir para mejorar nuestra capacidad de predicción, de manera que se pudiesen concentrar los esfuerzos en las gestantes en las que el cribado resultase positivo y disminuir la ansiedad en el grupo de embarazadas con factores de riesgo en el que resultara negativo. La inexistencia de un tratamiento efectivo disponible es la principal limitación en la utilidad de un cribado de la PE en la actualidad. Sin embargo, la correcta selección de un método de cribado puede ser la clave para identificar a las mujeres que más se puedan beneficiar de medidas profilácticas. <sup>7</sup>

En un metanálisis realizado por *Lisa M Askie, Lelia Duley, David J Henderson-Smart, Lesley A Stewart*, en el año de 2007, se demuestra que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (75-150 mg/día) puede evitar aproximadamente un 10% de los casos de PE, siempre que se comience a administrar durante la primera mitad del embarazo (antes de las 16 semanas) y en gestantes de alto riesgo, estos datos sugieren que, en esta población, por cada 51 mujeres tratadas con agentes anti plaquetarios, un resultado adverso grave serán evitado, y 114 mujeres necesitarían ser tratados para prevenir un caso de PE. <sup>6</sup>

## **PREDICCIÓN DE PE**

En 1984, León Chesley concluyó que: "No parece probable que la PE se pueda prevenir en la base de los conocimientos actuales. Uno de los propósitos principales de la atención prenatal es detectar la PE en etapas tempranas y evitar su progresión". Desde entonces, se han desarrollado diferentes investigaciones alrededor de este tópico.



### Características maternas

Hay una serie de factores de riesgo asociados al incremento de desarrollo de PE entre ellos la edad materna, se ha descrito que después de los 34 años el riesgo aumenta en un 30%, el IMC igual o superior a 30 aumenta dos veces el riesgo, el riesgo de PE en fumadoras es de la mas de la mitad de las no fumadoras, en las nulíparas el riesgo es el doble. En aquellas mujeres que tiene historia de PE previa existe un riesgo siete veces mayor. <sup>11</sup>

### Presión arterial materna

Las mediciones de la presión arterial materna en el embarazo temprano son interpretadas y medidas con facilidad, un estudio realizado en el 2010 por Leona C. Y. Poon, Nikos A. Kametas, Catalina Valencia, Teodora Chelemen & Kypros H. Nicolaides midió la presión arterial media en embarazos de 11-13 semanas de una gran población de mujeres con embarazos únicos (N = 8061) y encontró tasa de detección con (95% IC) para una tasa de falsos positivos fijo de 10%, para preeclampsia temprana 59.5 (42.1–75.2), preeclampsia tardía 36.7 (28.4–45.7) e hipertensión gestacional 35.7 (27.8–44) por lo que la presión arterial media por si sola tiene una capacidad predictiva modesta para preeclampsia. <sup>12</sup>

### Arterias uterinas

En PE, las resistencias en las arterias uterinas permanecen elevadas como resultado del fallo en la transformación de las arterias espirales, que impide su adecuada reconversión en vasos de mayor calibre y menor resistencia. A consecuencia de ello, no se produce una adecuada reducción de las resistencias vasculares en la circulación útero-placentaria y el aporte sanguíneo a esta región se ve comprometido. Esto condujo a la idea de que el estudio Doppler de las arterias uterinas podría ser útil como método de cribado de la PE.

Se ha propuesto el estudio ecográfico Doppler de las arterias uterinas maternas, con el fin de valorar de forma indirecta las resistencias al flujo uteroplacentario, se trata de un



método que, empleado entre las semanas 11-14 y 18-22 de gestación, alcanza una sensibilidad del 40-50% y del 60-70%, respectivamente, para predecir los casos de PE temprana y/o grave, presenta un bajo valor predictivo positivo (20%) y son necesarios ecografistas experimentados para su medición sin embargo el valor predictivo negativo de la prueba alcanza rangos de hasta el 98%.<sup>7,13,14</sup>

Se realizó un estudio en el año 2007 por W. PLASENCIA, N. MAIZ, S. BONINO, C. KAIHURA and K. H. NICOLAIDES, en donde se estudiaron 6015 embarazos únicos con gestación entre 11 + 0 a 13 + 6 semanas se realizó medición del IP de la arteria uterina encontrándose una tasa de detección con un 10% de falsos positivos, para preeclampsia en general 41.1%, para temprana de 81.8 % y para preeclampsia tardía de 30.6 %<sup>2</sup>

| TABLA 3. Doppler de arterias uterinas en el primer trimestre |              |               |                           |                           |
|--|--------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
|  | Sensibilidad | Especificidad | Valor predictivo positivo | Valor predictivo negativo |
| <b>PE</b>  | 24           | 95            | 11                        | 98                        |
| <b>PE/CIR</b>  | 24           | 94            | 22                        | 95                        |
| <b>PE/CIR</b><br><32- 34 sdg                                 | 50- 60       | 95            | 4- 5                      | 99                        |



Marcadores bioquímicos

El fallo en la invasión trofoblástica ocasiona una alteración en la liberación de las proteínas placentarias como la PAPP-A, bHCG, ADAM12, PP13, Por otro lado, el fallo en el remodelado de las arterias uterinas produce un estado hipoxia- reoxigenación que es el responsable de la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL1) y factores antiangiogénicos como sFlt y SEng, que bloquean la acción de factores de crecimiento endotelial (VEGF) y placentario (PIGF), y estos han sido estudiados como herramientas de cribado para la PE los cuales han alcanzado diferentes tasa de detección ver tabla 5. 7,15–20

| <b>TABLA 4. HERRAMIENTAS DE CRIBADO BIOQUÍMICAS / BIOFÍSICAS DE PE</b> |   |
|--|---|
| <b>sFlt – 1</b>  | ↑ |
| <b>PAPP- A</b>   | ↓ |
| <b>PIGF</b>  | ↓ |
| <b>VEGF</b>  | ↑ |
| <b>AFP</b>   | ↑ |
| <b>Inhibina A</b>  | ↑ |
| <b>ADAM 12</b>   | ↑ |
| <b>Endoglina Soluble</b>   | ↑ |
| <b>Dimetilargenina Asimétrica</b>                                      | ↑ |
| <b>Proteína placentaria 13</b>   | ↓ |
| <b>CffDNA</b>  | ↑ |
| <b>IP medio de arterias uterinas</b>                                   | ↑ |
| <b>Presión arterial media</b>  | ↑ |

*Data from Barton J, Sibai B. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstet Gynecol 2008;112(2):359–72; and Goetzinger KR, Odibo AO. Screening for abnormal placentation and adverse pregnancy outcomes with maternal serum biomarkers in the second trimester. Prenat Diagn 2014;34:635–41.*

Combinaciones de predictores

Se han llevado a cabo, numerosos estudios, combinando varios parámetros con el fin de establecer el mejor método de cribado para la PE, en el año 2009, *Poon y cols.* llevo a



cabo un estudio de cohorte, donde incluyo 8366 pacientes entre las semanas 11 – 13 de gestación, y se encontró una sensibilidad de 89%, especificidad de 90%, un LR+ de 8.9 y un LR- 0.1 para el tamiz de predicción de preeclampsia temprana utilizando las características maternas, Doppler de arterias uterinas (IP medio) y presión arterial media.

21

Uno de los marcadores que mejores resultados predictivos ha demostrado en esta edad gestacional es el PIGF. En combinación con otros marcadores bioquímicos, como la proteína placentaria A asociada al embarazo (PAPP-A), y ecográficos, como el estudio Doppler de las arterias uterinas, ha demostrado alcanzar una sensibilidad y una especificidad cercanas al 90% para la detección de la PE temprana según los resultados publicados por el grupo de *Nicolaidis*<sup>22</sup> (6). Esta estrategia de cribado resulta fácilmente implementable al cribado combinado de cromosomopatías, que ya se realiza de forma diaria en la mayoría de centros entre las semanas 11-13, sin la necesidad de añadir nuevas pruebas. Su principal desventaja es que algunos de estos marcadores no son independientes entre sí.<sup>7,23–26</sup>

El sFlt-1 no ha demostrado su eficacia en el primer trimestre, pero sí en la segunda mitad del embarazo. Entre las 20 y las 26 semanas de gestación, el empleo combinado de sFlt 1, PIGF y Doppler de las arterias uterinas ha demostrado, en diferentes estudios, un excelente rendimiento como prueba de cribado para la PE temprana (< 34 semanas), pero no para la tardía<sup>7,24,27</sup>

En el año 2013, Ranjit Akolekar, Argyro Syngelaki, Leona Poon, David Wright y Kypros H. Nicolaidis, llevaron a cabo un estudio sobre modelos de predicción para la predicción de preeclampsia el cual estudio las características maternas, biofísica y marcadores bioquímicos en la gestación de 11-13 semanas se incluyendo 1.426 (2,4%) que posteriormente desarrollado PE y 57.458 que no se vieron afectados por PE. El cribado mediante materna características, marcadores bioquímicos y biofísicos detectado el 96%



de los casos PE antes de 34 semanas y el 54% de todos los casos de PE a una tasa fija de falsos positivos de 10%.<sup>28</sup>

| Prueba de detección                               | <b>TABLA 5. Tasa de detección (95% intervalo de confianza)</b> |                     |                     |                     |                     |                     |
|---|--|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|   | PE temprana  |                     | PE intermedia       |                     | PE tardía           |                     |
|   | 5%   | 10%                 | 5%                  | 10%                 | 5%                  | 10%                 |
| Factores maternos                                 | 33.0<br>(24.6–42.7)  | 46.4<br>(36.9–56.1) | 27.8<br>(20.0–37.2) | 37.4<br>(28.6–47.2) | 24.5<br>(17.1–33.8) | 34.7<br>(26.1–44.4) |
| Otros factores maternos                           |  |                     |                     |                     |                     |                     |
| PAPP-A  | 47.0<br>(37.5–56.7)  | 58.3<br>(49.5–67.5) | 31.4<br>(23.1–41.0) | 43.2<br>(33.2–53.0) | 25.8<br>(17.7–34.5) | 37.2<br>(28.4–47.0) |
| IP arterias uterinas                              | 54.1<br>(44.4–63.5)  | 66.1<br>(56.4–74.6) | 36.9<br>(28.1–46.7) | 48.9<br>(39.3–58.6) | 27.1<br>(19.4–36.5) | 38.6<br>(29.7–48.4) |
| MAP   | 49.7<br>(40.1–59.3)  | 62.6<br>(52.8–71.5) | 41.1<br>(32.0–50.9) | 53.7<br>(44.0–63.2) | 33.1<br>(24.7–42.8) | 44.6<br>(35.2–54.4) |
| PLGF  | 53.5<br>(43.8–63.0)  | 65.0<br>(55.3–73.6) | 40.3<br>(31.2–40.1) | 52.7<br>(43.0–62.2) | 27.0<br>(19.3–36.4) | 38.7<br>(29.7–48.5) |
| PP13  | 39.8<br>(30.8–49.6)  | 51.9<br>(42.2–61.4) | 30.2<br>(22.1–39.8) | 41.4<br>(32.2–51.2) | 26.2<br>(18.6–35.6) | 37.8<br>(28.9–47.6) |
| Endoglina soluble                                 | 46.2<br>(36.8–55.9)  | 58.8<br>(49.0–68.0) | 31.0<br>(22.8–40.6) | 42.2<br>(33.0–52.0) | 25.7<br>(18.2–35.1) | 37.1<br>(28.3–46.9) |
| Inhibina A  | 44.4<br>(35.1–54.2)  | 56.7<br>(46.9–66.0) | 32.6<br>(24.2–42.3) | 44.2<br>(34.9–54.0) | 30.8<br>(22.6–40.4) | 42.5<br>(33.3–52.3) |
| Activina A  | 40.4<br>(31.3–50.2)  | 53.1<br>(43.4–62.6) | 33.7<br>(25.2–43.4) | 46.0<br>(36.6–55.7) | 34.1<br>(25.6–43.8) | 47.0<br>(37.5–56.7) |
| PTX3  | 37.8<br>(28.9–47.6)  | 50.1<br>(40.5–59.7) | 31.2<br>(23.0–40.8) | 43.2<br>(33.9–53.0) | 25.6<br>(18.1–35.0) | 36.8<br>(28.0–46.6) |
| P-Selectin  | 38.5<br>(29.6–48.3)  | 50.5<br>(40.9–60.1) | 31.1<br>(22.9–40.7) | 42.6<br>(36.8–55.9) | 28.5<br>(20.6–38.0) | 40.5<br>(31.4–50.3) |
| Factores maternos y marcadores biofísicos         | 66.5<br>(56.8–75.0)  | 77.8<br>(68.7–84.8) | 48.7<br>(39.1–58.4) | 61.2<br>(51.4–70.2) | 34.3<br>(25.7–44.0) | 46.6<br>(37.1–56.3) |
| PAPP-A y PLGF                                     | 77.8<br>(68.7–84.8)  | 86.7<br>(78.7–92.0) | 56.6<br>(46.8–65.9) | 68.9<br>(59.3–77.1) | 35.2<br>(26.6–45.0) | 48.5<br>(38.9–58.2) |
| PAPP-A, PLGF, Inhibina A y Activina               | 83.4<br>(74.9–89.4)  | 90.0<br>(82.6–94.5) | 63.6<br>(53.8–72.4) | 74.8<br>(65.5–82.3) | 47.9<br>(38.4–57.6) | 61.4<br>(51.6–70.4) |
| PAPP-A, PLGF, Inhibina-A, Activina-A y sEndoglina | 86.7<br>(78.7–92.1)  | 92.1<br>(85.1–96.0) | 68.6<br>(59.0–76.9) | 79.5<br>(70.6–86.3) | 50.5<br>(40.9–60.1) | 64.2<br>(54.4–72.9) |
| Factores maternos y todos los marcadores          | 91.0 (83.8–95.2)   | 95.2<br>(89.1–98.0) | 79.4<br>(70.5–86.2) | 88.3<br>(80.5–93.2) | 60.9<br>(51.1–69.9) | 71.1<br>(61.6–79.1) |

En el año 2013, *Caradeux y cols.* En un estudio de cohorte, realizado en Chile, donde se incluyó a 627 pacientes entre las semanas 11 – 14 de gestación, se encontró una



sensibilidad de 63%, especificidad de 95%, un LR+ de 12.6 y un LR- 0.4 para el tamiz para predicción de preeclampsia temprana utilizando las características maternas, Doppler de arterias uterinas (IP medio) y presión arterial media. <sup>11</sup>

La predicción más efectiva se ha conseguido mediante la evaluación simultánea de las variables que se asocian con la preeclampsia y el cálculo de una puntuación de riesgo personalizado para cada mujer. Tales factores que afectan el riesgo han sido reconocidos desde principios del siglo pasado e incluyen la diabetes mellitus, paridad, antecedentes familiares de preeclampsia, hipertensión crónica, la edad materna, índice de masa corporal (IMC), la etnia y el nivel socioeconómico. Sin embargo, hace poco tiempo relativamente se ha sido capaces de estimar estadísticamente el riesgo individual que es atribuible a cada factor. <sup>2,8,14</sup>

Son varias ventajas que el algoritmo de marcadores múltiples de primer trimestre para la PE ofrece hoy. Estos incluyen una estimación del riesgo personalizado que está a disposición de toda la población obstétrica, incluyendo nulíparas, una certeza 97,5-99,8% que la preeclampsia no ocurrirá en caso de cribado negativo, y la capacidad de evaluar el impacto de las terapias preventivas sobre la tasa de PE esperada, lo que mejora la validez estadística y clínica de los ensayos de intervención. Las desventajas de algoritmos de cribado de primer trimestre son su bajo valor predictivo positivo, que oscila entre 6% y 10%, validez limitada en las poblaciones externas, y la aparente ausencia de intervenciones preventivas eficaces. <sup>8</sup>

Sin embargo, la aparente desventaja última en particular puede abordarse mediante la utilización del algoritmo de marcadores múltiples del primer trimestre no sólo para predecir un riesgo personalizado para preeclampsia, sino también para identificar las condiciones tratables en mujeres con cribado positivo. Como resultados de la convergencia de múltiples factores de riesgo para PE, la evaluación de las características de mujeres en las que falla la prevención puede apuntar hacia otros factores de riesgo que requieren atención. <sup>8</sup>



Hay que destacar varios puntos importantes en primer lugar, la ventaja que ofrece el brindar una medida terapéutica con el menor riesgo de complicaciones. En segundo lugar, aparecen las terapias preventivas para hacer frente a los riesgos específicos. En estas mujeres, principalmente los riesgos cardiovasculares y metabólicos emergen como factores importantes que requieren atención. En este contexto, las variables individuales que constituyen modelos de cribado de primer trimestre actuales necesitan un examen más detenido. <sup>8</sup>

En Febrero del 2015 *Baschat et al* publicó un artículo donde propone, que todos estos factores entran en uno de cinco perfiles de riesgo de PE: personal, placentario, cardiovascular, metabólico y trombótico, y que el algoritmo de marcadores múltiples de primer trimestre solo toma en cuenta el perfil personal y placentario en los cuales la única medica de prevención es la aspirina, dejando a los otros grupos de riesgo sin intervención alguna, al tomar en cuenta todos los perfiles se puede lograr una reducción significativa en la tasa de PE en pacientes adecuadamente seleccionados. <sup>8</sup>

*Scholten y col.* evaluaron la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y riesgo protrombótico en las mujeres con antecedentes de PE. Se identificó que el 77% de las mujeres tenían al menos un perfil de riesgo, de ellos el perfil de riesgo cardiovascular era más prevalente (66,1%), seguido por hiperhomocisteinemia (18,7%), síndrome metabólico (15,4%) y trombofilia (10,8%). Si bien hubo una considerable superposición entre perfil circulatorio, metabólico y perfil de riesgo protrombótico (hiperhomocisteinemia y trombofilia), hubo <2% de solapamiento entre el metabolismo y el perfil de riesgo protrombótico. La presencia de riesgo circulatorio y metabólico se asoció con la aparición temprana de la PE en el embarazo previo. <sup>8,29</sup>



### El perfil de riesgo metabólico

Resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión y dislipidemia caracterizan el síndrome metabólico, la Organización Mundial de la Salud ha presentado criterios diagnósticos específicos relativos al índice de masa corporal, presión arterial, proteinuria, triglicéridos y lipoproteínas de alta densidad. En el embarazo, un estado de relativa resistencia a la insulina y cada componente adicional del síndrome metabólico, aumenta el riesgo de PE en un 30-40%. Aquellas mujeres que desarrollan PE presentan resistencia a la insulina y dislipidemia más pronunciado, muchas conservan estos factores de riesgo metabólicos después del embarazo, la recurrencia de PE aumenta hasta tres veces con cada componente adicional del síndrome metabólico. <sup>8</sup>

Criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico según Organización Mundial de la Salud (OMS)

| Componentes             | Punto de Corte  |
|-------------------------|---|
| <b>Hiperinsulinemia</b> | $\geq 6.1$ mmol/L   |
| <b>Obesidad</b>         | Índice de masa corporal $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>                                       |
| <b>Hipertensión</b>     | Presión arterial sistólica $\geq 140$ mm Hg o presión arterial diastólica $\geq 85$ mm Hg |
| <b>Proteinuria</b>      | Micro albuminuria $\geq 2.5$ g/mL o proteinuria $\geq 0.30$ g/ 24 h.                      |

### Perfil de riesgo cardiovascular

La importancia del aumento de la presión arterial de primer trimestre como precursor de PE se destaca por su aporte al riesgo independiente en todas las embarazadas en el algoritmo de marcadores múltiples de primer trimestre. La presión arterial por arriba del umbral normal (sistólica 115- 120 mm Hg y diastólica de 70- 80 mm Hg) se ha asociado a resultados perinatales adversos tales como: bajo peso al nacer, mortalidad perinatal y restricción del crecimiento intrauterino. <sup>8</sup>

Se ha observado que pacientes que fueron clasificadas en el primer trimestre como de alto riesgo y que eran normotensas, tiene un 50% de reducción en la aparición de la PE,



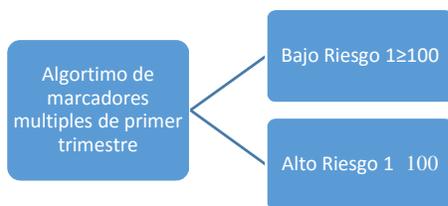
mientras que aquellos con pre- hipertensión o hipertensión tienen dos veces mayor riesgo de desarrollar PE. Teniendo en cuenta esto se considera que la hipertensión materna es el factor de riesgo más frecuente y consistente en el desarrollo de la PE <sup>8</sup>

### Perfil de riesgo trombótico

La adaptación materna del sistema de coagulación hace que el embarazo sea un estado protrombótico natural. En esta configuración, alteraciones de la coagulación, como la trombofilia o lupus eritematoso sistémico se reconocen como factores de riesgo para la disfunción placentaria y la PE.

Sin embargo, aparte de estas relaciones específicas, los riesgos que implica no sustentan actualmente la administración generalizada de anticoagulantes para la prevención de la PE, y debemos esperar la manifestación de su beneficio de los ensayos aleatorios. Mientras que la aspirina en dosis bajas es probable que ofrezca algún beneficio, el tratamiento de la hiperhomocisteinemia pudiera ser un objetivo que vale la pena investigar. En el estudio de *Scholten et al.* La hiperhomocisteinemia estaba presente en casi el 19% de las mujeres con PE previa. Durante el embarazo temprano, niveles de homocisteína en plasma más altas aumentan el riesgo de PE de tres a cuatro veces. La baja ingesta de folato en la dieta es un importante contribuyente al aumento de los niveles de homocisteína y es significativamente más frecuente en las mujeres que desarrollan PE.

(a) Algoritmo de marcadores múltiples



(b) Algoritmo más clasificación de los perfiles de riesgo

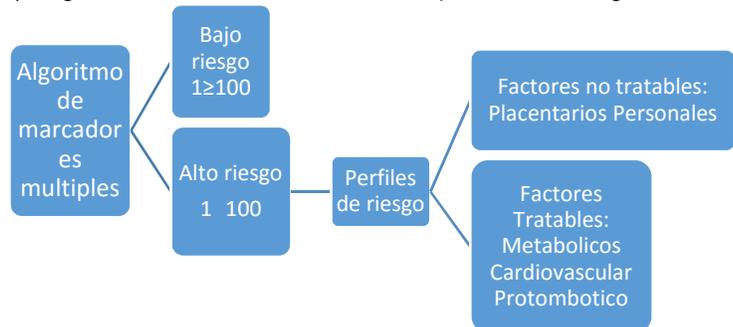


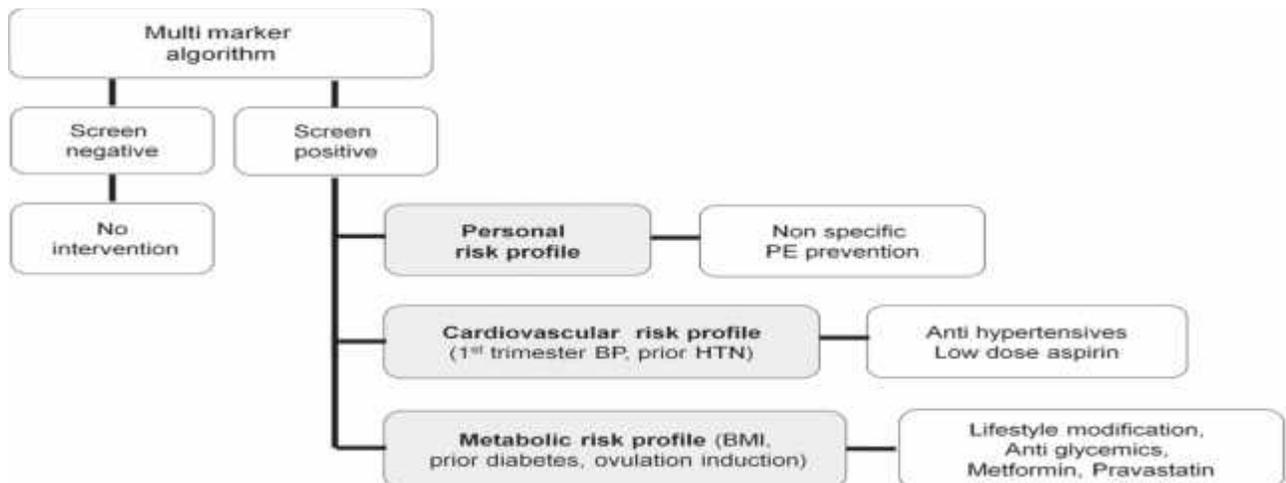
Diagrama de flujo que comparan el Algoritmo de marcadores múltiples tradicional (a) y los perfiles de riesgo (b) en base al cribado de primer trimestre para PE. El cribado tradicional de primer trimestre proporciona una estimación del riesgo basado en una serie de variables en cambio la prueba del primer trimestre con los perfiles de riesgo identifica también los factores tratables y no tratables así como las posibles intervenciones en cada uno de ellos.



| Parámetros                                      | Clasificación por categoría | Clasificación por perfil de riesgo | Susceptible de tratamiento   |
|---|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| Edad materna                                    | Historia personal           | Perfil de riesgo personal          | No                           |
| Etnia   |                             |                                    |                              |
| Tabaquismo en el embarazo                       |                             |                                    |                              |
| Paridad   |                             |                                    |                              |
| Nivel académico bajo                            |                             |                                    |                              |
| Método de concepción                            |                             |                                    |                              |
| Historia familiar de preeclampsia               |                             |                                    |                              |
| Preeclampsia previa                             |                             |                                    |                              |
| Partos pretérminos previos                      |                             |                                    |                              |
| Enfermedad renal                                | Condición medica            | Perfil de riesgo Cardiovascular    | Si: Antihipertensivo         |
| Hipertensión                                    |                             |                                    |                              |
| Presión sistólica                               | Examen físico               |                                    |                              |
| Presión Diastólica                              |                             |                                    |                              |
| Presión arterial media                          |                             |                                    |                              |
| Diabetes gestacional previa                     | Historia                    | Perfil de riesgo Metabólico        | Si: Metformina, provastatina |
| Diabetes preexistente                           | Condición medica            |                                    |                              |
| Talla materna                                   | Examen Físico               |                                    |                              |
| Peso materno                                    |                             |                                    |                              |
| Índice de masa corporal                         |                             |                                    |                              |
| Trombofilias                                    | Condición medica            | Perfil de riesgo Trombótico        | Si : Heparina, aspirina      |
| Doppler de arterias uterinas                    | Flujo sanguíneo placentario | Perfil de riesgo placentario       | No                           |
| Notch de arteria uterina                        |                             |                                    |                              |
| Fracción beta de gonadotropina coriónica humana | Biomarcadores placentarios  |                                    |                              |
| Proteína A plasmática asociada al embarazo      |                             |                                    |                              |
| Factor de crecimiento placentario               |                             |                                    |                              |
| Proteína 13 placentaria                         |                             |                                    |                              |
| Desintegrina A y Metaloproteinas 12             |                             |                                    |                              |
| Endoglina Soluble                               |                             |                                    |                              |
| Tirosina quinasa 1 soluble                      |                             |                                    |                              |
| P – selectina                                   |                             |                                    |                              |
| Inhibina A                                      |                             |                                    |                              |
| Factor de crecimiento vascular endotelial       |                             |                                    |                              |
| Factor de necrosis tumoral                      |                             |                                    |                              |
| Pentraxina 3                                    |                             |                                    |                              |
| Angiopoyetina                                   |                             |                                    |                              |



En abril del 2016, se publicó un estudio realizado por Gabbay-Benziv, N. Oliveira y A. A. Baschat, donde presenta un nuevo enfoque secuencial para la predicción de PE en el primer trimestre mediante el algoritmo de marcadores múltiples seguido de la aplicación de perfiles de riesgo. Este enfoque predice correctamente la mayor proporción de mujeres que desarrollaron PE y tiene la ventaja de identificar posibles objetivos terapéuticos para prevenir la EP, este enfoque secuencial puede mostrarse beneficioso para determinar las mujeres que deben recibir tratamiento para los riesgos metabólicos y el riesgo cardiovascular. Se estudiaron 2433 mujeres, 108 desarrollaron preeclampsia (4,4%). La probabilidad de presentar PE teniendo en cuenta la nuliparidad, antecedentes de PE, índice de masa corporal, la presión arterial diastólica y el factor de crecimiento placentario mostraron una área bajo la curva de eficacia 0,784 (IC del 95% = 0,721 hasta 0,847). El perfil cardiovascular mostro una sensibilidad de 80.6%, con una especificidad de 59.2 %, el perfil metabólico mostro una sensibilidad de 60.6% y una especificidad de 61.9% y en cuanto al perfil personal mostro una sensibilidad de 71.3 y una especificidad de 54.7, y en este se concluyen que la aplicación secuencial de un algoritmo de marcadores múltiples seguido de la determinación de factores de riesgo tratables en mujeres con algoritmo positivo es el enfoque óptimo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre y la identificación de las mujeres que pueden beneficiarse de un tratamiento específico tanto metabólico como cardiovascular <sup>3</sup>





## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los trastornos hipertensivos de la gestación y sus complicaciones se han alineado constantemente como una de las principales causas de resultado materno y perinatal adversos. En términos de salud pública esto es de suma relevancia por ser una patología con alta morbimortalidad para el binomio madre-hijo.

Desde hace algunos años se han desarrollado algoritmos de tamizaje, siendo útil no sólo para una detección oportuna y una vigilancia obstétrica estrecha sino también para tratar de incidir en el desarrollo de la enfermedad utilizando estrategias como son el uso de aspirina y calcio.

El tamizaje que se realiza en el Instituto permite una actuación oportuna con el uso de fármacos en las pacientes con tamiz positivo como lo es el uso de aspirina, así como un seguimiento más estrecho de estas pacientes, por otro lado, las pacientes con tamiz negativo pueden continuar con un seguimiento más espaciado, sin tomar en cuenta que pueden encontrarse en alguno de perfiles de riesgo para presentar PE y que no son objeto de un seguimiento específico o de alguna intervención que ayude en la identificación temprana de la enfermedad o bien estrategias que puedan minimizar las complicaciones maternas y perinatales secundarias a dicha entidad.

Además estos algoritmos (historia clínica, bioquímicos, Doppler de arterias uterinas, presión arterial media, peso y talla) presentan algunas desventajas como su poca aplicabilidad a poblaciones de bajos recursos económicos, por lo que la aparente ausencia de intervenciones preventivas eficaces, hacen que sea necesario tomar en cuenta los otros perfiles de riesgo para PE como una herramienta eficaces accesibles y de fácil aplicación, para la prevención y manejo de esta patología.



## JUSTIFICACIÓN.

En la PE convergen múltiples factores de riesgo, la evaluación de las características de las mujeres, la falla en la predicción y prevención puede apuntar hacia otros factores de riesgo que requieren atención, los cuales son distintos a aquellos en los que la aspirina es efectiva.

En el Instituto Nacional de Perinatología INPER se realiza en el primer trimestre, el cálculo de riesgo individualizado para PE temprana, el cual toma en cuenta la historia clínica, peso, talla, índice de masa corporal, presión arterial media e índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, posteriormente se clasifica a las pacientes en alto ( $>1:100$ ) o bajo riesgo ( $< 1:100$ ) pero se desconoce la relación que pudiera observarse al estratificar a las pacientes según los perfiles de riesgo para presentar PE (personal, placentario, metabólico, trombótico y cardiovascular).

A pesar de la realización del Algoritmo de marcadores múltiples de primer trimestre y las estrategias de administración de aspirina, continúan presentándose casos de preeclampsia, lo que hace evidente que son necesarias otras estrategias para una adecuada predicción y prevención, el presente estudio pudiera ser la base para proponer algoritmos de predicción y seguimiento para aquellas pacientes que se encuentren en algún perfil de riesgo, por otra parte puede ser la base para proponerlo como alternativa de predicción en aquellas poblaciones de bajos recursos, además se desconoce el rendimiento en la predicción de PE que pudieran tener los perfiles de riesgo en el instituto que es otra de las motivaciones para realizar el presente estudio.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿En pacientes embarazadas la clasificación según los perfiles de riesgo tiene una mayor tasa de predicción de PE en comparación con el tamiz de primer trimestre?

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

La predicción de PE con los perfiles de riesgo tiene una sensibilidad de al menos 84% con una tasa de falsos positivos del  $\leq 5\%$ .

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO PRINCIPAL:**

Comparar la predicción de PE del tamiz de primer trimestre y la clasificación de perfiles de riesgo en pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología INPER de Enero 2014 a Enero 2016.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, LR +, LR- de los perfiles de riesgo metabólico, cardiovascular, trombótico, placentario y personal para PE.
2. Identificar la frecuencia de PE según el grupo de alto y bajo riesgo según el tamiz de primer trimestre.
3. Estratificar a las pacientes de alto y bajo riesgo con y sin PE observando su frecuencia según los distintos perfiles de riesgo: cardiovascular, trombótico y metabólico, personal y placentario



## MATERIAL Y MÉTODOS.

|  |               |
|--|---------------|
| <b>TIPO DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:</b>         | Observacional |
| <b>TIPO DE ESTUDIO POR RECOLECCIÓN DE DATOS:</b> | Retrolectivo  |
| <b>TIPO DE ESTUDIO POR ANÁLISIS DE DATOS:</b>    | Analítico     |
| <b>TIPO DE ESTUDIO POR TEMPORALIDAD:</b>         | Prospectivo   |

**LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO LA INVESTIGACIÓN:** Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

**DURACIÓN DEL ESTUDIO:** Enero 2014 – Enero 2016

### POBLACIÓN DE ESTUDIO:

El estudio incluyó a mujeres con embarazo único entre 11 – 13.6 semanas o LCC entre 45 y 84 mm que tuvieron el tamiz de primer trimestre el cual incluye edad materna, peso, talla, PA media, e IP de uterinas y con resolución en el Instituto, con una edad gestacional superior a las 20 semanas

### SELECCIÓN DE PACIENTES.

| CRITERIOS DE INCLUSIÓN  | CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN       | CRITERIOS DE EXCLUSIÓN  |
|---|---------------------------------|---|
| Pacientes con embarazo único que contaron con algoritmo de marcadores múltiples del primer trimestre para PE realizado en el INPer.<br><br>Pacientes con resolución del embarazo en el INPER, después de las 20 semanas de gestación. | Pacientes con embarazo gemelar. | Expediente clínico incompleto (Que no se cuente con la información requerida en el estudio) |



## CÁLCULO DE LA MUESTRA

Con la prevalencia de preeclampsia del 8%, con un intervalo de confianza del 95% y un poder del 80%, obtenemos un tamaño de muestra de 450 pacientes. Utilizando para su cálculo la siguiente fórmula para prueba diagnóstica<sup>30</sup>

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

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

|                         |           |          |
|-------------------------|-----------|----------|
| N= Al tamaño de nuestra | N' = 10.4 | r = 0.08 |
| P= 0.79                 | P1=0.85   | P2= 0.05 |
| q=0.21                  | q1=0.15   | q2=0.95  |
| zα= 1.645               | zβ= -0,84 |          |

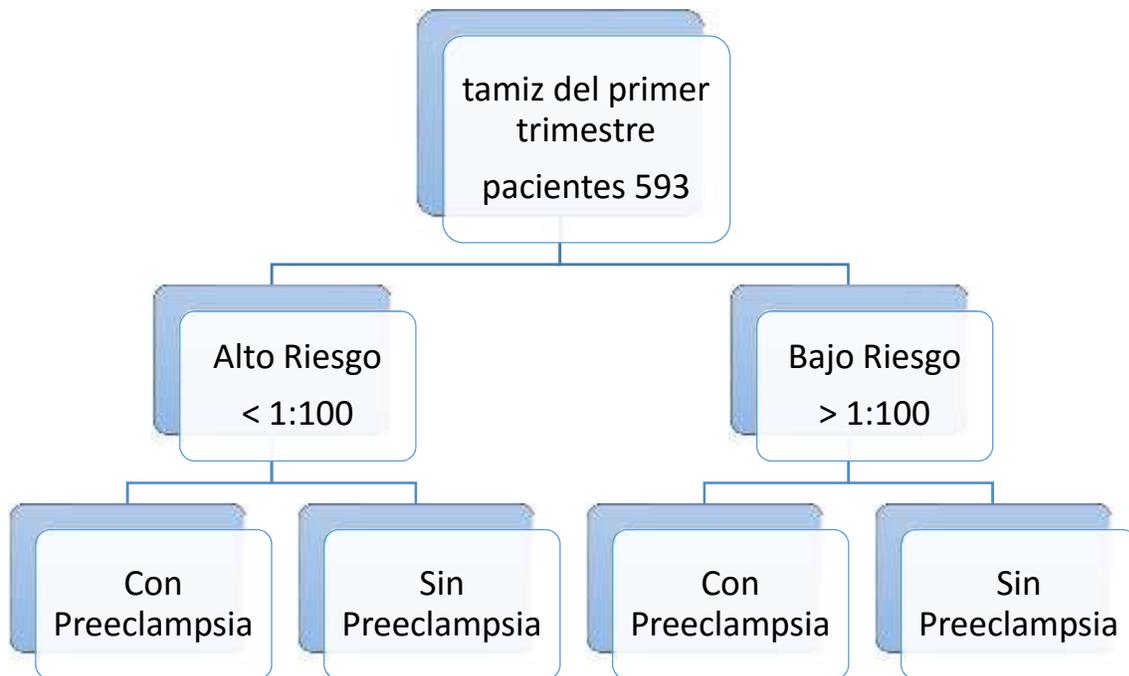
## DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.

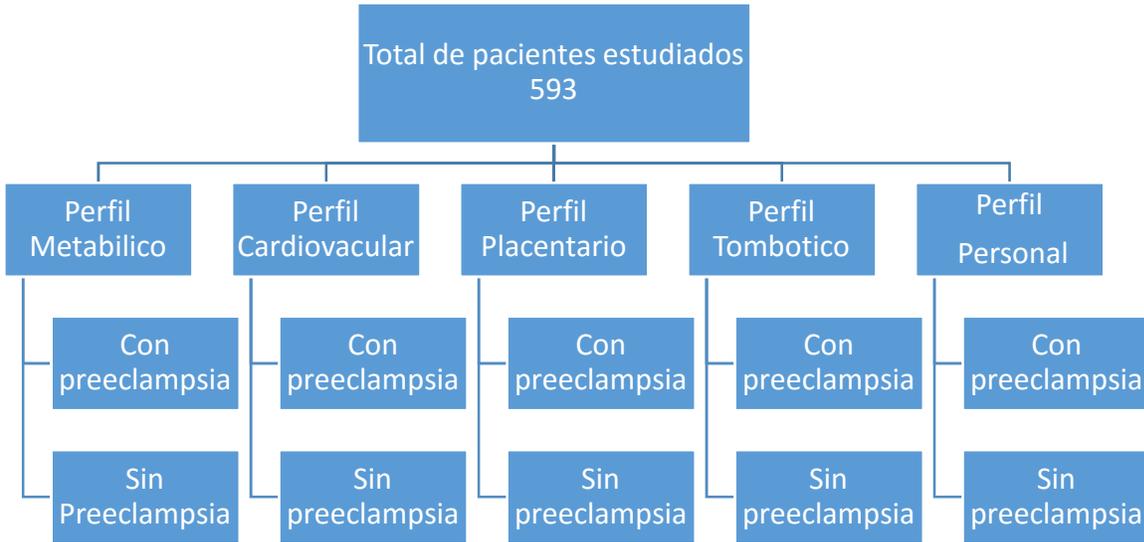
Se elaboró una lista de las pacientes a las cuales se les realizó el tamiz de primer trimestre durante el periodo de estudio, se procedió a la revisión del expediente clínico y selección de aquellas pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el muestreo fue no probabilístico, posteriormente se recolectó los datos concernientes a características maternas (edad, peso, talla, antecedentes personales, antecedentes ginecoobstétricos), riesgo para PE dado por el algoritmo, si presento o no preeclampsia y su clasificación, así como algunos resultados perinatales y datos generales, los cuales fueron consignaron en el instrumento de recolección de datos,. (Anexo 1).

Los resultados obtenidos se integraron en una base de datos en Excel que posteriormente fueron evaluados en el programa SPSS Statistics versión 23.



De acuerdo al tamiz de primer trimestre las pacientes se clasificaron en alto o bajo riesgo. Por otro lado el total de las pacientes también se clasifico según los perfiles de riesgo y se determinó cuantas presentaron o no preeclampsia según la clasificación de ambos métodos y de esta manera se valoró el rendimiento de la prueba para PE en general. Se procedió a realizar una comparación entre el tamiz de primer trimestre y cada uno de los diferentes perfiles de riesgos según los resultados obtenidos.





### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se empleó para estadística descriptiva en las variables cuantitativas: medidas de tendencia central (media, mediana y moda), para las variables categóricas cualitativas se emplearon tablas de frecuencias absolutas, porcentuales.

Se identificó la frecuencia de preeclampsia según la clasificación dada por el algoritmo de marcadores múltiples y los perfiles de riesgo.

Se calculó sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+, LR- para valorar la predicción de PE del tamiz de primer trimestre y de los distintos perfiles de riesgo.



**CEBM Statistics Calculator**

Diagnostic Test:

Option 1: Enter values into the first table on the right.  
 Option 2: Enter the LR values only.

|           |                                  |                                  |
|-----------|----------------------------------|----------------------------------|
| Test Pos: | <input type="text" value="A"/>   | <input type="text" value="B"/>   |
| Test Neg: | <input type="text" value="C"/>   | <input type="text" value="D"/>   |
|           | <input type="text" value="LR+"/> | <input type="text" value="LR-"/> |

**Results**

|             | Estimate | 95% CI |
|-------------|----------|--------|
| Sensitivity | --       | --     |
| Specificity | --       | --     |
| PPV         | --       | --     |
| NPV         | --       | --     |
| LR+         | --       | --     |
| LR          | --       | --     |

**Post-test Probability**



## VARIABLES.

### INDEPENDIENTES

Perfil de riesgo cardiovascular

Perfil de riesgo trombótico

Perfil de riesgo metabólico

Perfil de riesgo personal

Perfil de riesgo placentario

### DEPENDIENTE

Desarrollo de PE

### DESENLACE PRIMARIO A EVALUAR

Desarrollo de PE

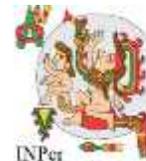
## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

| ACTIVIDADES                                    | <i>Inicio</i> | <i>Término</i> |
|--|---------------|----------------|
| <i>Búsqueda bibliográfica y elaboración de</i> | 01/06/2015    | 31/08/2015     |
| <i>Registro y aprobación del</i>               | 01/08/2015    | 29/09/2015     |
| <i>Recolección de</i>                          | 01/09/2015    | 30/01/2016     |
| <i>Captura de datos</i>                        | 01/09/2015    | 30/01/2016     |
| <i>Análisis de datos</i>                       | 01/02/2016    | 01/04/2016     |
| <i>Interpretación de</i>                       | 01/02/2016    | 01/04/2016     |
| <i>Formulación de</i>                          | 01/04/2016    | 30/06/2016     |
| <i>Redacción y publicación de artículo</i>     | 01/05/2016    | 30/06/2016     |



## DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

| VARIABLE                | DEFINICIÓN CONCEPTUAL   | DEFINICIÓN OPERACIONAL   | ESCALA DE MEDICIÓN   | FUENTE             |
|-------------------------|---|--|--|--------------------|
| Edad materna            | Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual  | Número de años cumplidos hasta el momento de la resolución del embarazo incluido para el estudio   | Cuantitativa   | Expediente clínico |
| Peso materno            | Medición comúnmente expresada en gramos o kilogramos reflejo de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre el cuerpo de un individuo  | Medición en kilogramos, al inicio del embarazo   | Cuantitativa continua de razón   | Expediente clínico |
| Talla materna           | Medición de la estatura o longitud del cuerpo humano desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza  | Medición de la estatura o longitud de la paciente desde la planta de los pies hasta el vértice de la cabeza medido en cm.  | Cuantitativa continua  | Expediente clínico |
| Índice de masa corporal | Medida de asociación entre el peso y talla, resultado de la división del peso del individuo expresado en kilogramos dividido entre el cuadrado de la altura expresada en metros. Se calcula según la expresión matemática | Medida antropométrica resultado de la relación entre la talla y el peso al inicio del embarazo de un individuo calculado con la fórmula:<br><br>$IMC = \frac{\text{Peso m Kg}}{\text{Estatura}^2}$ | Cualitativa ordinal politómica<br><br>1. IMC <18.5<br>2. IMC 18.5 a 24.99<br>3. IMC ≥ 25 a 29.99<br>4. IMC ≥30 | Expediente clínico |
| Nivel educativo         | Nivel de instrucción o escolaridad máximo alcanzado por un individuo  | Nivel de instrucción o escolaridad máximo alcanzado por un individuo.  | Cualitativa ordinal politómica<br><br>1) Analfabeta<br>2) Primaria<br>3) Secundaria<br>4) Superior             | Expediente clínico |
| Vía de nacimiento       | Método de finalización del embarazo en base al mecanismo de nacimiento del feto.  | Método de finalización del embarazo en base al mecanismo de nacimiento del feto  | Cualitativa nominal dicotómica<br><br>1) Parto vaginal<br>2) Cesárea   | Expediente clínico |



|                                    |   |  |   |                    |
|------------------------------------|---|--|---|--------------------|
| Preeclampsia                       | Hipertensión (presión arterial sistólica > 140 mm Hg o presión diastólica > 90 mm Hg) y proteinuria (300 mg de proteínas en 24 h) con aparición después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa. Tomadas en dos ocasiones con intervalo de 4 horas.                                       | Embarazo de > 20 semanas de gestación. TA >140 mm Hg / 90 mm Hg , Proteinuria (300 mg de proteínas en 24 hr)   | Cualitativa nominal<br>1) No<br>2) Si             | Expediente clínico |
| Preeclampsia de inicio temprano    | Hipertensión (presión arterial sistólica > 140 mm Hg o presión diastólica > 90 mm Hg) y proteinuria (300 mg de proteínas en 24 h) con aparición después de las 20 semanas de gestación en una paciente previamente normotensa. Tomadas en dos ocasiones con intervalo de 4 horas. Que se manifiesta antes de las 34 sdg | Embarazo de > 20 semanas de gestación. TA >140 mm Hg / 90 mm Hg , Proteinuria (300 mg de proteínas en 24 h), que se manifiesta antes de la 34 sdg  | Cualitativa nominal<br>1) No<br>2) Si             | Expediente clínico |
| Tamiz del primer trimestre para PE | Método que clasifica según el riesgo de presentar preeclampsia a las pacientes embarazadas entre las 11-13.6 semanas y que emplea el Doppler, la historia clínica, peso, talla, presión arterial media.   | Clasificación en alto (>1:100) y bajo riesgo (<1:100) para presentar PE en las embarazadas entre 11 – 13.6 semanas, tomando en cuenta los antecedentes personales, peso, talla, IP medio de arterias uterinas y presión arterial | Cualitativa nominal<br>Alto riesgo<br>Bajo riesgo | Expediente clínico |
| IP medio de arterias uterinas      | Índice semicuantitativo que evalúa fundamentalmente la relación entre el funcionamiento cardiaco y la resistencia periférica  | IP de arteria uterina derecha +IP de arteria uterina izquierda / 2   | Cuantitativa continua                             | Expediente clínico |
| Perfil de riesgo cardiovascular    | Presencia de hipertensión o enfermedades renales que se reconozcan como factores de riesgos para PE   | La presencia de enfermedades renales, Hipertensión arterial y Presión arterial media > 95 mmhg<br>Positivo : si al menos está presente uno de ellos  | Positivo<br>Negativo                              | Expediente clínico |
| Perfil de riesgo                   | Presencia de alteraciones en los  | La presencia de diabetes Mellitus, historia  | Positivo  | Expediente         |

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
 “Dr. Isidro Espinosa de los Reyes”



|                              |   |   |                                 |                    |
|------------------------------|---|---|---------------------------------|--------------------|
| metabólico                   | carbohidratos y IMC > 30, que se reconocen como factores de riesgo para PE  | de diabetes gestacional en gestaciones previas, IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup><br>Positivo : si al menos está presente uno de ellos  | Negativo                        | clínico            |
| Perfil de riesgo trombótico  | Alteraciones de la coagulación: trombofilia o lupus eritematoso sistémico se reconocen como factores de riesgo para la disfunción placentaria y la PE   | La presencia de Trombofilias<br>Lupus eritematoso sistémico<br>Síndrome antifosfolípidos<br>Positivo : si al menos está presente uno de ellos y cuente con diagnóstico establecido por criterios clínicos y de laboratorio requeridos | Positivo<br>Negativo            | Expediente clínico |
| Perfil de riesgo personal    | Conjunto de característica que confiere mayor riesgo de presentar preeclampsia, entre ellas edad materna mayor de 40 años, tabaquismo, nuliparidad, método de concepción, historia previa de preeclampsia | La presencia de edad materna > 40 años, nuliparidad, Tabaquismo positivo, antecedente de preeclampsia, método de concepción,<br>Positivo: si al menos está presente uno de ellos  | Positivo<br>Negativo            | Expediente clínico |
| Perfil de riesgo placentario | Condición anormal del flujo placentario de las arterias uterinas y presencia de bioquímicos alterados confiere mayor riesgo de presentar preeclampsia,  | IP de arterias uterinas anormales, por arriba de la P 95 para la edad.<br>Puntos de cortes<br>11 sg 2.72,<br>12 sg 2.55<br>13sg 2.39<br>14 sg 2.25  | Normal < P 95<br>Anormal > P 95 | Expediente clínico |



## ÉTICA.

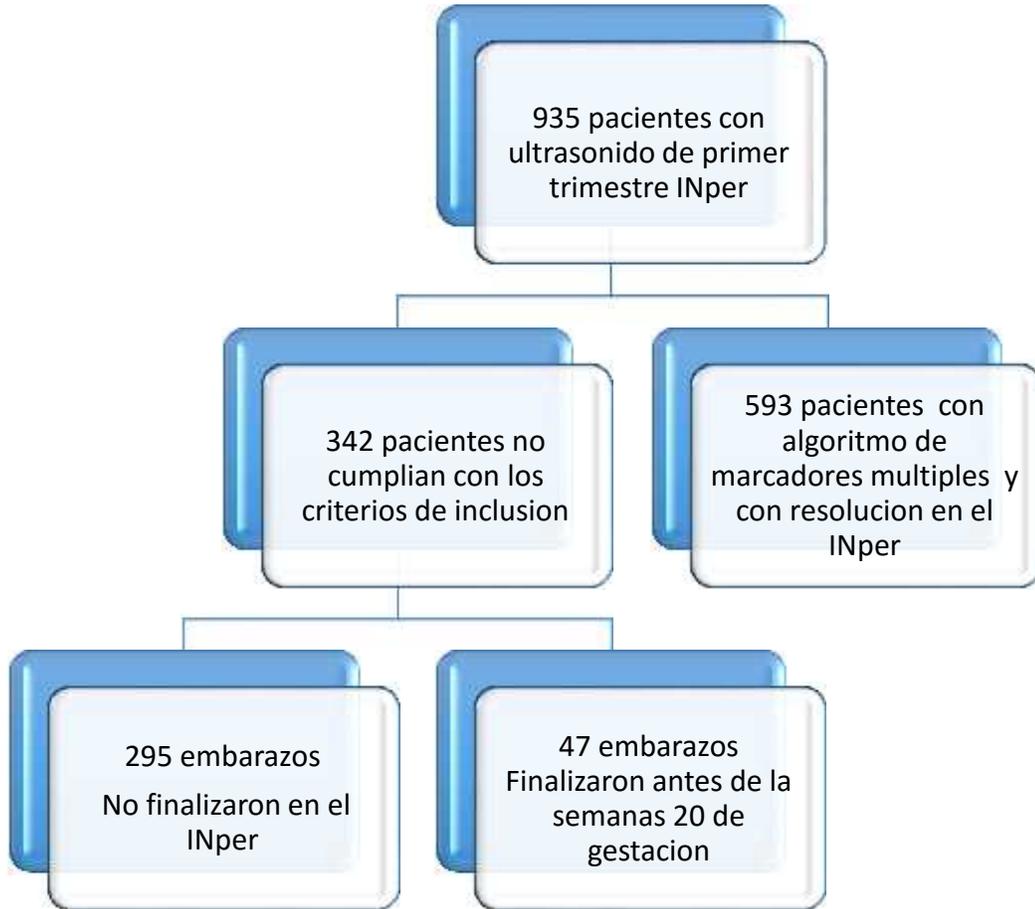
De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación sin riesgo ya que consiste en la revisión de expedientes clínicos

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la "Declaración de Helsinki" (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:

- a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
- d) Este protocolo guardará la confidencialidad de la información recolectada.
- e) En la publicación de los resultados de esta investigación se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
- f) En este protocolo no requiere carta de consentimiento informado.



## RESULTADOS





## RESULTADOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrolectivo, analítico, prospectivo, en el cual se incluyeron 593 pacientes de acuerdo a criterios de inclusión, se analizaron las variables demográficas como son edad, encontrando edad de  $31 \pm 6$  años, con un máximo de edad de 47 años y la menor edad encontrada dentro del grupo de estudio fue de 14 años. Con respecto al peso se encontró un IMC como promedio de 26.99, con un rango de 16.0 a 48. Para la presión arterial media se encontró una media de 84.48 con un rango entre 63 y 113. El tabaquismo estuvo presente en 12.81%, el 2.36% de la pacientes fueron nulíparas, la edad de nacimiento en promedio fue de 38 semanas con un peso al nacimiento de 2907 grs, la vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea que representó el 56.2%. (Tabla 1.)

**TABLA. 1 Características de la población estudiada**

| <b>Variable</b>           | <b>Numero</b> | <b>%</b>      |
|---------------------------|---------------|---------------|
| <b>Tabaquismo</b>         | 76            | 12.81         |
| <b>Obesidad</b>           | 132           | 22.25         |
| <b>Nulípara</b>           | 14            | 2.36          |
| <b>Múltipara</b>          | 597           | 97.63         |
| <b>Vía de nacimiento</b>  |               |               |
| <b>Parto</b>              | 260           | 43.8          |
| <b>Cesárea</b>            | 333           | 56.2          |
| <b>Escolaridad</b>        |               |               |
| <b>Ninguno</b>            | 1             | 0.16          |
| <b>Primaria</b>           | 25            | 4.21          |
| <b>Bachillerato</b>       | 376           | 63.40         |
| <b>Superior</b>           | 191           | 32.2          |
|                           | <b>Media</b>  | <b>Rango</b>  |
| <b>Edad</b>               | 30.65         | 14 – 47       |
| <b>IMC</b>                | 26.99         | 16.05 – 48.06 |
| <b>PA media</b>           | 84.48         | 63 - 113      |
| <b>Edad al nacimiento</b> | 38.06         | 23 – 41.1     |
| <b>Peso fetal</b>         | 2907          | 528- 4225     |

Se analizó los antecedentes personales maternos, encontrando que el más frecuente fue ICHOS con 57 pacientes que corresponde a un 9.6%, seguido de diabetes gestacional

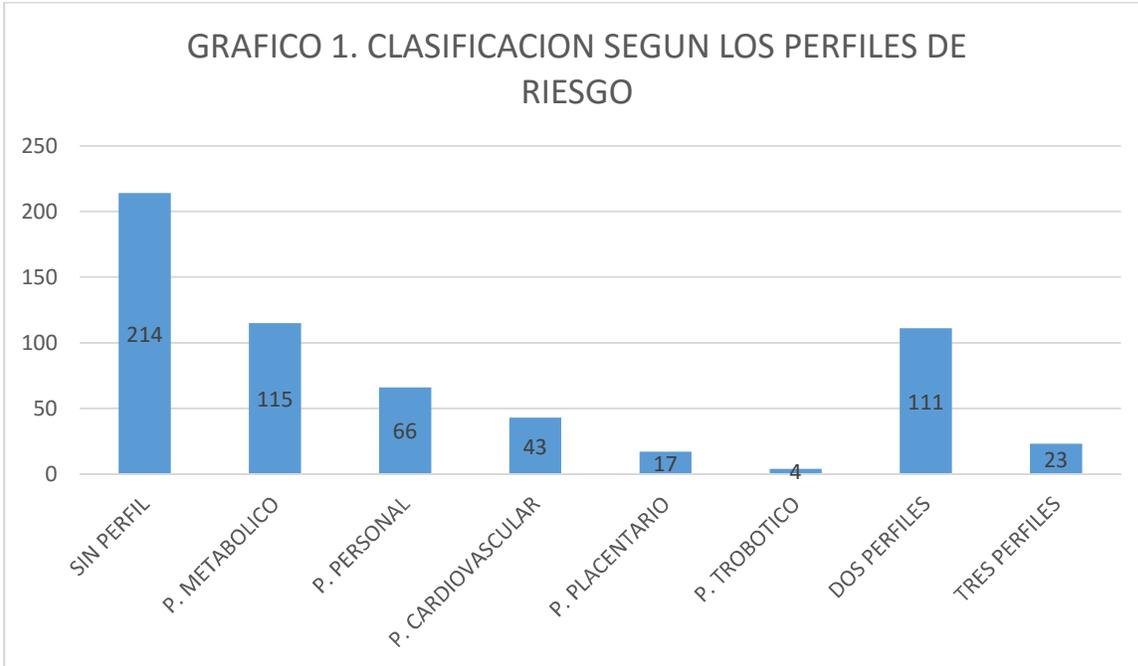


con 41 pacientes que corresponde a un 6.91% y diabetes mellitus tipo 2 con 40 pacientes que corresponde a un 6.7%. (Tabla 2)

**TABLA. 2 Antecedentes maternos**

| Variable                | Sin preeclampsia |       | Con preeclampsia |      |
|-------------------------|------------------|-------|------------------|------|
|                         |                  | %     |                  | %    |
| <b>DM</b>               | 43               | 7.25  | 6                | 1.01 |
| <b>DM1</b>              | 7                | 1.18  | 2                | 0.33 |
| <b>DM2</b>              | 36               | 6.07  | 4                | 0.67 |
| <b>DMG</b>              | 38               | 6.40  | 3                | 0.50 |
| <b>ICHOS</b>            | 48               | 8.09  | 9                | 1.51 |
| <b>Hiperinsulinemia</b> | 29               | 4.89  | 2                | 0.33 |
| <b>HAC</b>              | 54               | 9.10  | 4                | 0.67 |
| <b>HAC primaria</b>     | 52               | 8.7   | 4                | 1.60 |
| <b>HAC secundaria</b>   | 2                | 0.33  | 0                | 0    |
| <b>LES</b>              | 6                | 1.01  | 2                | 0.33 |
| <b>SAAF</b>             | 4                | 0.67  | 0                | 0    |
| <b>Obesidad</b>         | 119              | 20.06 | 13               | 2.19 |

Se clasificó a las pacientes de acuerdo a los perfiles de riesgo previamente descritos, del total de pacientes estudiadas 214 no tuvieron ningún perfil, de las que tuvieron un perfil positivos, se clasificaron de la siguiente forma según orden de frecuencia en: perfil metabólico con 115 pacientes que corresponde al 46.93% de las pacientes con un solo perfil, seguido del perfil personal con 66 pacientes (26.93%), el perfil cardiovascular con 43 pacientes (17.55%), el perfil placentario con 17 pacientes (6.93%), el perfil trombótico 4 (1.63%). Ello se relaciona con los antecedentes personales patológicos de las pacientes estudiadas ya que los más frecuentes fueron trastornos metabólicos (alteraciones relacionadas con la tolerancia a los carbohidratos). (Grafico 1)



Al realizar el análisis según la variable de desenlace (presencia o no de preeclampsia) y cada uno de los perfiles de riesgo como perfil único, encontramos que dentro del perfil metabólico 108 no presentaron preeclampsia y 7 (6.08 %) pacientes presentaron algún tipo de preeclampsia, en perfil de riesgo personal 62 pacientes no presentaron preeclampsia y 4 (6.06 %) pacientes presentaron algún tipo de preeclampsia, en el perfil cardiovascular 33 pacientes no presentaron preeclampsia y 10 (23.25 %) pacientes presentaron algún tipo de preeclampsia, en el perfil placentario 17 pacientes no presentaron preeclampsia, en el perfil trombotico 4 pacientes no presentaron preeclampsia. (Tabla 3)

**TABLA 3. PERFILES DE RIESGO SEGÚN LA PRESENCIA O NO DE PRECLAMPSIA**

|                                   | Preeclampsia | No preeclampsia |
|-----------------------------------|--------------|-----------------|
| <b>Perfil metabólico (115)</b>    | 7 (6.08%)    | 108             |
| <b>Perfil personal (66)</b>       | 4 (6.06%)    | 62              |
| <b>Perfil cardiovascular (43)</b> | 10 (23.25%)  | 33              |
| <b>Perfil placentario (17)</b>    | 0            | 17              |
| <b>Perfil trombotico (4)</b>      | 0            | 4               |
| <b>Dos perfiles (111)</b>         | 16 (14.41%)  | 95              |
| <b>Tres perfiles (23)</b>         | 5(21.73%)    | 18              |
| <b>Sin perfiles (214)</b>         | 6 (2.80%)    | 208             |



Se realizó análisis de acuerdo a la presentación de la variable de desenlace, del total de pacientes estudiados se presentó preeclampsia en 48 pacientes lo que corresponde a 8%, al clasificarlas tenemos según el momento de aparición el 85.41 % se presentó tardíamente, y el 14.58 % se presentó de forma temprana. Según el grado de severidad el 58.33% fue severa, el 33.33% leve y se clasifico como preeclampsia sobre agregada un 8.33%. (Tabla 4)

**TABLA 4. DESENLACES MATERNOS**

| <b>Clasificación de Preeclampsia ( n = 48)</b> | <b>No de pacientes (%)</b> |
|--|----------------------------|
| <b>Preeclampsia leve</b>                       | 16 (33.33 %)               |
| <b>Preeclampsia severa</b>                     | 28 (58.33%)                |
| <b>Preeclampsia sobre agregada</b>             | 4 (8.33 %)                 |
| <b>Preeclampsia temprana</b>                   | 7 (14.58%)                 |
| <b>Preeclampsia tardía</b>                     | 41 (85.41%)                |

Al clasificar a las pacientes según el tamiz del primer trimestre se encontró que 17 pacientes que corresponden al 2.86% se encontraba en alto riesgo. De las que presentaron PE solo 4 de las 48 que corresponde a 8.33% se encontraba en alto riesgo, de las 4 que se encontraban en el grupo de alto riesgo 3 de ellas presentaron preeclampsia severa. (Tabla 5)

**TABLA 5. Tipo de preeclampsia según la clasificación del tamiz de primer trimestre**

| <b>Preeclampsia</b>   | <b>Algoritmo de marcadores múltiples</b> |                    |
|-----------------------|--|--------------------|
|                       | <b>Bajo riesgo</b>                       | <b>Alto riesgo</b> |
| <b>Preeclampsia</b>   | 44                                       | 4                  |
| <b>Sobre agregada</b> | 4  | 0                  |
| <b>Leve</b>           | 15                                       | 1                  |
| <b>Severa</b>         | 25                                       | 3                  |
| <b>Temprana</b>       | 4  | 3                  |
| <b>Tardía</b>         | 40                                       | 1                  |



Al analizar el tipo de preeclampsia que se presentó según la presencia de un solo perfil de riesgo, tenemos que para el perfil metabólico de las 115 que tuvieron este perfil positivo se presentó 7 casos de preeclampsia y éstos estuvieron distribuidos en 4 leve y 3 severas, con respecto a la forma de aparición las 7 se presentaron de forma tardía, en el perfil placentario y el trombótico no se presentaron casos de preeclampsia, en el perfil personal de las 66 que tuvieron este único perfil positivo se presentó 4 casos de preeclampsia y éstos estuvieron distribuidos en 3 leve y 1 severas, con respecto a la forma de aparición fueron 3 tardías y 1 temprana, en el perfil cardiovascular de las 43 pacientes que tuvieron este único perfil positivo se presentó 10 casos de preeclampsia y éstos estuvieron distribuidos en 1 sobre agregadas, 1 leve, y 8 severas, con respecto a la forma de aparición fueron 2 tardías y 8 tempranas,. (Tabla 6)

**TABLA. 6 PERFILES DE RIESGO Y PREECLAMPSIA**

| <b>Preeclampsia<br/>(21)</b> | <b>Metabólico<br/>(7)</b> | <b>Placentario<br/>(0)</b> | <b>Personal<br/>(4)</b> | <b>Cardiovascular<br/>(10)</b> | <b>Trombótico<br/>(0)</b> |
|------------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| <b>Sobre agre.</b>           | 0                         | 0                          | 0                       | 1                              | 0                         |
| <b>Leve</b>                  | 4                         | 0                          | 3                       | 1                              | 2                         |
| <b>Severa</b>                | 3                         | 0                          | 1                       | 8                              | 0                         |
| <b>Tiempo de aparición</b>   |                           |                            |                         |                                |                           |
| <b>Tardía</b>                | 7                         | 0                          | 3                       | 2                              | 0                         |
| <b>Temprana</b>              | 0                         | 0                          | 1                       | 8                              | 0                         |

Para el estudio de los perfiles de riesgo como prueba de tamizaje para preeclampsia en general, se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, encontrando que el Perfil Metabólico tiene sensibilidad de 53.8 %, una especificidad del 65.8%, con un valor predictivo positivo de 6.1% y un valor predictivo negativo de 97.2 %, con un L+ 1.57 y un L- 0.70, Para el Perfil Placentario sensibilidad de 14.3 %, una especificidad del 92.9 %, con un valor predictivo positivo de 5.9 % y un valor predictivo negativo de 91.6%, L+ 2 y n L- 0.923, para el Perfil Personal una sensibilidad de 40%, una especificidad del 77%, con un valor predictivo positivo de 6.1% y un valor predictivo negativo de 97.2%, L+ 1.74 y un L- 0.779, para el Perfil de riesgo Cardiovascular sensibilidad de 62.5 %, una especificidad del 89%, con un valor predictivo



positivo de 2.3% y un valor predictivo negativo de 97.2%, un L+ 4.56 y un L- 0,434, para el Perfil Trombótico sensibilidad de 14.3%, una especificidad del 98.6%, con un valor predictivo positivo de 2.5% y un valor predictivo negativo de 97.2%, un L+10.04 y un L- 0.87 (Tabla 7)

**TABLA 7. Rendimiento de los Perfiles de riesgo para preeclampsia en general**

|                              | Sensibilidad | Especificidad | VPP  | VPN   | L+    | L-    |
|------------------------------|--------------|---------------|------|-------|-------|-------|
| <b>Perfil Metabólico</b>     | 53.8 %       | 65.8 %        | 6.1% | 97.2% | 1.57  | 0.70  |
| <b>Perfil Placentario</b>    | 14.3%        | 92.9%         | 5.9% | 97.2% | 2     | 0.923 |
| <b>Perfil Personal</b>       | 40%          | 77.0%         | 6.1% | 97.2% | 1.74  | 0.779 |
| <b>Perfil Cardiovascular</b> | 62.5%        | 86.3%         | 2.3% | 97.2% | 4.56  | 0.434 |
| <b>Perfil Trombótico</b>     | 14.3%        | 98.6%         | 2.5% | 97.2% | 10.04 | 0.87  |

Al realizar la comparación del rendimiento entre los perfiles de riesgo y el tamiz de primer trimestre para la detección de preeclampsia encontramos que el hecho de tener un perfil positivo tiene una sensibilidad de 77.8% y una especificidad de 48.1%, el tener dos perfiles positivos tiene una sensibilidad de 72.7% y una especificidad de 68.6% y tener tres perfiles positivo tiene una sensibilidad de 45.5% y una especificidad de 92%. (Tabla 8)

**TABLA 8. Comparación de detección entre el tamiz de primer trimestre y la presencia de uno, dos y tres Perfiles de riesgo para preeclampsia en general**

|                       | Sensibilidad | Especificidad | VPP  | VPN  | L+   | L-   |
|-----------------------|--------------|---------------|------|------|------|------|
| <b>Un solo Perfil</b> |              |               |      |      |      |      |
| <b>Tamiz</b>          | 7.4          | 97.7          | 16.7 | 94.4 | 3.2  | 0.94 |
| <b>Un solo perfil</b> | 77.8         | 48.1          | 8.6  | 97.2 | 1.5  | 0.46 |
| <b>Dos perfiles</b>   |              |               |      |      |      |      |
| <b>tamiz</b>          | 4.5          | 97            | 10   | 93.3 | 1.53 | 0.98 |
| <b>Dos perfiles</b>   | 72.7         | 68.6          | 14.4 | 97.2 | 2.32 | 0.39 |
| <b>Tres perfiles</b>  |              |               |      |      |      |      |
| <b>tamiz</b>          | 9.1          | 97.3          | 14.3 | 95.7 | 3.42 | 0.93 |
| <b>Tres perfiles</b>  | 45.5         | 92            | 21.7 | 97.2 | 5.07 | 0.59 |



## DISCUSION DE RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron 593 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de las cuales fueron clasificadas como de alto riesgo 17 pacientes, según el tamiz de primer trimestre que incluye características maternas, IP de las arterias uterinas y presión arterial media y peso, del total de pacientes, 48 presentaron algún tipo de preeclampsia es decir un 8%, lo que coincide con lo reportado en la literatura, la cual hace referencia que la preeclampsia complica aproximadamente entre 8 - 10% de los embarazos. <sup>4</sup> de este 8% el 14.5% corresponde a preeclampsia temprana lo que se corresponde a lo reportado por Gabbay-Benziv, R. Oliveira, N. Baschat, A. A. en el estudio publicado en abril del 2016 el cual también reporta 18 pacientes con preeclampsia temprana que en su estudio represento el 16.66%<sup>3</sup>

En cuanto a los antecedentes personales maternos, se destacó la presencia de las alteraciones metabólicas con un porcentaje total de 23.10%, de las cuales en orden de frecuencia fue ICHOS seguida de la diabetes tipo 2, algún grado de obesidad se presentó en un 22.25 %, ambos datos un tanto mayor a lo que se reporta en la encuesta de salud mexicana del 2002 donde se mostró una prevalencia del 25 % de obesidad y del 11% de diabetes, y con lo reportado por Schoten y col en el 2013 donde obtuvieron una prevalencia de obesidad del 17.3%. <sup>29</sup> el dato de la obesidad es de mucha importancia ya que al tratarse de un factor de riesgo modificable, se puede realizar intervenciones tanto individuales como en el sistema de salud sobre educación nutricional, para disminuirla. Además está bien documentado el impacto sobre la salud en general ya que se ha asociado a trastornos hipertensivos, incremento de riesgo de 2.5 a 3.2 veces de diabetes, tromboembolia, aborto, óbito, malformaciones fetales e incremento de la tasa de cesárea, en un artículo del 2015 donde se aborda las bases genéticas de la preeclampsia se demostró la relación tanto genética como molecular de la preeclampsia, la diabetes mellitus, la diabetes gestacional y la obesidad <sup>31</sup>, comparable también con lo reportado por Gabbay-Benziv, R. Oliveira, N. Baschat, A. A. en el estudio publicado en



abril del 2016 donde se reporta la diabetes mellitus como el antecedente de mayor frecuencia.<sup>3</sup>

En nuestro estudio se encontró una media para la presión arterial de 84.48 mmHg lo que es comparable con lo encontrado en el estudio de Nicolaidis publicado en abril del 2016 el cual encontró una media de presión arterial de 83mmHg. <sup>3</sup>

El perfil de riesgo más frecuente fue el metabólico con un 46.93%%, seguido del perfil personal 26.93%, el perfil cardiovascular 17.55%, perfil placentario 6.93%, y el perfil trombótico con un 1.63%, lo que difiere con el estudio realizado en enero del 2013 Scholten y col. donde se encontró que el perfil de riesgo más frecuente era el cardiovascular con un 66.1%, seguido del perfil metabólico con 15.4% y el perfil trombótico con un 10.8%, esta diferencia puede deberse a la alta prevalencia de patologías metabólicas en México, así como que no se tomaron en cuenta exámenes de laboratorio para diagnóstico de trombofilias, ni para el metabólico, pudiendo estas sub registrarse, además teniendo en cuenta que se realizó una revisión de expediente hay información con la que no se cuenta, convirtiéndose esto en una debilidad del estudio, ya que lo estamos comparando con estudios que si incluyeron una serie de exámenes de laboratorio al elaborar cada uno de sus perfiles.

En nuestro estudio se encontró que para predicción de preeclampsia el perfil metabólico obtuvo una sensibilidad de 53.8%, una especificidad de 65.8 %, el perfil cardiovascular una sensibilidad 62.5% y una especificidad del 86.3% y el perfil personal obtuvo una sensibilidad de 40 % y especificidad 77%, lo que difiere un poco de lo encontrado por R. Gabbay-Benziv , N. Oliveira y A. A. Baschat, en el 2015 que obtuvo una sensibilidad de 60% y una especificidad del 61.9 para el perfil metabólico, para perfil cardiovascular una sensibilidad 80.6% y una especificidad del 59.2 % y para el perfil personal una sensibilidad de 71.3% y una especificidad 54.7%.



Al realizar la comparación de los perfiles de riesgo y el tamiz de primer trimestre encontramos que el hecho de tener un perfil positivo (cualquiera de ello) tiene una mejor sensibilidad que el tamiz de primer trimestre, pero en cuando la especificidad el tamiz de primer trimestre tiene mejor detección de pacientes sano en comparación con presentar algún perfil de riesgo, además tener un perfil de riesgo tiene un mayor VPN.

Cuando se realiza la comparación de la presencia de dos perfiles de riesgo con el tamiz de primer trimestre, la presencia de dos perfiles de riesgo tiene mejor sensibilidad, menor especificidad y un VPN mayor. Esta misma tendencia se observó con el hecho de tener tres perfiles positivos.

Al comparar el rendimiento de los dos métodos vemos que aun falta mucho para encontrar un método ideal para la predicción de preeclampsia, pero de esto puede surgir la recomendación de utilizar los métodos de manera secuencial como lo recomienda el estudio realizado por R. Gabbay-Benziv, N. Oliveira y A. A. Baschat, en el 2015, donde encontró que la aplicación secuencial del algoritmo de marcadores múltiples seguido de la aplicación de los diferentes perfiles de riesgos en aquellas pacientes con algoritmo positivo ofrece numéricamente la mejor predicción de PE con una reducción de tasa de falsos positivos en más del 25% y una reducción a la mitad de los falsos negativos



## LIMITACIONES

Teniendo en cuenta que la recolección de datos para el presente estudio se realizó de forma retrolectiva, esta es una de las principales limitación que presente el estudio.

## CONCLUSIONES

Del total de las pacientes estudiada el 8% presentó preeclampsia, según el tamiz de primer trimestre 17 pacientes fueron clasificadas como de alto riesgo.

Los perfiles de riesgo según el orden de frecuencia fueron metabólico con 115 pacientes, perfil personal con 66 pacientes, perfil cardiovascular con 43 pacientes, perfil placentario con 17 pacientes y perfil trombótico con 4 pacientes.

El perfil metabólico alcanzó sensibilidad 53.8 y especificidad 65.8%, el perfil placentario sensibilidad 14.3% y especificidad 92.9 %, el perfil personal sensibilidad 40% y especificidad 77%, el perfil cardiovascular sensibilidad 62.5 % y especificidad 86.3%, el perfil trombótico sensibilidad 14.3 % y especificidad 98.6%.

Al realizar la comparación con el tamiz de primer trimestre con la presencia de uno, dos y tres perfiles riesgo, todos los perfiles alcanzaron una mayor sensibilidad y VPN , pero una menor especificidad, se debe tomar en cuenta que el tamiz de primer trimestre toma en cuenta historia clínica, factores placentarios y variables biofísicas que dan un riesgo con poca orientación clínica al tratamiento que es lo más importante para evitar la enfermedad, es por eso que en los últimos estudios se propone utilizar ambos métodos de forma secuencial.



## REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

1. Figueras F. Curso intensivo en medicina materno-fetal. Cardona, Barcelona; 2012.
2. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-749.
3. Gabbay-Benziv R, Oliveira N, Baschat AA. Optimal first trimester preeclampsia prediction: A comparison of multimarker algorithm, risk profiles and their sequential application. *Prenat Diagn.* 2015.
4. Gillon TER, Pels A, Von Dadelszen P, MacDonell K, Magee LA. Hypertensive disorders of pregnancy: A systematic review of international clinical practice guidelines. *PLoS One.* 2014;9:1-20.
5. Clinica DEP. Detección y Diagnóstico Enfermedades Hipertensivas.; 2010.
6. Roberge S, Villa P, Nicolaides K, Giguere Y, Vainio M, Bakthi A, Ebrashy A, Bujold E. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31:141-146.
7. Garcia IH, Jimenez AEL, Arriaga PIG, Abad DE, Izquierdo AG. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogenicos (sFIT-1/PIGF): Futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagnostico Prenat.* 2011;22:32-40.
8. Ferrazzi E. Re: First-trimester screening for pre-eclampsia: Moving from personalized risk prediction to prevention. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:254.
9. Pauli JM, Repke JT. Preeclampsia: Short-term and Long-term Implications. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42:299-313.
10. Kumar M, Gupta U, Bhattacharjee J, Singh R, Singh S, Goel M. International Journal of Gynecology and Obstetrics Early prediction of hypertension during pregnancy in a low-resource setting. *Int J Gynecol Obstet.* 2016;132:159-164.
11. Caradeux J, Serra R, Nien JK, Perez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F, Gutierrez J, Martinez J, Cabrera C, Figueroa-Diesel H, Soothill P, Illanes SE. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: A cohort study. *Prenat Diagn.* 2013;33:732-736.
12. Poon LCY, Kametas Na, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by systolic diastolic and mean arterial pressure at 11-13 weeks. *Hypertens pregnancy.* 2011;30:93-107.
13. Cortés-yepes H. DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS EN EL PRIMER ASOCIADOS CON EL EMBARAZO: ESTUDIO DE COHORTE . BOGOTÁ (



- COLOMBIA ) 2007-2008 Uterine artery Doppler ultrasound screening during the first trimester of pregnancy for preeclampsia : a cohort study . *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;60(4):328-333.
14. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:497-502.
  15. Poon LCY, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33:23-33.
  16. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LCY, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-739. doi:10.1002/uog.6244.
  17. Spencer K, Cowans NJ, Nicolaides KH. Maternal serum inhibin-A and activin-A levels in the first trimester of pregnancies developing pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(5):622-626. doi:10.1002/uog.6212.
  18. Akolekar R, Etchegaray A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther.* 2009;25:320-327.
  19. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum adiponectin at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29:208-215.
  20. Marcadores EDL. Preeclampsia: la Era de los Marcadores Bioquímicos. 2014:32-38.
  21. Poon LCY, Kametas N a, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *J Hum Hypertens.* 2010;24:104-110.
  22. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33:8-15.
  23. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:680-687.
  24. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35:662-670.
  25. Conde-Agudelo A, Romero R, Lindheimer MD. Tests to Predict Preeclampsia.



Fourth Edi. Elsevier Inc.; 2009. doi:10.1016/B978-0-12-374213-1.00011-2.

26. Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PLoS One*. 2013;8:1-8.
27. Karumanchi SA, Granger JP. Preeclampsia and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders. 2016:238-242.
28. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):62.e1-e62.e10. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.018.
29. Scholten RR, Hopman MTE, Sweep FCGJ, Van de Vlugt MJ, Van Dijk AP, Oyen WJ, Lotgering FK, Spaanderman ME a. Co-occurrence of cardiovascular and prothrombotic risk factors in women with a history of preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2013;121:97-105.
30. Pita Fernández S. Determinación del tamaño muestral. *Cad Aten Primaria* 1996. 1996;3:138-14.
31. Glotov AS, Tiys ES, Vashukova ES, Pakin VS, Demenkov PS, Saik O V, Ivanisenko T V, Arzhanova ON, Mozgovaya E V, Zainulina MS, Kolchanov NA, Baranov VS, Ivanisenko VA. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia asociome). *BMC Syst Biol*. 2015;9 Suppl 2:S4.



**ANEXO 1. Hoja de recolección de datos**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
 “Isidro Espinosa de los Reyes”**



**ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

**Protocolo: COMPARACIÓN ENTRE EL MODELO DE PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA  
 TEMPRANA EN EL PRIMER TRIMESTRE Y LOS PERFILES DE RIESGO**

| Ficha de identificación |  |
|-------------------------|--|
| Registro:               |  |
| Nacionalidad            |  |

| Antropometría |  |
|---------------|--|
| Talla:        |  |
| Peso:         |  |

| Otros           |  |
|-----------------|--|
| Nivel educativo |  |

| Antecedentes obstétricos |  |
|--------------------------|--|
| Gestas                   |  |
| Para                     |  |
| Cesárea                  |  |
| Aborto                   |  |
| Mola                     |  |
| Ectópico                 |  |

| Antecedentes Patológicos |                     |             |
|--------------------------|---------------------|-------------|
| Patología                | Tiempo de evolución | Tratamiento |
| DM                       |                     |             |
| HTA                      |                     |             |
| LES                      |                     |             |
| SAF                      |                     |             |
| Otros                    |                     |             |

| Perfil personal |  |
|-----------------|--|
| Edad            |  |
| Tabaquismo      |  |
| Paridad         |  |

| Preeclampsia < 34 sdg |                     |
|-----------------------|---------------------|
| No                    | Semana de aparición |

| Tamiz 1° Trimestre |      |
|--------------------|------|
| Alto               | Bajo |
|                    |      |

| Perfil R. Metabólico        |  |
|-----------------------------|--|
| Antecedentes D. Gestacional |  |
| Diabetes Preexistente       |  |
| Talla                       |  |
| Peso                        |  |
| IMC                         |  |

| Perfil R. Cardiovascular |  |
|--------------------------|--|
| Enfermedad Renal         |  |
| HTA c                    |  |

| Perfil Placentario     |         |  |
|------------------------|---------|--|
| Índice de pulsatilidad | Normal  |  |
|                        | Anormal |  |

| Perfil R. Protrombótico |  |
|-------------------------|--|
| Trombofilias            |  |