



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
 TRABAJADORES DEL ESTADO
 CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
 MEDICINA MATERNO FETAL

VALIDACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN
 PACIENTES MEXICANAS.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

Dr. Arturo Cruz Oseguera



ASESORES

Principal. Dra. Aurora Esmeralda López Reyes
Médico Adscrito
Medicina Materno Fetal

Adjunto. Dr. Héctor Oviedo Cruz
Departamento de Medicina Materno Fetal
Centro Médico para Atención Fetal Especializada

Folio 715.2023.

CIUDAD DE MEXICO, ENERO 2024



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.

VALIDACIÓN DE UN MODELO DE PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA EN PACIENTES
MEXICANAS


Folio 715.2023.




Dra. Denisse Añorve Bailón
Subdirectora de Enseñanza e investigación




Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano
Coordinador de Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la coordinación de Enseñanza



Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Jefe de Servicio Medicina Materno Fetal y Profesor titular del curso



Dra. Aurora Esmeralda López Reyes
Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis



Dr. Arturo Cruz Oseguera
Residente del Servicio de Medicina Materno Fetal

Agradecimientos

En primer lugar agradezco a mi familia, a mi papá Gerardo Cruz por siempre estar ahí escuchándome y alentándome a seguir adelante, a mi mamá María de la Luz Oseguera que siempre encontró la manera de darme apoyo y reconfortarme cuando las cosas se ponían difíciles, a mi hermana Araceli Cruz por tenderme la mano siempre y recordarme que este camino no lo recorro solo, a mi hermano Alejandro Cruz por sus palabras de motivación y sus consejos, a mi cuñado Edgar Santaella por ser un pilar de ayuda y a mis sobrinos Esteban Santaella y Emiliano Santaella por aligerar mis preocupaciones y hacerme sonreír siempre.

A mi jefe de servicio de Medicina Materno Fetal el Dr. Fernando Escobedo por darme la oportunidad de continuar en mi camino profesional, de aceptarme para realizar la Subespecialidad, por todo el apoyo que me ha brindado no solo en el ámbito profesional sino también personal, a mi asesora de tesis la Dra. Aurora Esmeralda López, por sus consejos, su colaboración, revisión y ayuda para que pudiera llevarse a cabo, también a mi asesor el Dr. Héctor Oviedo por estar pendiente en todo momento de mis progresos, su ayuda en la redacción, sus enseñanzas, su visión, experiencia, que sin todo su apoyo no podría haberse logrado mi tesis, a la Dra. Analilia Calvillo por proponerme, ayudarme en la idea y título de la tesis, la recolección de datos, y todos esos pequeños detalles que fueron indispensables para llevar a cabo la tesis, además de orientación y ayuda para contactarme con mis asesores.

Agradecer también a mis maestros, el Dr. Milton Patricio Lugo, la Dra. Verónica del Moral, la Dra. Emma Karina Cantú, el Dr. Ricardo Andrés Solís, el Dr. José Martín Hilton por su paciencia, sus enseñanzas, experiencia, consejos, regaños, ya que de todo ello aprendí muchas cosas, que estoy seguro me ayudaron y seguirán ayudando en mi práctica médica futura.

Esta dedicatoria va dirigida también a mis hermanos de alto orden fetal: Fredal Eduardo Sánchez, Gabriela Spínola, Antonio Rodríguez, Dafne Yesenia George, Luis Gerardo Bermúdez, Nélida Paloma López, todos unas personas maravillosas, trabajadoras, con los que forme una familia, una hermandad y con los que viví estos dos años de altas y bajas, compartí experiencias increíbles, muchos momentos de felicidad, siempre recordaré el gran equipo que formamos y todo el apoyo que nos brindamos, se llevan todos una parte de mi corazón.

CONTENIDO

1. RESUMEN.....	5
2. ABREVIATURAS.....	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
4. ANTECEDENTES.....	8
Definición.....	8
Epidemiología.....	8
Criterios diagnósticos.....	8
Patogenia.....	9
Factores de riesgo.....	10
Complicaciones en el neonato.....	11
Complicaciones maternas.....	11
Prevención.....	12
Predicción de preeclampsia.....	12
Estudios previos.....	13
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
6. JUSTIFICACIÓN.....	16
7. HIPOTESIS.....	16
Hipotesis nula.....	16
Hipotesis alterna.....	16
8. OBJETIVO GENERAL.....	16
Objetivos específicos.....	16
9. METODOLOGÍA.....	17
Diseño del estudio.....	17
Población.....	17
Universo.....	17
Tiempo de estudio.....	17
Tiempo de ejecución.....	17
Criterios de Selección.....	17
Criterios de Inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	18
Grupos de estudio.....	18
Tipo de muestreo.....	18
Cálculo de tamaño de muestra.....	18
Tabla de Variables.....	18
Definición operacional de las variables.....	18
Evento de interés y desenlace del estudio.....	22
Metodología de Análisis estadístico.....	23
Aspectos Éticos y Legales.....	24
Aspectos de Bioseguridad.....	25
Conflictos de Interés.....	25
Involucrados y responsabilidades.....	25
Recursos y financiamiento.....	26
Cronograma de actividades.....	26
10. RESULTADOS.....	26
Cuadro I.....	27
Figura 1.....	28
Figura 2.....	29
Cuadro II.....	30
Figura 3.....	31
11. DISCUSIÓN.....	31
Figura 4.....	33
12. CONCLUSIONES.....	36
13. REFERENCIAS.....	36
14. HOJA DE NO PLAGIO.....	42

RESUMEN

Introducción: La preeclampsia es causa de morbilidad y mortalidad materna. Una estrategia preventiva actual se basa en la prescripción de profilaxis farmacológica, previa prueba de tamiz. Sin embargo, los modelos de predicción de preeclampsia deben validarse.

Objetivo: Evaluar el desempeño del algoritmo FMF 4.0 en una población mexicana.

Método: Estudio de casos y controles anidados en una cohorte; observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico en embarazos de feto único, según el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia. Preeclampsia se definió por los criterios ACOG. Se aplicó el algoritmo FMF 4.0: El riesgo *a priori* se calculó por historia clínica. La presión arterial media (PAM), el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina (IPmAUt) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) se midieron a las 11-14 semanas de gestación de acuerdo con metodología de la sede. El valor de cada marcador se transformó en múltiplos de la mediana (MoM). Se aplicaron la distribución normal multivariante y el teorema de Bayes para calcular las probabilidades post-prueba; estas sirvieron como clasificadores para el análisis del desempeño por el área bajo la curva operativa del receptor (AUC). Se hizo un piloto para un Índice Biofísico basado en la PAM.

Resultados: Se incluyeron 14 casos y 78 controles. Las distribuciones medias de los MoM oscilaron entre 0.74 y 1.07 sin diferencias significativas entre casos y controles. El AUC para la prueba con sus diferentes combinaciones no resultó significativa. El piloto del Índice Biofísico resultó AUC = 0.67 (IC95%, 0.51 a 0.84).

Conclusiones: El algoritmo FMF 4.0 no probó utilidad en esta muestra poblacional. El índice Biofísico tuvo validez externa, hipotéticamente por tratarse de un marcador cardiovascular materno universal.

Palabras clave: Preeclampsia; Pruebas de Tamiz en Suero Materno; Ecografía Doppler; Presión arterial; Control Prenatal; México.

ABREVIATURAS

ACOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología

ADAM: Desintegrina y metaloproteinasa

IP: Índice de pulsatilidad

mmHg: Milímetros de mercurio

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAD: Presión arterial diastólica

PAS: Presión arterial sistólica

PAM: Presión arterial media

PAPPA: Proteína A plasmática asociada al embarazo

SAAF: Síndrome de anticuerpos antifosfolípido

SDG: Semanas de gestación

SE: Desviación estándar

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia afecta 2-8% de los embarazos en el mundo y es causa principal de mortalidad y morbilidad tanto materna como perinatal en todo el mundo¹. En México, la mayoría de las muertes maternas por preeclampsia y eclampsia recibieron atención médica antes de morir y una gran proporción cumplieron control prenatal regular². Por ello la intervención actual es de prevención primaria, a base de dosis bajas de aspirina iniciadas a las 16 semanas de gestación o antes, en embarazos de alto riesgo³. Sin embargo, la selección de candidatas a profilaxis sólo por historia clínica tiene una cobertura muy baja⁴, necesitándose herramientas de mayor detección precoz.

Paralelo al desarrollo del tamiz prenatal de aneuploidías del primer trimestre⁵, se describieron marcadores paraclínicos de preeclampsia, tales como el índice de pulsatilidad (IP) medio por Doppler en arterias uterinas⁶, los niveles bajos de proteína plasmática A del embarazo (PAPP-A) en suero materno de feto euploide⁷, los factores angiogénicos circulantes en suero materno⁸ y la presión arterial media (PAM)⁹. Estas investigaciones llevaron al desarrollo de algoritmos basados en la combinación de estos marcadores para ampliar la cobertura profiláctica mediante una mayor tasa de detección para preeclampsia¹⁰⁻¹² y un desempeño superior a las guías clínicas¹³. La efectividad de esta estrategia, prescribir aspirina profiláctica con base en el resultado de un tamiz precoz de preeclampsia por marcadores, ha sido recientemente probada¹⁴ y adoptada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)¹⁵.

Sin embargo, el desempeño de las pruebas de tamiz precoz de preeclampsia ha resultado sub-óptimo en poblaciones diferentes de las que originaron el modelo¹⁶, excepto cuando los valores de referencia de los marcadores fueron corregidos para la población diana¹⁷.

El algoritmo mejor conocido a nivel mundial para tamiz precoz de preeclampsia mediante marcadores combinados ha sido el desarrollado por la Fundación de Medicina Fetal de Londres, R.U. (FMF, <https://fetalmedicine.org/research/assess/preeclampsia/first-trimester>)^{10, 11, 18}, cuya distribución hasta ahora ha sido gratuita. Su versión más reciente FMF 4.0¹⁹ fue liberada en marzo 2019 y al momento de esta redacción cuenta más de 600 usuarios registrados en México (<https://fetalmedicine.org/lists/map/certified/Ut>),

aunque no se incluyó población mexicana en su desarrollo. Sólo ha sido formalmente validada en cierta población mexicana no seleccionada^{20, 21}, diferente de la población de alto riesgo atendida en nuestro servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional.

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del algoritmo FMF 4.0 en población atendida en un servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

ANTECEDENTES

Definición

La preeclampsia se define como un trastorno multisistémico que ocurre durante la gestación humana, el cual se caracteriza por la presencia de hipertensión, esta puede manifestarse a partir de la semana 20 del embarazo, durante el parto o en las primeras doce semanas después de este, con una presión arterial por encima de 140/90 mm Hg asociada a proteinuria (más de 30 mg en muestra única o más de 300 mg en muestra de 24 horas, y constituye una importante causa de morbilidad materna y perinatal¹.

Epidemiología

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que la preeclampsia afecta entre el 3 a 10% del total de embarazos a nivel mundial y causa de 10 a 15% de muertes maternas, en América Latina y el Caribe se presentan el 25% de estos casos. Por otro lado, en México, la incidencia es de 47.3 por cada 1,000 nacimientos².

Criterios diagnósticos

De acuerdo al Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) los criterios clínicos para el diagnóstico de preeclampsia son³:

- **Presión arterial**

- PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg (de nueva aparición) medida en dos ocasiones separadas por un intervalo de 4 horas después de las 20 semanas de gestación, o
- PAS \geq 160 mmHg y/o PAD \geq 110 mmHg (de nueva aparición) medida en dos ocasiones separadas por un intervalo de 15 minutos.

– **Proteinuria**

- \geq 300 mg/dL de proteína en una recolección de orina de 24 horas (o esta cantidad extrapolada de una recolección cronometrada), o
 - Relación proteína/creatinina \geq 0.3, o
 - Lectura con tira reactiva de 2+ de proteína en orina (cuando no se disponga de estos métodos cuantitativos o se requieran decisiones rápidas)
- en ausencia de proteinuria, con la nueva aparición de \geq 1 de los siguientes:
- Plaquetas $< 100 \times 10^9/L$
 - Creatinina sérica $> 1,1$ mg/dL o elevada mayor al doble de su valor normal en ausencia de nefropatía
 - AST y ALT elevadas mayor al doble de sus valores normales o dolor severo y persistente en el cuadrante superior derecho o epigastrio refractario a la medicación
 - Cefalea de nueva aparición refractaria a la medicación e inexplicable por diagnósticos alternativos
 - Alteraciones visuales
 - Edema pulmonar

Patogenia

La patogenia exacta de la preeclampsia aún no es completamente definida, se han propuesto varios mecanismos de preeclampsia, entre los que se incluyen las siguientes: isquemia uteroplacentaria crónica, inadaptación inmunitaria, toxicidad por lipoproteínas de muy baja densidad, impronta genética, aumento de la apoptosis o necrosis de los trofoblastos y respuesta inflamatoria materna. Observaciones recientes sugieren un

posible papel del desequilibrio de los factores angiogénicos en la patogénesis de la preeclampsia, así como factores de riesgo cardiovasculares preexistentes junto con el embarazo y de infección microbiana latente³.

En las mujeres con preeclampsia se induce una disfunción endotelial lo cual se manifiesta con aumento en los niveles de fibronectina, factor de Von Willebrand y marcadores de lesión de células endoteliales provocado por la exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica debido a la hipoxia placentaria, la cual desencadena la cascada de leucocitos, partículas de la membrana plaquetaria, especies reactivas de oxígeno, neutrófilos activados, citocinas, factores de crecimiento, factores angiogénicos y hormonas hacia la circulación materna⁴.

Factores de riesgo

De acuerdo a las últimas actualizaciones de UpToDate y revisiones recientes de la ACOG los factores que se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia se encuentran⁵:

- Nuliparidad
- Gestación múltiple
- Desarrollo de preeclampsia en un embarazo previo
- Edad menor a 18 años o mayor a 40 años.
- Antecedente familiar de preeclampsia
- Hipertensión crónica
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedades autoinmunes como síndrome antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico.
- Enfermedades vasculares
- Diabetes mellitus (gestacional o pregestacional)
- Restricción del crecimiento fetal

- Fertilización in vitro
- Apnea obstructiva del sueño
- IMC pregestacional mayor a 30

Complicaciones en el neonato

La hipoperfusión placentaria puede causar retraso del crecimiento fetal y oligohidramnios. Los niños nacidos tras un embarazo complicado por preeclampsia tienen una media de un 5% menos de peso al nacer que los niños nacidos tras un embarazo sin complicaciones⁶.

Se estima que se presentan 5.2/1,000 muertes fetales en mujeres con preeclampsia frente a 3.6/ 1,000 muertes fetales en mujeres con embarazos sin complicaciones. En las mujeres con preeclampsia de inicio precoz, el riesgo de muerte fetal es incluso siete veces mayor en comparación con los embarazos normotensos⁷.

El entorno intrauterino desfavorecido de las mujeres con preeclampsia contribuye significativamente al parto prematuro, en la mayoría de los casos iatrogénico. El parto prematuro es la principal causa de morbilidad neonatal y se asocia a mayores tasas de síndrome de dificultad respiratoria infantil, hemorragia intraventricular, sepsis, displasia broncopulmonar y discapacidad del neurodesarrollo en la infancia⁸.

Complicaciones maternas

Dentro de las complicaciones maternas de la preeclampsia se incluyen las neurológicas, las cuales se pueden manifestar como: accidente cerebrovascular, ceguera cortical, desprendimiento de retina, encefalopatía reversible mientras que las complicaciones hepáticas suelen presentarse como disfunción hepática, hematoma y/o rotura hepática⁹.

La mayoría de los casos de edema pulmonar en mujeres embarazadas están asociados a hipertensión de difícil control. En la preeclampsia, el edema pulmonar se produce con mayor frecuencia después del parto, asociado con la infusión excesiva de líquidos¹⁰.

Las pacientes con preeclampsia presentan con frecuencia anomalías en el sistema de coagulación. Reducción de la actividad de la AT III (< 70%), aumento del consumo de

factor VIII y elevación del factor IV pueden detectarse antes de las manifestaciones clínicas¹¹.

Prevención

La preeclampsia al estar asociada a patología vascular pregestacional debe iniciar su prevención antes del embarazo detectando los factores de riesgo previamente mencionados como la obesidad, sedentarismo, hipertensión, diabetes, entre otros, a manera de implementar hábitos saludables que permitan mantener un control adecuado y mejorar así la función endotelial para reducir el riesgo durante la gestación¹².

En la práctica clínica se recomienda y se considera eficaz el uso de calcio y aspirina a dosis bajas. La suplementación con calcio (carbonato calcio 1,000-2,000 mg/día) y el uso de pequeñas dosis diarias (50-170 mg) de aspirina para los grupos de riesgo son las únicas alternativas que han demostrado cierto grado de eficacia en ensayos clínicos aleatorizados (Grado A de recomendación)¹³.

Tras el parto, la hipertensión suele resolverse en 12 semanas en las mujeres con hipertensión gestacional o preeclampsia. Si esto no ocurre, debe considerarse la investigación de hipertensión primaria o secundaria. Debe realizarse un seguimiento de la presión arterial en el posparto, con un ajuste a la baja de los antihipertensivos cuando la presión arterial sistólica descienda por debajo de 120 mmHg. Para las mujeres con hipertensión crónica, la decisión de volver a su tratamiento antihipertensivo habitual dependerá de su compatibilidad con la lactancia materna¹⁴.

Predicción de preeclampsia

Los síntomas y signos de preeclampsia suelen aparecer al término de la placentación, alrededor de la semana 20 de gestación. En algunas series con números considerables de pacientes, con valores de PAPP-A, PIGF, índice de pulsatilidad de arterias uterinas y la presión arterial han conseguido detectar hasta en 54%, los casos de preeclampsia¹⁵. Algunos estudios también han mostrado que el PIGF es un marcador bueno por sí solo, además que el cribado en el primer trimestre tiene mejor función en preeclampsia con parto prematuro que a término¹⁶.

Estudios previos

En una revisión sistemática realizada por De Kat y colaboradores, cuyo objetivo fue proporcionar una visión general de los estudios sobre la predicción de la preeclampsia; identificaron artículos de investigación mediante búsqueda en MEDLINE; seleccionaron 68 modelos de predicción de 70 estudios con 425,125 participantes. El número de participantes y la edad gestacional en el momento de la predicción variaron entre los estudios. Los predictores utilizados con más frecuencia fueron los antecedentes médicos, el índice de masa corporal, la presión arterial, la paridad, el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y la edad materna. El tipo de predictor (características maternas, marcadores ecográficos y/o biomarcadores) no se asoció claramente con la discriminación del modelo. Pocos estudios de predicción fueron validados interna (4%) o externamente (6%)¹⁷.

Chen y colaboradores mediante un estudio retrospectivo, de casos y controles con 916 pacientes, llevaron a cabo el desarrollo y validación de modelos de predicción de preeclampsia. Del total de 916 mujeres, 237 tenían preeclampsia. Los antecedentes familiares de hipertensión (OR 13.1; IC 95%:8.39–20.44; $p < 0.001$), el IMC pregestacional (OR 1.16; IC 95%:1.105–1.235 $p < 0.001$), la presión arterial (PA) $\geq 130/80$ mmHg al inicio del embarazo (OR 6.74; IC 95%:4.213–10.788, $p < 0.001$), la hipertensión crónica (OR:3.14; IC 95%: 1.211–8.15, $p=0.019$) fueron factores predictores de preeclampsia. Se obtuvo una sensibilidad de 67.3%, especificidad de 88.2%, VPP de 60% y VPN de 91.2%¹⁸.

Yue y colaboradores, desarrollaron y validaron un nomograma para la predicción temprana de preeclampsia en mujeres chinas embarazadas. Se incorporaron el IMC, la presión arterial, los parámetros de ecografía de la arteria uterina y los factores de riesgo indicadores serológicos. El modelo mostró una buena discriminación, con un área bajo la curva ROC de 0.8563 (IC 95%: 0,8364-0,8761) y una buena calibración. El nomograma siguió presentando una buena discriminación y una buena calibración cuando se aplicó al conjunto de datos de validación (área bajo la curva ROC de 0,8324; IC del 95%: 0,7873-0,8775). El análisis de la curva de decisión demostró que el nomograma era clínicamente útil¹⁹.

En un estudio realizado por Wu y colaboradores se identificó el uso de biomarcadores en las primeras etapas del embarazo permitiría una adecuada estratificación en embarazos de alto y bajo riesgo con el fin de definir la vigilancia en el embarazo y para administrar intervenciones. Se encontraron valores predictivos bajos utilizando biomarcadores individuales que incluían una desintegrina y metaloproteasa 12 (ADAM-12), inhibina-A, proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A), el factor de crecimiento placentario (PIGF) y la proteína placentaria 13 (PP-13). La sensibilidad de todos los biomarcadores individuales fue de 0,40 (IC del 95%: 0,39-0,41) con una tasa de falsos positivos del 10%. El área bajo la curva de resumen de las características operativas del receptor (SROC) fue de 0.786 (SE 0.02). Cuando se utilizó un modelo combinado, el valor predictivo mejoró a un área bajo la curva de 0.893 (SE 0.03). En conclusión, aunque existen múltiples biomarcadores potenciales para la preeclampsia, su eficacia ha sido inconsistente y las comparaciones son difíciles debido a la heterogeneidad entre los diferentes estudios²⁰.

En un estudio realizado en México por Fernández, con el objetivo de examinar la efectividad diagnóstica para predecir preeclampsia en una población mexicana al aplicar el algoritmo de la Fetal Medicine Foundation a las 11-13.6 semanas de gestación, se incluyeron a 522 pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad: embarazo único, que tuvieran una edad gestacional entre 11-13.6 semanas y a quienes se les realizó tamizaje para predecir preeclampsia mediante el algoritmo de la FMF que combina los factores maternos, la presión arterial media y el índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas. Se presentaron 9 casos de preeclampsia pretérmino, 22 de preeclampsia a término y 491 sin preeclampsia. En el tamizaje combinado del primer trimestre para pretérmino con un punto de corte de 1 en 150, la sensibilidad fue del 56% para la preeclampsia menor a 37 semanas y del 36% para la preeclampsia a término, 42% para preeclampsia global. El área bajo la curva fue de 0.72 y 0.70 para preeclampsia de inicio temprano y tardío respectivamente. El tamizaje combinado utilizando el software de la FMF para población mexicana no fue comparable al estudio reportado para el desarrollo del algoritmo en cuanto a preeclampsia de inicio temprano; en ese estudio que incluyó el tamizaje de 57458 pacientes reportaron tasas de detección del 71.5% para preeclampsia de inicio temprano (<37sdg) y 34.9% para la de inicio tardío, por arriba de

lo encontrado por nosotros, el punto de corte de 1/150 no pareció ser aplicable a la población²¹.

La versión más reciente del algoritmo de la FMF, la número 4.0²², fue validada en cierta población mexicana y el desempeño para cada marcador y sus combinaciones resultó en áreas bajo la curva receptor-operador con valores desde 0.651 hasta 0.821²³.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La preeclampsia es uno de los principales problemas de salud que se presentan durante el embarazo, siendo la principal causa de mortalidad materna y al mismo tiempo repercute en la morbilidad del neonato. Se considera una complicación perinatal grave, por lo que su identificación en población de alto riesgo antes de la aparición de los primeros síntomas sigue siendo un desafío.

En nuestro país es escasa la bibliografía acerca de modelos que permitan predecir la presencia de preeclampsia en las gestantes, a manera de identificar futuras complicaciones o resultados adversos en el binomio materno-fetal.

La validación de un modelo efectivo para predecir preeclampsia en nuestra población permitiría implementar medidas de prevención primaria y secundaria contra la preeclampsia y sus complicaciones.

Con base a esto se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el desempeño de un modelo de predicción de preeclampsia en población atendida en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre?

JUSTIFICACIÓN

En cada consulta prenatal se debe realizar la búsqueda de manera intencionada de factores de riesgo o la presencia de signos/síntomas indicativos de desarrollo de preeclampsia, por lo que implementar un modelo de predicción basado en factores de riesgo, así como de algunos parámetros clínico y biofísicos se considera de suma importancia para la identificación de esta población. Así se podrían establecer estrategias para la prevención primaria y secundaria de la preeclampsia.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula. El desempeño de un modelo de predicción de preeclampsia en las gestantes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre es igual a un área bajo la curva de receptor-operador de 0.5 (equivalente a no-discriminante).

Hipótesis alterna. El desempeño de un modelo de predicción de preeclampsia en pacientes gestantes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre es significativamente mayor a un área bajo la curva de receptor-operador de 0.5 (equivalente a significativamente discriminante); específicamente entre 0.651 y 0.82120.

OBJETIVO GENERAL

Validar un modelo de predicción de preeclampsia en las pacientes atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN 20 de Noviembre

Objetivo específicos:

1. Describir las características clínicas y demográficas de las gestantes.

2. Evaluar el desempeño (área bajo la curva de receptor-operador; además de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de puntos de corte específicos) para preeclampsia del modelo de predicción aplicado.
3. Determinar los factores de riesgo que se asocian con mayor frecuencia con el desarrollo de preeclampsia bajo el modelo de riesgos en competencia.

METODOLOGÍA

Diseño: Se realizó un estudio de casos y controles anidados en una cohorte; el estudio fue de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, retrolectivo, y analítico.

Población: Los sujetos de estudio fueron embarazadas atendidas en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Universo: Embarazos de alto riesgo en población mexicana.

Tiempo de estudio: Se revisaron los expedientes de las embarazadas que acudieron al control prenatal en la sede durante el periodo comprendido entre 1 de enero de 2022 y 31 de julio de 2023.

Tiempo de ejecución: 4 meses

Criterios de Selección:

Criterios de inclusión: embarazo de feto único con vitalidad y longitud corona-cauda entre 45 y 84 mm al momento del tamiz (11^{+1} a 14^{+1} semanas de gestación), con datos completos para el estudio y que se haya registrado el nacimiento de recién nacido fenotípicamente normal, vivo o muerto, con 20 semanas o más de gestación.

Criterios de exclusión: embarazos con defectos cromosómicos, defectos no cromosómicos y los que tuvieron aborto espontáneo o inducido antes de las 20 semanas.

Criterios de eliminación: no hubo.

Grupos de estudio: casos y controles definidos por el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia (con o sin preeclampsia al parto)²⁷.

Tipo de muestreo: El muestreo fue no probabilístico, a conveniencia, de casos consecutivos.

Cálculo del tamaño de muestra: se basó en el desempeño descrito para la prueba de predicción en estudio aplicada en otra población mexicana: un AUC entre 0.651 y 0.821 con una incidencia del 5% para parto con preeclampsia²⁰. El método de estimación del tamaño muestral fue no paramétrico, siguiendo el estadístico de Wilcoxon propuesto por Bamber y utilizando la aproximación exponencial de Hanley y McNeil, con base en valores $a = 0.05$, $b = 0.20$ y error marginal $d = 0.10$ ³². Los cálculos resultaron en una $n = 197$ a 486 embarazos consecutivos, que incluyan 10 a 24 partos con preeclampsia. Con base en estos cálculos y bajo el enfoque del teorema del límite central para el evento de interés, se fijó un tamaño mínimo de muestra $n = 197$ embarazos consecutivos con al menos 24 partos con preeclampsia.

Definición operacional de las variables

Tabla de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Preeclampsia	Trastorno multisistémico que ocurre durante la gestación humana	De acuerdo con los criterios del <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i> (ACOG) para el diagnóstico de preeclampsia ²²	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Edad materna	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Años cumplidos de la madre al momento de realizar el tamizaje	Cuantitativa discreta	Años

Comorbilidad materna	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona. Pueden ocurrir al mismo tiempo o uno después del otro.	Presencia de al menos una de las siguientes: hipertensión, diabetes mellitus (gestacional o pregestacional), lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Antecedentes familiares de preeclampsia	Registro de enfermedades y afecciones de salud en los familiares de un individuo	Identificación de familiares directos que hayan cursado con preeclampsia	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Antecedente personal de preeclampsia	Registro de presencia de preeclampsia en gestación anterior	Identificación de antecedente de preeclampsia en la gestante	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Tabaquismo	Consumo usual de cualquier producto del tabaco	Consumo de cigarrillos o derivados del tabaco por el paciente.	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
IMC (índice de masa corporal)	Indica el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros.	IMC calculado al previo al embarazo.	Cualitativa ordinal	0=peso insuficiente <18.5 kg/m ² 1=Peso normal 18.5-24.9 kg/m ² 2=Sobrepeso 25-29.9 kg/m ² 3=Obesidad grado I 30-34.9 kg/m ² 4=Obesidad grado II 35-39.9 kg/m ² 5=Obesidad grado III ≥40 kg/m ²

Nuliparidad	Condición en la que no se ha tenido parto alguno.	Paciente que se encuentra cursando su primer gestación y que previamente no ha resuelto un embarazo mayor a 20 semanas de gestación	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Multiparidad	Condición por la cual la gestante ha tenido 2 ó más partos	Paciente que ha tenido 2 ó más partos previos.	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Gestación múltiple	Gestación en la que se desarrolla más de un feto	Embarazo actual con dos o más fetos vivos documentados por ultrasonido	Cualitativa dicotómica	0= Ausencia 1= Presencia
Presión arterial media (PAM)	Es definida como el promedio de la presión en las arterias durante un ciclo cardíaco	Se obtiene sumando la presión diastólica más un tercio la diferencia entre la sistólica y la diastólica.	Cuantitativa continua	mmHg
PAPP-A	Glicoproteína secretada por la placenta y que está consolidada desde hace tiempo en la rutina del control gestacional precoz como marcador de aneuploidías	Niveles de PAPP-A obtenidos mediante el análisis bioquímico.	Cuantitativa continua	mUI/mL
IP (índice de pulsatilidad) medio de arterias uterinas	Medición indirecta de la resistencia vascular placentaria que generalmente aumenta en casos de	Promedio entre arterias uterinas	Cuantitativa continua	Índice sin unidades

	transformación incompleta de las arterias espirales uterinas.			
Riesgo basal pre-prueba	Probabilidad <i>a priori</i> asumiendo el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia, en el cual se asume que el embarazo transcurre en la competencia entre preeclampsia y a otros eventos ²⁷	El riesgo clínico basal <i>a priori</i> de preeclampsia por historial médico según el componente FMF-2015 ²³ del algoritmo	Cuantitativa continua	Proporción o porcentaje
Riesgo ajustado post-prueba	Probabilidad Bayesiana individual según los marcadores de cada embarazo	El riesgo basal se ajustó mediante el teorema de Bayes a un riesgo final posprueba, de acuerdo con el componente FMF-2016 ¹⁸ del algoritmo.	Cuantitativa continua	Proporción o porcentaje

Durante el proceso de captura y elaboración de la base de datos, las variables fueron recodificadas operativamente según la FMF²³ para poder aplicar el algoritmo FMF 4.0 en estudio¹⁹.

La edad de la gestación se estableció por longitud corona-cauda (LCC) por ecografía siguiendo la estandarización INTERGROWTH-21st²⁴, pero utilizando la ecuación de Robinson²⁵ corregida por Loughna P *et al*²⁶, siguiendo la estandarización de la FMF²³.

Evento de interés y desenlace en estudio

Para estandarizar las definiciones operativas de este estudio con las de la FMF²³ contenidas en el algoritmo FMF 4.0 en estudio¹⁹, se hicieron las siguientes distinciones:

1. La presencia o ausencia de **preeclampsia** se clasificó de acuerdo con los criterios del (ACOG)²²; el resultado de cada embarazo fue obtenido del expediente clínico.
2. El **evento de interés** fue el “parto” con o sin preeclampsia, definiendo operativamente “parto” como el evento obstétrico con el que culmina el embarazo, independientemente de la vía de resolución.
3. El **desenlace en estudio** fue el tiempo al “parto” con o sin preeclampsia, o sea, la edad de gestación al momento del evento obstétrico con el que culmina el embarazo, independientemente de la severidad.

La explicación de lo anterior es porque el algoritmo FMF 4.0 en estudio¹⁹ se basa en el abordaje de la preeclampsia por riesgos en competencia²⁷, que es un tipo de análisis estadístico donde el desenlace en estudio es el tiempo de ocurrencia del evento de interés²⁸.

El modelo de riesgos en competencia²⁸ aplicado a preeclampsia²⁷ asume que todos los embarazos desarrollarán preeclampsia en caso de continuar indefinidamente; desde esta perspectiva, el embarazo transcurre en una competencia constante entre el desarrollo de la preeclampsia y otros factores que desencadenen el “parto” u evento obstétrico²³.

Nota aclaratoria: el estudio de la severidad de la preeclampsia y la vía de nacimiento, aunque son de interés clínico, escapan al alcance de la pregunta de investigación y al diseño del estudio; por eso no fueron analizados aquí.

Metodología de análisis estadístico

Se desarrolló por etapas, siguiendo la estructura del algoritmo FMF 4.0 motivo de estudio¹⁹ y que tiene su base en el modelo de riesgos en competencia²⁸:

1. El riesgo clínico basal *a priori* de preeclampsia se estableció por historial médico según el componente FMF-2015²³ del algoritmo.

2. Los valores crudos de cada marcador se estandarizaron en múltiplos de la mediana (MoM) por el componente FMF-2018¹⁹ del algoritmo en estudio.
3. El riesgo basal se ajustó mediante el teorema de Bayes a un riesgo final posprueba, de acuerdo con el componente FMF-2016¹⁸ del algoritmo, los escenarios corresponden a cada marcador y las combinaciones entre ellos dentro de cada modelo MoM.
 - a. La media esperada para el desenlace no preeclampsia al parto fue de 1.000 MoM para todos los marcadores, equivalente a $0.000 \log_{10}(\text{MoM})$.
 - b. La media esperada de cada marcador para el desenlace preeclampsia < 37 semanas se obtuvo según la respectiva ecuación de regresión para MoM por semanas de gestación al parto.
 - c. Se calcularon las funciones de densidad de probabilidad normal multivariante de cada escenario con base en los $\log_{10}(\text{MoM})$ de cada modelo y las matrices de covarianza para cada desenlace. Los cocientes de probabilidad de cada escenario se obtuvieron de las densidades de probabilidad correspondientes y se usaron para modificar el riesgo basal en riesgo final post-prueba mediante el teorema de Bayes.

Se analizó el desempeño del modelo para pruebas de predicción, basadas en el área bajo la curva operativa del receptor (AUC)²⁹, tomando el riesgo final como clasificador de cada escenario.

Se exploraron los siguientes análisis piloto para el desempeño de:

- a) Los criterios de las guías de la ACOG²²; y de las guías Instituto Nacional del Reino Unido para la Excelencia en Salud y Cuidado (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*)³⁰; y
- b) Un Índice Biofísico basado sólo en presión arterial media (PAM) e índice de masa corporal (IMC) cuantitativo, desarrollado en otra población mexicana para clasificación del riesgo de preeclampsia a las 11-14 semanas de gestación³¹.

Se probaron los supuestos de normalidad, linealidad y homocedasticidad para decidir aplicar estadísticos paramétricos, no paramétricos o transformar las variables para su análisis.

El nivel de significancia fue $\alpha = 0.05$ para las pruebas estadísticas del valor p .

Aspectos Éticos y Legales

Se obtuvo la aprobación de los comités científico y bioética de la sede, apegándose a la Ley General de Salud y a la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos. La información se manejó de manera anónima y no se utilizaron los nombres de las personas para ningún análisis o presentación de la información obtenida. El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en nuestro país, (capítulo I/ título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera investigación sin riesgo). El estudio se ajustará a la NOM-012-SSA3-2012 donde se indica que el estudio es sin riesgo puesto que únicamente se evaluará información documental.

La base de datos fue creada en Excel® (E.E.U.U.) mediante plantillas para captura semiautomatizada de datos, diseñadas específicamente para este proyecto. Las plantillas fueron desarrolladas por un asesor externo y otorgadas sin costo para el investigador. La base de datos es propiedad de la Institución sede, y se mantiene en resguardo seguro por el sustentante porque no están disponible para compartir. El análisis estadístico se realizó en los programas Excel® (EE. UU.) y MATLAB® (EE. UU.) con licencias vigentes, más el programa gratuito *The R Project for Statistical Computing* (© *The R Foundation*). Los códigos (*scripts*) de programación son propiedad del asesor externo, previamente probados con éxito en otras investigaciones^{20, 21, 31} y están disponibles mediante petición razonable al propio laboratorio. Una versión en Excel del Índice Biofísico está disponible gratuitamente (<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14937225.v1>)³³.

Aspectos de Bioseguridad: El presente trabajo corresponde a una investigación sin riesgo para el paciente con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en nuestro país, (capítulo I/ título segundo: de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos: se considera investigación sin riesgo). El estudio se ajustará a la NOM-012-SSA3-2012 donde se indica que el estudio es sin riesgo puesto que únicamente se evaluará información documental.

Conflictos de Interés: Los investigadores involucrados declaran que no existe conflicto de intereses.

Involucrados y responsabilidades:

Dra. Aurora Esmeralda López Reyes, médico adscrito al servicio de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, que participó en conceptualización y diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación, redacción y contenido intelectual, aprobación de la versión final.

Dr. Héctor Oviedo Cruz, médico especialista de Medicina Materno Fetal del Centro Médico para Atención Fetal Especializada (CEMAFE), que participó en conceptualización y diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación, redacción y contenido intelectual, aprobación de la versión final.

Dr. Arturo Cruz Oseguera, médico residente de la subespecialidad de Medicina Materno Fetal del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, que participó en conceptualización y diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación, redacción y contenido intelectual, aprobación de la versión final.

Recursos y financiamiento: Hojas de papel, pluma, lápiz, computadora, microsoft Excel® (E.E.U.U.), programas estadísticos de cómputo R© (The R Foundation) y Matlab® (E.E.U.U.), impresora.

Financiamiento no aplica

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	PERIODO
EVALUACIONES POR COMITES	-Investigador responsable: Dra. Aurora Esmeralda López Reyes -Investigador asociado 1: Dr. Héctor Oviedo Cruz -Investigador asociado 2: Dr. Arturo Cruz Oseguera	Mayo-junio 2023
DESARROLLO DEL ESTUDIO	-Investigador responsable: Dra. Aurora Esmeralda López Reyes -Investigador asociado 1: Dr. Héctor Oviedo Cruz -Investigador asociado 2: Dr. Arturo Cruz Oseguera	Julio - agosto 2023
ANÁLISIS DE INFORMACIÓN DE TESIS	-Investigador responsable: Dra. Aurora Esmeralda López Reyes -Investigador asociado 1: Dr. Héctor Oviedo Cruz -Investigador asociado 2: Dr. Arturo Cruz Oseguera	agosto 2023

RESULTADOS

Se incluyeron 92 embarazos de entre 127 registros consecutivos; se excluyeron 35 registros por datos incompletos. Se contaron 14 casos con preeclampsia y 78 controles.

Se tuvieron 8/14 (57%) nacimientos antes de las 37 semanas de gestación con preeclampsia y 11/78 (14%) sin preeclampsia ($p < 0.001$, exacta de Fisher). Hubo 4/14 (29%) recién nacidos hipotróficos $<$ centil 10^o en el grupo con preeclampsia al nacimiento, frente a 3/78 (4%) en los controles ($p = 0.009$, exacta de Fisher).

Las características de la muestra poblacional al ingreso del estudio, entre las 11 y 14 semanas de gestación, se presentan en el **Cuadro I**: no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio para las características maternas y de la gestación por historia

clínica y biometría materna, excepto para el peso del recién nacido previo, equivalente a 40 centiles menos en el grupo con preeclampsia ($p = 0.002$, U de Mann-Whitney).

Cuadro I. Características maternas y de la gestación al reclutamiento en el primer trimestre, por evento de interés, en una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Variables	No preeclampsia (n = 78)			Preeclampsia (n = 14)			valor p
Edad materna (años) ^a	35.7	(31.6 a 37.7)		34.7	(32.7 a 38.1)		0.716
Peso materno (kg) ^a	67.2	(61.1 a 74.8)		67.0	(64.4 a 70.9)		0.453
Estatura materna (cm) ^a	158.5	(156.0 a 162.0)		159.5	(154.3 a 163.8)		0.811
Índice de masa corporal ^a	26.1	(24.0 a 29.6)		26.4	(25.3 a 29.8)		0.525
Semanas de gestación ^a	12.6	(12.1 a 13.1)		12.9	(12.4 a 13.1)		0.667
Concepción ^b							
Espontánea	72	(92%)		13	(93%)		1.000
Fertilización <i>in vitro</i>	6	(8%)		1	(7%)		
Hábito de fumar ^b							
Fumadora	3	(4%)		2	(14%)		0.199
Dejó de fumar	7	(9%)		0	(0%)		
No fuma	68	(87%)		12	(86%)		
Paridad ^b							
Nulípara	40	(51%)		10	(71%)		0.199
Paridad sin PE	38	(49%)		3	(21%)		
Paridad con PE previa	0	(0%)		1	(7%)		
Intergenésico	6.2	(4.2 a 10.2)		5.4	(3.4 a 6.8)		0.157
Gestación previa	38.8	(38.0 a 39.0)		39.3	(36.0 a 39.5)		0.205
Prematuro previo	7	(18%)		1	(25%)		1.000
Peso previo (puntaje-Z)	0.32	(0.701)		-0.74	(0.340)		0.002 *
DMG previa	1	(3%)		1	(25%)		0.221
Historia médica ^{b,c}							
Hipertensión crónica	6	(8%)		1	(7%)		1.000
LES / SAAF	4	(5%)		0	(0%)		1.000
DM tipo 1 ó 2	6	(8%)		1	(7%)		1.000
Enfermedad renal	2	(3%)		0	(0%)		1.000
Enfermedad tiroidea	23	(29%)		3	(21%)		0.545
Enfermedad neurológica	3	(4%)		0	(0%)		1.000
Enfermedad hematológica	1	(1%)		0	(0%)		1.000
Enfermedad oncológica	7	(9%)		2	(14%)		0.634
Historia familiar de PE ^b	2	(3%)		0	(0%)		1.000
Familiar 1º grado con DM ^b	35	(45%)		5	(36%)		0.573
Familiar 2º grado con DM ^b	45	(58%)		9	(64%)		0.772

Cuadro I. Las comparaciones entre los grupos de estudio se realizaron mediante la prueba chi cuadrado o exacta de Fisher para variables categóricas y la U de Mann-Whitney para variables continuas. PE: preeclampsia. DMG: diabetes gestacional. LES: lupus eritematoso sistémico. SAAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos. DM: diabetes mellitus. ^a: mediana (IQ). ^b: n (%). ^{*}: estadísticamente significativo.

La distribución de los marcadores en valores absolutos por semanas de gestación al ingreso del estudio, divididos por grupo según el evento de interés al parto, se presenta

en la **Figura 1**. Estos valores absolutos transformados en el logaritmo base 10 de los MoM y expresados en media (DE) fueron entre los casos contra los controles: -0.02 (0.15) vs -0.03 (0.12) para el IP de arterias uterinas ($p = 0.451$), -0.01 (0.03) vs 0.00 (0.04) para la PAM ($p = 0.253$), y -0.11 (0.27) vs -0.13 (0.29) para PAPP-A ($p = 0.439$).

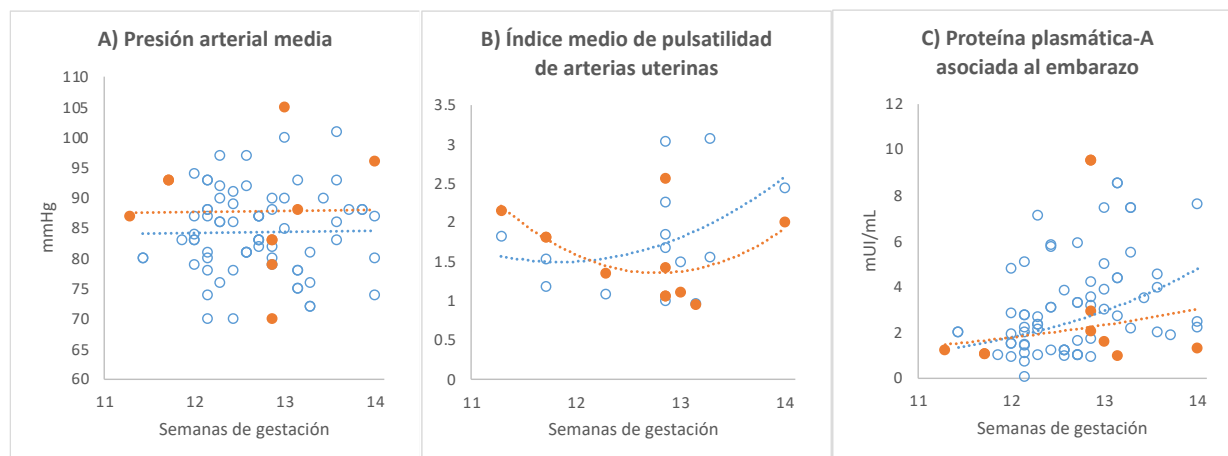


Figura 1. Distribución de marcadores predictores de preeclampsia

Gráfico de dispersión y líneas de regresión para los marcadores por semanas de gestación en el primer trimestre de la gestación, entre grupos por evento de interés al parto (**azul**, no preeclampsia; **naranja**, preeclampsia), en una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Paneles:

- A) Presión arterial media (mmHg).
- B) Índice medio de pulsatilidad de arterias uterinas (sin unidades).
- C) Proteína plasmática-A asociada al embarazo (mUI/mL).

El desempeño del algoritmo en estudio resultó en valores del AUC entre 0.41 y 0.60 para los marcadores y sus combinaciones (**Figura 2**), ninguno fue significativamente mayor a 0.50 (**Cuadro II**) y por ello no fue posible calcular otros índices de desempeño tales como sensibilidad, falsos positivos ni cocientes de probabilidad.

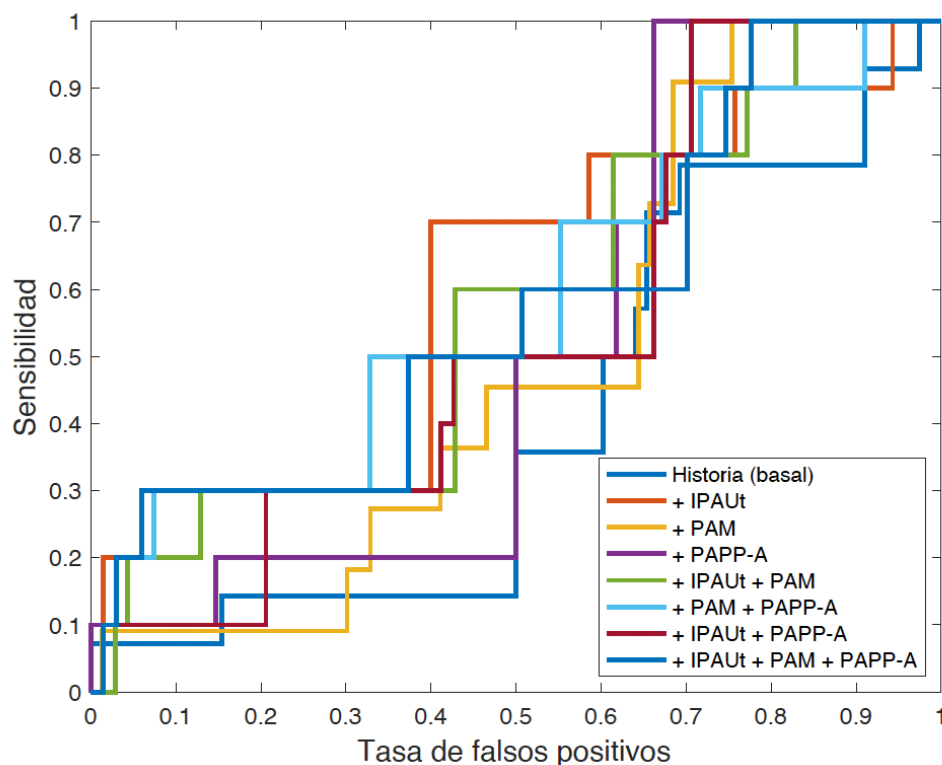


Figura 2. Desempeño del modelo de predicción de preeclampsia.

Curvas de la característica operativa del receptor para el algoritmo FMF 4.0¹⁹ como prueba de predicción de preeclampsia en el primer trimestre de la gestación para una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”: riesgo basal por historia médica (**azul**), historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas (**rojo**), historia médica más presión arterial media (**naranja**), historia médica más proteína plasmática-A asociada al embarazo (**violeta**), historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas y presión arterial media (**verde**), historia médica más presión arterial media y proteína plasmática-A asociada al embarazo (**cian**), historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas y proteína plasmática-A asociada al embarazo (**rojo manzana**), historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas presión arterial media y proteína plasmática-A asociada al embarazo (**azul francés**). Cfr. **Cuadro II**.

IPAUt: índice de pulsatilidad de arterias uterinas.

PAM: presión arterial media.

PAPP-A: proteína plasmática-A asociada al embarazo.

Cuadro II. Desempeño del algoritmo FMF 4.0¹⁹ según cada marcador y sus combinaciones como prueba de predicción de preeclampsia en el primer trimestre en una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Prueba	AUC (IC 95%)
Historia médica	0.41 (0.31 a 0.51)
Historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas	0.60 (0.48 a 0.72)
Historia médica más presión arterial media	0.49 (0.38 a 0.6)
Historia médica más proteína plasmática-A asociada al embarazo	0.51 (0.40 a 0.62)
Historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas y presión arterial media	0.57 (0.46 a 0.68)
Historia médica más presión arterial media y proteína plasmática-A asociada al embarazo	0.58 (0.47 a 0.69)
Historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas y proteína plasmática-A asociada al embarazo	0.53 (0.42 a 0.64)
Historia médica más índice de pulsatilidad de arterias uterinas presión arterial media y proteína plasmática-A asociada al embarazo	0.57 (0.46 a 0.68)

AUC: Área bajo la curva de la característica operativa del receptor. **Ninguna fue significativamente mayor a 0.50** (pruebas con desempeño nulo). Cfr. **Figura 2.**

Del piloto sobre los criterios ACOG²² y NICE³⁰ para la predicción de preeclampsia en esta muestra poblacional resultaron ambos con tasa de detección del 79% (IC95%, 57% a 100%) con respectivos falsos positivos del 68% (IC95%, 58% a 78%) y 53% (IC95%, 41% a 64%); este desempeño no tuvo significancia estadística discriminante.

Previo al piloto del Índice Biofísico, se exploró la relación entre PAM e IMC en el primer trimestre de la muestra poblacional, estratificada por evento de interés (**Figura 3**): en los controles sin preeclampsia, hubo una correlación significativa $r = 0.30$ (IC95%, 0.05 a 0.51; $p = 0.011$, *Spearman*); mientras que no fue significativa para los casos con preeclampsia $r = 0.14$ (IC95%, -0.70 a 0.84; $p = 0.697$, *Spearman*).

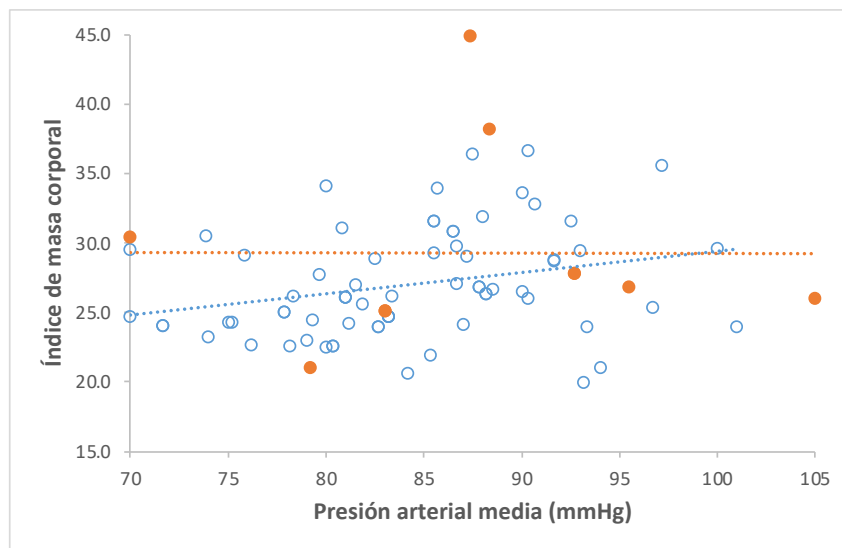


Figura 3. Correlaciones entre la presión arterial media e índice de masa corporal.

Gráfico de dispersión y líneas de regresión para la relación entre la presión arterial media y el índice de masa corporal en el primer trimestre de la gestación, entre grupos por evento de interés al parto (**azul**, no preeclampsia; **naranja**, preeclampsia), en una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” (exploratorio adicional).

El piloto para el Índice Biofísico resultó en un AUC = 0.67 (IC95%, 0.51 a 0.84). Un Índice Biofísico = 2.0 tuvo una tasa de detección del 60% (IC95%, 30 a 60) con falsos positivos del 24% (IC95%, 14 a 34); un Índice Biofísico = 4.0 tuvo una tasa de detección del 20% (IC95%, 1 a 45) con falsos positivos del 9% (IC95%, 2 a 15).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño del algoritmo FMF 4.0¹⁹ en población atendida en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, porque sólo ha sido validada en otra población mexicana, con características diferentes^{20, 21}. La utilidad de esta prueba se basa en la detección precoz de los embarazos más susceptibles para optimizar los recursos en salud dirigidos a la prevención primaria y secundaria^{14, 15}.

La principal limitante de este estudio fue el tamaño de muestra obtenido, inferior al calculado como ideal. Aunque el valor del presente estudio es por la prueba de tamiz de preeclampsia en el primer trimestre, futuras investigaciones deberían realizarse en otros trimestre, a la edad de gestación que ingresa la embarazada al servicio. La duda razonable derivada de tamaño de muestra obtenido para estudio oscila entre la posibilidad de un error tipo II, frente a una prueba no apta para este segmento de la población mexicana. Para tratar de responder lo anterior, se calculó una baja probabilidad de detectar eficacia para pruebas con desempeño igual o menor a un AUC de 0.65 para muestras poblacionales similares (error tipo II), resultando lo opuesto para pruebas con AUC iguales o mayores a 0.80 (prueba no apta)²⁹. Además, es conocido que las pruebas de tamiz precoz de preeclampsia desempeñan de manera sub-óptima cuando se aplican en poblaciones diferentes de las que originaron el modelo¹⁶, y este puede ser el caso para nuestro servicio (prueba no apta). A diferencia de un estudio similar en otra población mexicana²⁰, el presente se realizó en población seleccionada con alto riesgo. Una hipótesis es que las pruebas de tamiz de preeclampsia desarrolladas en población no seleccionada tienen menor desempeño cuando se aplican a poblaciones seleccionadas con alto riesgo, porque ya parten de un riesgo *a priori* mayor por factores clínicos. Como corolario, las pruebas de tamiz estarían indicadas para aplicarse en población no seleccionada y no deberían aplicarse en grupos de alto riesgo. En estos grupos ya clasificados con alto riesgo deben investigarse otras estrategias para discriminar a los embarazos más susceptibles y poder dirigir mejor los recursos para su vigilancia y manejo.

Del piloto sobre los criterios ACOG²² y NICE³⁰ para preeclampsia en esta muestra poblacional de alto riesgo, tampoco resultaron con poder discriminativo, hipotéticamente porque no puede esperarse utilidad de la aplicación reiterada de indicadores clínicos. Entonces, y en virtud de lo arriba discutido, se justifica investigar indicadores clínicos y/o paraclínicos específicos para embarazos con alto riesgo ya identificado de base.

El hallazgo exploratorio de una correlación significativa entre PAM e IMC de $r = 0.30$ en el primer trimestre para los controles que no desarrollaron preeclampsia, frente a la no correlación significativa entre los casos que sí desarrollaron preeclampsia, resultó

idéntico a lo observado en otra población mexicana, de la cual se desarrolló el Índice Biofísico³¹. Lo anterior no sólo refuerza la validez del Índice Biofísico en nuestra población, como fue demostrada (v. **Figura 4**), sino que sugiere que el comportamiento de la PAM en valores absolutos con respecto del IMC en el primer trimestre es similar en cualquier población, con o sin factores clínicos de riesgo. Siendo que el IMC en el primer trimestre no tuvo diferencias significativas para el desarrollo de preeclampsia (v. **Cuadro I**), pero sí contribuyó al poder discriminativo de la PAM en esta muestra poblacional similar a lo descrito en otra población mexicana³¹, se puede inferir que el concepto del peso materno como factor de riesgo para desarrollo de preeclampsia no es de tipo causal, pero tampoco de confusión, sino de tipo modificador³⁴, al menos en el primer trimestre del embarazo. Esto justifica investigaciones adicionales para esclarecer el papel del peso materno como factor asociado al desarrollo de la preeclampsia en el curso del embarazo.

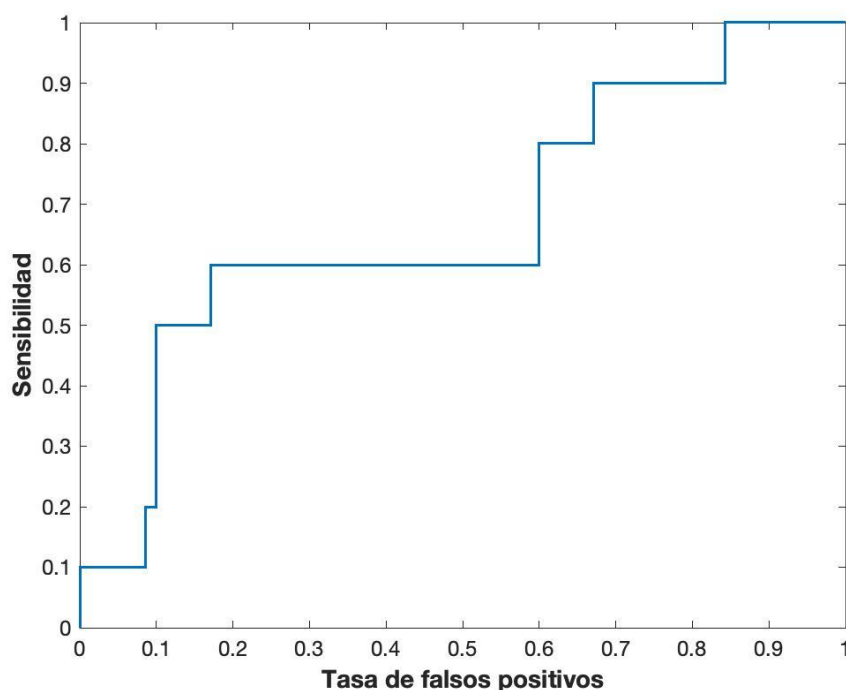


Figura 4. Desempeño del Índice Biofísico (piloto).

Curva de la característica operativa del receptor para el Índice Biofísico^{31, 33} basado en la presión arterial media con respecto del índice de masa corporal como prueba de predicción de preeclampsia en el primer trimestre de la gestación para una muestra poblacional del servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” (estudio piloto).

Una aportación del presente trabajo fue el resultado del piloto para el Índice Biofísico^{31, 33}, el cual demostró validez externa formal, por encima de los criterios clínicos^{22, 30} y del algoritmo FMF 4.0 motivo principal de estudio¹⁹ en esta muestra poblacional. Se puede concluir que en embarazos atendidos en el servicio de Medicina Materno-Fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” se desaconseja el uso rutinario de la calculadora FMF 4.0¹⁹ y que en sustitución a ésta, debe considerarse la implementación razonada del Índice Biofísico^{31, 33}: con un punto de corte de 2.0 ó más se puede identificar al grupo más susceptible de desarrollar preeclampsia, con la oportunidad de reducir la carga asistencial en $\frac{3}{4}$ partes; mientras que a los embarazos con un valor igual o mayor a 4.0 se les puede diseñar una estrategia más dirigida de vigilancia y manejo, con una sobrecarga asistencial no mayor al 10%.

En términos prácticos, para un embarazo que llegue a nuestro servicio entre las 11 y 14 semanas de gestación y que tenga un IMC alrededor de 26, una PAM igual o mayor a 90 mmHg detecta al 60% de las que desarrollarán preeclampsia y una PAM igual o mayor a 95 mmHg identifica al 20%, a falsos positivos del 24% y del 9%. Es de notarse que estos valores rondan cerca de una presión arterial igual a 120/80 mmHg (equivalente a una PAM de 93 mmHg). Si bien este valor no clasifica hipertensión en el embarazo y no es criterio para prescribir antihipertensivo²², coincide con la definición de la presión arterial normal a las 11-14 semanas de gestación según riesgo en otra población mexicana³⁵. Lo anterior es congruente con las recientes propuestas para bajar los umbrales de normalidad para la presión arterial en el embarazo³⁶⁻³⁸. Sin embargo y reiteradamente, esto no es para prescribir antihipertensivo, sino para clasificar mejor el riesgo en el embarazo para dirigir las estrategias preventivas, de vigilancia y manejo.

De acuerdo con otro estudio en embarazos normales de la Ciudad de México, el valor de la presión arterial está asociada con la condición cardiovascular materna al embarazarse y con el proceso de adaptación materna a la gestación³⁹. Entonces, es hipótesis que el Índice Biofísico basado principalmente en la PAM³¹ tuvo validez externa en esta muestra poblacional de nuestro servicio porque es un marcador del sistema cardiovascular materno³⁹, al cual se le ha atribuido un papel pivote en la patogénesis de la preeclampsia, junto con el fenómeno de la placentación⁴⁰.

Otra aportación de paso de este estudio fue la asociación observada entre el desarrollo de preeclampsia y el peso al nacer del hijo previo en las que tenían paridad; alrededor de 40 centiles inferiores con respecto de los controles. Esta observación puede explicarse hipotéticamente por la teoría del síndrome de disfunción placentaria, que engloba preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino, *abruptio* y algunos casos de parto prematuro espontáneo⁴¹. Este síndrome es de origen multifactorial, de manifestación diversa y tiene riesgo de recurrencia mayor que el basal de la población. En esta muestra poblacional no sólo hubo pesos menores en los hijos previos de las que desarrollaron preeclampsia, sino que también hubo mayor proporción de hijos hipotróficos para el embarazo en estudio. Esta observación también es congruente con esta teoría del síndrome de disfunción placentaria de etiología multifactorial y de manifestación diversa. Adicionalmente, todas estas observaciones y teorizaciones pueden explicarse desde la propuesta del modelo de riesgos en competencia para preeclampsia²⁷, pero ampliado a estados múltiples²⁸. En el modelo de riesgos en competencia para preeclampsia propuesto por Wright D *et al*²⁷ se asume que todos los embarazos van a desarrollar preeclampsia si continuaran indefinidamente; entonces, el embarazo transcurre en una competencia constante entre el desarrollo de la preeclampsia y otros factores que desencadenen el parto o la conclusión del embarazo. Ampliando esta propuesta a estados múltiples²⁸ sobre el síndrome de disfunción placentaria⁴¹, se puede hipotetizar que los embarazos se debaten entre la competencia de riesgos para preeclampsia, parto espontáneo, restricción del crecimiento y otros eventos perinatales adversos; es cuestión de tiempo, y el evento ganador de esta competencia será el resultado perinatal del embarazo individual. De esta misma manera se puede explicar hipotéticamente tanto a la preeclampsia recurrente como a las mujeres con historia obstétrica adversa de diversa índole. Desde esta perspectiva teórica e hipotética no es la mujer en sí, sino la placenta la causa de estas complicaciones perinatales y se ha propuesto que su origen teleológico es evolutivo: la teoría de la evolución cerebro-placenta⁴²; sin embargo, esta teoría no excluye el papel del sistema cardiovascular de la mujer frente al proceso de placentación en la patogénesis de la preeclampsia⁴⁰. Con base en estas teorías, las pruebas de detección oportuna de preeclampsia deben dirigirse a los fenómenos de placentación y adaptación materna al embarazo para cada población diana.

CONCLUSIONES

El algoritmo FMF 4.0 no probó utilidad en esta muestra poblacional. Mientras no se tenga más información, se desaconseja aplicar pruebas para tamiz precoz de preeclampsia desarrolladas externamente sobre poblaciones mexicanas de alto riesgo. Se justifican investigaciones futuras en estos grupos susceptibles de la población con la finalidad de desarrollar pruebas y estrategias específicas para su detección, vigilancia y manejo a lo largo de la gestación, no sólo en el primer trimestre. Como ejemplo piloto, un Índice Biofísico basado en PAM corregido por IMC resultó válido para esta muestra poblacional. El beneficio último sería la prevención primaria y secundaria de la preeclampsia y sus complicaciones.

REFERENCIAS

1. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009;33:130-7. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.02.010>
2. Evaluación Estratégica sobre Mortalidad Materna en México 2010: características sociodemográficas que obstaculizan a las mujeres embarazadas su acceso efectivo a instituciones de salud. México, D.F.: CONEVAL; 2012. http://www.coneval.org.mx/Informes/Evaluacion/Mortalidad%20materna%202010/IFORME_MORTALIDAD_MATERNA.pdf
3. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, *et al.* Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116:402-14. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e9322a>
4. Al-Rubaie ZTA, Askie LM, Hudson HM, Ray JG, Jenkins G and Lord SJ. Assessment of NICE and USPSTF guidelines for identifying women at high risk of pre-eclampsia for tailoring aspirin prophylaxis in pregnancy: An individual participant data

meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;229:159-166.<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.587>

5. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K and Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-10.<https://doi.org/10.1002/pd.588>

6. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S and Nicolaides KH. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:583-586.<https://doi.org/10.1046/j.0960-7692.2001.00594.x>

7. Spencer K, Cowans NJ and Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. *Prenat Diagn* 2008;28:7-10.<https://doi.org/10.1002/pd.1890>

8. Shokry M, Bedaiwy MA, Fathalla MM, Alsemariy A, Elwakil S and Murphy A. Maternal serum placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 as early predictors of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:143-6.<https://doi.org/10.3109/00016340903289892>

9. Poon LCY, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A and Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:42-48.<https://doi.org/10.1159/000335366>

10. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R and Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009;53:812-8.<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.108.127977>

11. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D and Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:8-15.<https://doi.org/10.1159/000341264>

12. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, *et al.* Added value of angiogenic factors for the prediction of early and late preeclampsia in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2014;35:258-66.<https://doi.org/10.1159/000358302>
13. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, *et al.* Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49:756-760.<https://doi.org/10.1002/uog.17455>
14. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, *et al.* Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377:613-622.<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1704559>
15. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, *et al.* The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145:1-33.<https://doi.org/10.1002/ijgo.12802>
16. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG and Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:279-85.<https://doi.org/10.1002/uog.13435>
17. Chaemsaitong P, Pooh RK, Zheng M, Ma R, Chaiyasit N, *et al.* Prospective evaluation of screening performance of first-trimester prediction models for preterm preeclampsia in an Asian population. *Am J Obst Gynecol* 2019;221:650.e1-650.e16.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.09.041>
18. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, *et al.* Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obst Gynecol* 2016;214:103.e1-103.e12.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>

19. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, *et al.* Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52:186-195.<https://doi.org/10.1002/uog.19112>
20. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER and Cortes-Martínez MA. Validación de un tamiz precoz de preeclampsia en una población mexicana. *Gac Med Mex* 2021;157:537-546.<https://doi.org/10.24875/GMM.M21000610>
21. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Valenzuela-Muhech YL, Cervantes-Ricaud AJ and Cortes-Martínez MA. Validación de la calculadora de la Fundación de Medicina Fetal para tamiz de preeclampsia adaptada a población mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2021;89:779-789.<https://doi.org/10.24245/gom.v89i10.5807>
22. American College of O and Gynecologists' Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019;133:1.<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003018>
23. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC and Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:62 e1-62 e10.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.018>
24. Ioannou C, Sarris I, Hoch L, Salomon LJ, Papageorghiou AT, *et al.* Standardisation of crown–rump length measurement. *Br J Obstet Gynaecol* 2013;120:38-41.<https://doi.org/10.1111/1471-0528.12056>
25. Robinson HP and Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:702-10.<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1975.tb00710.x>
26. Loughna P, Chitty L, Evans T and Chudleigh T. Fetal Size and Dating: Charts Recommended for Clinical Obstetric Practice. *Ultrasound* 2009;17:160-166.<https://doi.org/10.1179/174313409x448543>

27. Wright D, Wright A and Nicolaides KH. The competing risk approach for prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020;223:12-23.e7.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1247>
28. Kalbfleisch JD and Prentice RL. Competing Risks and Multistate Models. En: Kalbfleisch JD and Prentice RL, editors. *The Statistical Analysis of Failure Time Data*. John Wiley & Sons, Inc. 2a. Edición, Hoboken, New Jersey, EUA, 2002, pp. 247-277. <https://doi.org/10.1002/9781118032985.ch8>
29. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, Gerds T, Gonen M, *et al*. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 2010;21:128-38.<https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2>
30. National Guideline A. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. En: editors. *Hypertension in pregnancy: diagnosis and management*. National Institute for Health and Care Excellence (UK)
Copyright © NICE 2019. London, 2019, pp. 55.
31. Vivanco-Garin I, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA, Valenzuela-Muhech YL, Cervantes-Ricaud AJ and Oviedo-Cruz H. P-170 A biophysical risk index performs better than maternal age for pre-eclampsia risk classification in a Mexican population. *Prenatal Diagnosis* 2023;43:100-101.<https://doi.org/10.1002/pd.6282>
32. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform* 2014;48:193-204.<https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.02.013>
33. Oviedo-Cruz H, Calculator: A biophysical index for pre-eclampsia prediction at 11 to 14 weeks' gestation, figshare, 2022. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.14937225.v1>
34. Westreich D and Greenland S. The table 2 fallacy: presenting and interpreting confounder and modifier coefficients. *Am J Epidemiol* 2013;177:292-8.<https://doi.org/10.1093/aje/kws412>

35. Valenzuela-Muhech YL, Cervantes-Ricaud AJ, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA and Oviedo-Cruz H. Definición de la presión arterial normal a las 11-14 semanas de gestación según riesgo. *Arch Cardiol Mex* 2023;93:62-68.<https://doi.org/10.24875/acm.21000247>
36. Sutton EF, Hauspurg A, Caritis SN, Powers RW and Catov JM. Maternal Outcomes Associated With Lower Range Stage 1 Hypertension. *Obstet Gynecol* 2018;132:843-849.<https://doi.org/10.1097/aog.0000000000002870>
37. Greenberg VR, Silasi M, Lundsberg LS, Culhane JF, Reddy UM, *et al.* Perinatal outcomes in women with elevated blood pressure and stage 1 hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:521 e1-521 e11.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.049>
38. Reddy M, Rolnik DL, Harris K, Li W, Mol BW, *et al.* Challenging the definition of hypertension in pregnancy: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2020;222:606.e1-606.e21.<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.272>
39. Oviedo-Cruz H and Cortes-Martínez MA. Presión arterial en embarazos normales de la Ciudad de México. *Arch Cardiol Mex* 2021;91:289-298.<https://doi.org/10.24875/ACM.20000206>
40. Thilaganathan B and Kalafat E. Cardiovascular System in Preeclampsia and Beyond. *Hypertension* 2019;73:522-531.<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11191>
41. Ghidini A and Gratacos E. Can prenatal screening reduce the adverse obstetric outcomes related to abnormal placentation? *Prenat Diagn* 2014;34:613-7.<https://doi.org/10.1002/pd.4423>
42. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA, Vivanco-Garin I, Valenzuela-Muhech YL and Cervantes-Ricaud AJ. P-171 Survival analysis of pregnancies supports the brain-placenta evolution theory. *Prenatal Diagnosis* 2023;43:101-102.<https://doi.org/10.1002/pd.6282>



GOBIERNO DE
MÉXICO



NUEVO
ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y RECURSOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
DIRECCIÓN
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA
DIVISIÓN DE POSGRADO
SERVICIOS ESCOLARES

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO

TESIS PARA TITULACION

La vulneración de los derechos de autor es un delito contra la propiedad de intelectual catalogado como plagio, el cual puede tener graves consecuencias, como la anulación de la matrícula y la anulación del título. y, por consiguiente, puede ser sancionada.

La adopción de ideas ajenas vertidas en un texto y presentarlas en uno propio se califica como plagio o robo de propiedad intelectual, el cual puede ser por copiar directamente, por hacer una traducción y no indicarla como tal o tomar una idea ajena sin indicar su bibliografía, lo cual va en contra del código de honor de la ciencia

Bajo protesta de decir verdad los firmantes al calce de este documento deberán lo siguiente:

1. Se realizó revisión de la bibliografía publicada en la literatura nacional e internacional, seleccionando la considerada apropiada para respaldar el conocimiento científico en el que se basa la tesis titulada Validación de un modelo de predicción de preeclampsia en pacientes mexicanas y esta bibliografía fue citada apropiadamente en el texto.
2. Los hallazgos de la investigación fueron contrastados con la información científica publicada, la cual fue debidamente citada en el texto.
3. Para la divulgación de la información científica, nos conduciremos en todo momento protegiendo los derechos de autor, en términos de los artículos 1, 18 y 19 y demás disposiciones aplicables a la ley federal de derechos de autor, así como de su reglamento.

Nombre y firma autógrafa del tutor Aurora Esmeralda Lopez Reyes

Nombre y firma autógrafa del Médico Residente tesista Arturo Cruz Osegura

Nombre y firma autógrafa del Jefe de Servicio FEDERICO ESCOBEDO ARIAS

Fecha de entrega de tesis 11 de Diciembre de 2023

El llenado de este documento deberá ser realizado a mano por las personas que lo firman



Av. Félix Cuevas No. 540, Col. Del Valle. C.P. 03229,

Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX

Teléfono 52005001

www.issste.gob.mx



2023
AÑO DE
Francisco
VILLA