

Predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo

 Carolina Sandó Mistage,¹  Angela Terrizzi Maiullari,¹  Ana Milano Camacho,²
 Carlos Villegas Márquez,²  Bahilda Martínez,²  Mireya González Blanco.³

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la tasa de detección de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo a través del modelo de la Fundación de Medicina Fetal en gestantes que acuden a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo enero–abril 2024.

Métodos: Estudio prospectivo, de cohortes; incluyó 120 gestantes. Se estableció el riesgo de preeclampsia en el primer trimestre. Se calcularon parámetros de rendimiento para predecir de preeclampsia pretérmino.

Resultados: El riesgo de desarrollar preeclampsia antes de 37 semanas fue alto en 26 casos (21,7 %) y bajo en 94 (78,3 %). Los factores de riesgo asociados a los casos de alto riesgo fueron: antecedente de hipertensión ($p = 0,032$) y ser primigesta ($p = 0,018$). El índice de pulsatilidad de las arterias uterinas fue mayor al percentil 95 en 6 casos de alto riesgo (23,1 %) y en 1 de bajo riesgo (1,1 %) ($p < 0,001$). La presión arterial media estuvo alta en 12 casos de alto riesgo (46,2 %) y en 16 de bajo riesgo (17,0 %) ($p = 0,002$). La incidencia de preeclampsia fue de 23,3 %; 10 casos fueron de alto riesgo (38,5 %) y 18 de bajo riesgo (19,1 %) ($p = 0,039$). La sensibilidad del modelo fue de 35,7 % y la especificidad de 80,9 %. Con un punto de corte de 1/556, se obtuvo sensibilidad de 80,14 % y especificidad de 45,65.

Conclusión: La tasa de detección del modelo de la Fundación de Medicina Fetal fue 35,7 %.

Palabras clave: Preeclampsia, Primer trimestre, Predicción de preeclampsia; Índice de pulsatilidad de arterias uterinas; Fundación de Medicina Fetal.

Prediction of preeclampsia in the first trimester of pregnancy

SUMMARY

Objective: To evaluate the detection rate of preeclampsia in the first trimester of pregnancy through the model of the Fetal Medicine Foundation in pregnant women who attend the “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” Perinatology Unit of the University Hospital of Caracas during the period January–April 2024.

Methods: Prospective cohort study; included 120 pregnant women. The risk of preeclampsia was established in the first trimester. Performance parameters were calculated to predict preterm preeclampsia.

Results: The risk of developing preeclampsia before 37 weeks was high in 26 cases (21.7%) and low in 94 (78.3%). The risk factors associated with high-risk cases were a history of hypertension ($p = 0.032$) and being primigesta ($p = 0.018$). The pulsatility index of the uterine arteries was higher than the 95th percentile in 6 high-risk cases (23.1%) and in 1 low-risk case (1.1%) ($p < 0.001$). Mean arterial pressure was high in 12 high-risk cases (46.2%) and in 16 low-risk cases (17.0%) ($p = 0.002$). The incidence of preeclampsia was 23.3%; 10 cases were high-risk (38.5%) and 18 low-risk (19.1%) ($p = 0.039$). The sensitivity of the model was 35.7% and the specificity was 80.9%. With a cut-off point of 1/556, sensitivity of 80.14 % and specificity of 45.65 were obtained.

Conclusion: The detection rate of the Fetal Medicine Foundation model was 35.7 %.

Keywords: Preeclampsia, First trimester, Preeclampsia prediction; Uterine artery pulsatility index; Fetal Medicine Foundation.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son una de las complicaciones con mayor repercusión en la salud materna y continúan siendo una de las tres primeras causas de mortalidad de la mujer embarazada, tanto en países desarrollados como en vías de

¹Especialista en Obstetricia y Ginecología - Perinatología. ²Especialista en Obstetricia y Ginecología - Perinatología. Adjunto docente del Programa de Especialización en Perinatología HUC. ³Especialista en Obstetricia y Ginecología. Correo para correspondencia: sandocarolina054@gmail.com

Forma de citar este artículo: Sandó C, Terrizzi A, Milano A, Villegas C, Martínez B, González-Blanco M. Predicción de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez. 85(2):137-151. DOI: 10.51288/00850205

desarrollo. Dentro de estos trastornos hipertensivos, la preeclampsia (PE) es considerada el más común; es una complicación multisistémica propia de la gestación que suele ocurrir a partir de la semana 20 y afecta entre 3 % y 10 % de todos los embarazos. Es un síndrome multisistémico de gravedad variable que continúa sin tener una etiología clara, sin embargo, se han identificado diversos factores de riesgo, así como condiciones. Principalmente, se caracteriza por hipertensión y signos de daño en otro sistema de órganos, a menudo el hígado y los riñones (1, 2). Es una causa importante de morbilidad materno-perinatal, especialmente cuando se presenta en gestaciones pretérmino (3, 4). La PE con criterios de gravedad es la forma de presentación más grave, se considera que no se trata de una patología aislada sino más bien de una enfermedad multisistémica progresiva, la cual tiene una evolución impredecible, afectando la función renal, hepática, neurológica y hematológica; es una emergencia obstétrica que requiere un diagnóstico temprano y manejo oportuno con una estabilización materna para disminuir las complicaciones y de esta manera tener unos mejores resultados perinatales (3 - 6).

La detección temprana de la PE es crucial para el manejo efectivo de la enfermedad y para minimizar los riesgos para la madre y el feto. A pesar de los avances en la atención prenatal, la PE sigue siendo una condición difícil de predecir y manejar, lo que subraya la importancia de la investigación continua en este campo (7 - 10).

En esta patología influyen numerosos factores como son la localización geográfica, el clima, la raza, factores nutricionales o factores inmunológicos. Los THE constituyen la tercera causa mundial de mortalidad materna, posterior a las complicaciones hemorrágicas e infecciosas (6-11). La PE es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la tercera causa de muerte en el

mundo con un 14 %. En Venezuela, la incidencia oscila entre 1,56 % y 6,30 %, y la eclampsia, entre 0,05 % a 0,45 %. Estos números pueden variar dependiendo de la zona estudiada. (12) En la Maternidad “Concepción Palacios” reportaron una incidencia del 0,35 % de eclampsia (13). De acuerdo al trabajo de investigación realizado por Villegas y cols. (14), en 2018, los trastornos hipertensivos del embarazo y de ellos la PE con criterios de gravedad encabezó la lista de las principales patologías médicas en las embarazadas con incidencia de 25,6 %.

Ahora bien, existe una clasificación según el momento de aparición de la PE, distinguiéndose una PE de inicio precoz (aparición antes de la semana 32 o 34) y una PE de aparición tardía (después de las 34 semanas). La enfermedad de inicio temprano implica generalmente la ocurrencia de un parto prematuro, asociándose con un mayor riesgo de complicaciones tanto en las madres como en los neonatos. La PE es el más complicado los trastornos hipertensivos del embarazo, y resulta enigmática debido a la afectación multisistémica y a la fisiopatología multifactorial que la caracteriza. Su etiología aún resulta una incógnita, aunque se le ha relacionado con disfunción endotelial materna, alteración del flujo sanguíneo uteroplacentario y un aumento de la respuesta inmunitaria, inflamación y estrés oxidativo (15-17).

Por lo tanto, es sumamente importante y meritorio identificar durante el primer trimestre del embarazo a las embarazadas con riesgo de desarrollar PE, permitiendo así una intervención terapéutica oportuna. La evidencia sugiere que la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas, iniciada antes de las 16 semanas de gestación, reduce significativamente la tasa de PE prematura (10, 11). La efectividad de la prescripción de ácido acetilsalicílico profiláctico con base en un tamiz temprano de la patología se reconoció recientemente y fue adoptada por la Federación Internacional de Ginecoobstetricia (FIGO) (18).

Es importante señalar que, durante las últimas tres décadas, se han propuesto numerosas pruebas clínicas, biofísicas y bioquímicas para la detección precoz de la preeclampsia. Algunas pruebas se han estudiado extensamente, mientras que otras aún se encuentran en nivel de investigación de laboratorio o en ensayos preclínicos. La literatura muestra grandes discrepancias en la sensibilidad y el valor predictivo de algunas pruebas, este es un factor que contribuye a la falta de integración de estas pruebas en la práctica clínica a nivel mundial, por lo cual se necesita más evidencia para avalar el uso de marcadores séricos, idealmente con análisis costo beneficio, considerando que los sistemas de salud cuentan con recursos limitados y Venezuela no escapa de esta situación (17-19). Así es que diversas organizaciones profesionales, como el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (*American College of Obstetricians and Gynecologists*, ACOG) y el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en el Cuidado (NICE) han propuesto la detección de la preeclampsia en función de los factores de riesgo maternos (10, 11).

Uno de los algoritmos, ampliamente distribuido es el de la Fundación de Medicina Fetal (FMF) de Londres, Reino Unido. Su versión más reciente: FMF 4.0 (2018) (20) se liberó en marzo 2019, sin embargo; no se incluyó población venezolana en su creación ni se ha publicado la validación adecuada. La calculadora predictora de PE, creada por la FMF, en el Reino Unido, plantea la predicción y prevención de la preeclampsia, a través de calculadoras. Está disponible en la página web con acceso desde cualquier dispositivo electrónico con Internet (10, 11, 20).

Ahora bien, en el modelo de predicción del primer trimestre de la FMF, la prueba triple, que consiste en una combinación de factores maternos y mediciones de la presión arterial media, el índice de pulsatilidad de la arteria uterina y el factor de crecimiento placentario sérico, ha sido validado con éxito a nivel interno y externo. La prueba triple FMF tiene tasas de detección

del 90 % y 75 % para la predicción de preeclampsia precoz y pretérmino, respectivamente, con una tasa de falsos positivos del 10 %. Se ha demostrado que el uso del modelo de predicción de FMF, seguido de la administración de ácido acetilsalicílico en dosis bajas, reduce la tasa de preeclampsia prematura en un 62 %. La clave para mantener un rendimiento óptimo de los exámenes de detección es establecer protocolos estandarizados para las mediciones de biomarcadores y la evaluación periódica de la calidad de los biomarcadores, ya que una medición inexacta puede afectar el rendimiento de los exámenes de detección (10, 11, 20).

En este estudio se aplicó el algoritmo de la FMF sin el uso de los biomarcadores, ya que actualmente no se dispone de estos en el país y por limitaciones económicas.

Los marcadores bioquímicos y ecográficos son pruebas no invasivas y reproducibles, que ayudan a evidenciar cambios en las fases precoces de la preeclampsia. Esto hace que los marcadores sean candidatos excelentes para la predicción y diagnóstico de la enfermedad. El uso de estos marcadores ayuda a realizar una mejor estratificación del riesgo durante la gestación, ya que permite planificar el seguimiento adecuado y manejo clínico. Los biomarcadores angiogénicos y antiangiogénicos son los más utilizados, ya que su alteración indica disfunción placentaria. Entre los más utilizados están: el factor de crecimiento vascular endotelial 1 (VEGF) y el factor de crecimiento placentario (PLGF), mostrando una sensibilidad y especificidad del 56 % y 91 % respectivamente; mientras que el marcador antiangiogénico más utilizado es el receptor soluble de tirosina cinasa tipo 1 del factor de crecimiento vascular (sFlt-1). Entre los marcadores ecográficos, el *doppler* de las arterias uterinas permite estudiar la circulación uteroplacentaria y evaluar la velocidad del flujo sanguíneo de la arteria uterina en el segundo trimestre, lo que proporciona una evidencia indirecta de este proceso, ya que el índice

de pulsatilidad de las arterias uterinas se eleva durante todo el embarazo en mujeres con riesgo de presentar preeclampsia. Este marcador presenta una sensibilidad del 82 % en el primer trimestre del embarazo (21 - 23).

El propósito de esta investigación fue determinar la sensibilidad de la calculadora predictora de preeclampsia propuesta por Fundación de Medicina Fetal, sin el empleo de marcadores bioquímicos (de acceso limitado para las gestantes en Venezuela); tomando en cuenta solo la historia materna, obstétrica y marcadores biofísicos; para así establecer la tasa de detección de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo en la población venezolana e instaurar medidas profilácticas adecuadas y oportunas; disminuyendo las complicaciones materno – fetales y neonatales que implica tal patología. Dadas las complicaciones que pueden desarrollarse con esta patología es entonces importante y primordial predecir la gestante que puede llegar a padecer esta entidad de forma precoz y oportuna; permitiendo así seleccionar una población para una vigilancia materno - fetal estrecha, sobre todo en los países donde los recursos son escasos; mitigando de alguna manera el impacto emocional y socioeconómico esta patología representa.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, prospectivo, de cohortes (24). La población estuvo conformada por las embarazadas que se encontraban en el primer trimestre de la gestación, que acudieron a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” en el Hospital Universitario de Caracas, durante el período de enero hasta abril 2024. La selección de la muestra se realizó de forma no probabilística y estuvo conformada por 120 embarazadas en el primer trimestre de gestación, que cumplieron los siguientes criterios de selección: longitud cráneo rabadilla (LCR)

entre 45 y 84 mm. Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples, o con malformaciones fetales y marcadores ecográficos positivos para aneuploidías.

Previa información a la paciente y consentimiento informado, bajo la autorización de la Coordinación del Programa de Perinatología en el Hospital Universitario de Caracas, jefatura de la unidad y aprobación del Comité de Bioética, se informó a los especialistas del servicio acerca del estudio para llevar a cabo la monitorización del mismo. A cada paciente se le tomaron datos pertinentes para el estudio tales como la edad, presión arterial media, índice promedio de pulsatilidad de arteria uterina, índice de riesgo del primer trimestre medido por medio de la calculadora de la FMF disponible en la web (9). Con la información obtenida aplicando el modelo de la FMF, se establecieron las dos cohortes de estudio: riesgo bajo de preeclampsia y riesgo alto de preeclampsia antes de las 37 semanas. A las pacientes consideradas de alto riesgo por el modelo de la FMF, se les indicó profilaxis con ácido acetilsalicílico, 162 mg diarios (a las 9 pm), hasta la semana 36. A todas las pacientes se les hizo un seguimiento, y cuando la gestación estaba a término se estableció si desarrolló o no preeclampsia y se hicieron los análisis respectivos a fin de lograr los objetivos propuestos. Para la medición de la presión arterial materna se utilizaron dispositivos validados y calibrados en intervalos regulares (tensiómetros de mercurio y aneroides), siendo la medición manual la técnica preferida ya que los dispositivos automáticos suelen registrar valores de presión arterial más bajos y no son fiables en la preeclampsia con signos de gravedad. La presión arterial se registró utilizando ambos brazos en la primera visita prenatal, y si había poca diferencia (< 10 mm Hg), el brazo derecho se utilizó en los siguientes controles. Las pacientes debían permanecer sentadas y sin cruzar las piernas, para evitar el aumento de la presión arterial media (PAM). Tras cinco minutos de reposo, los brazos de la gestante se colocaron a la altura del corazón.

Se realizó ecografía del primer trimestre. Se llevó a cabo la evaluación de las mismas, a través de ecografía transvaginal y abdominal con un equipo de ultrasonido marca Mindray® DC6T con transductor multifrecuencial transvaginal 7,5 MHz. Para la medición del índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas (IP-UtA), por vía transvaginal, el transductor se colocó en el fondo de saco anterior, se movilizó lateralmente para visualizar el plexo vascular paracervical. Mediante la utilización de *doppler* color, se identificó a la arteria uterina en su trayecto ascendente hacia el cuerpo uterino, se tomaron las mediciones en este punto, antes de que la arteria uterina se divida en las arterias arcuatas. Tras identificar las arterias uterinas, se utilizó *doppler* pulsado con un tamaño de muestra de 2 mm para incluir todo el vaso. Era preciso asegurarse de que el ángulo de insonación fuera $< 30^\circ$ y el pico sistólico máximo > 60 cm/s para asegurar que era la arteria uterina y no la arcuata. Cuando se obtuvieron tres ondas consecutivas, se midió el IP y se calculó la media de los IP derecho e izquierdo (9, 15, 25).

La información recolectada se plasmó en una hoja de Excel y, posteriormente, se trasladó al programa estadístico R Studio versión 2024.04.2+764. La identificación de factores de riesgo se realizó aplicando la prueba Z de proporciones. Se realizaron cálculos de sensibilidad y especificidad de la predicción de preeclampsia tomando como punto de corte el FMF 1/100, considerando que un valor menor representa un riesgo bajo y un valor mayor un riesgo alto de preeclampsia. La evaluación del desarrollo de preeclampsia y el riesgo de preeclampsia se evaluó con la prueba McNemar, a partir de esta tabla se calcularon valores diagnósticos. Además, se realizó un análisis de la curva ROC para evaluar la capacidad discriminativa del modelo de predicción de la Fundación de Medicina Fetal, calculando el área bajo la curva (AUC) como indicador del desempeño global del modelo. El índice de Youden se utilizó para determinar el punto de corte óptimo, maximizando la sensibilidad y especificidad

del modelo. Se aplicaron las pruebas de chi-cuadrado de Pearson para evaluar la asociación entre las variables cualitativas, y se consideró estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 120 pacientes a quienes se les estableció el riesgo de desarrollar preeclampsia según los criterios de la FMF. En 94 casos (78,3 %) el riesgo obtenido fue bajo; hubo 26 casos (21,7 %) con riesgo alto de desarrollar preeclampsia pretérmino, es decir, antes de las 37 semanas (Gráfica 1). Con esta información se conformaron las dos cohortes de estudio.

La evaluación de los factores de riesgo maternos para el desarrollo de preeclampsia se presenta en la tabla 1. Se evaluaron los factores preconceptionales y se obtuvo que 3 pacientes con alto riesgo (11,5 %) y 6 de bajo riesgo (6,4 %) tenían historia personal de preeclampsia ($p = 0,644$), con relación a las enfermedades crónicas, 6 (23,1 %) con riesgo alto y 6 (6,4 %) con riesgo bajo tenían antecedente de hipertensión arterial ($p = 0,032$);

Gráfica 1. Distribución de pacientes según el riesgo calculado por el modelo de la Fundación de Medicina Fetal

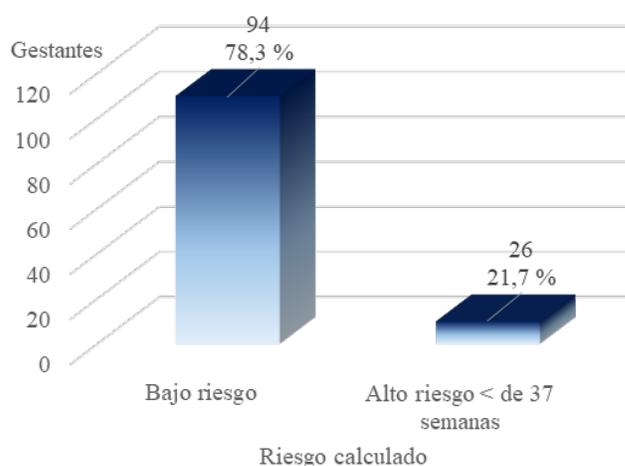


Tabla 1. Distribución de pacientes según los factores de riesgo maternos para el desarrollo de preeclampsia

Factor de riesgo	Cohorte 1 Alto riesgo de preeclampsia (n = 26)		Cohorte 2 Bajo riesgo de preeclampsia (n = 94)		p
	n	%	n	%	
Preconcepcionales					
Edad menor de 20 años	0	0,0	11	11,7	0,148
Edad mayor a 35 años	4	15,4	15	16,0	0,816
Historia personal de preeclampsia	3	11,5	6	6,4	0,644
Enfermedades crónicas					
Hipertensión arterial	6	23,1	6	6,4	0,032
Obesidad	6	23,1	20	21,3	0,943
Diabetes mellitus	1	3,8	0	0,0	0,490
Relacionados a la gestación en curso					
Paridad					0,018
Una	18	69,2	38	40,2	
Dos	0	0,0	32	34,0	
Tres y más	8	30,8	24	25,5	

6 pacientes del primer grupo (23,1 %) y 20 del segundo (21,3 %) eran obesas ($p = 0,943$). Entre los factores relacionados al embarazo actual se evaluó la paridad, hubo 18 (69,2 %) primigestas y 8 múltiparas (30,8 %) entre las gestantes de alto riesgo y 38 (40,2 %) primigestas, 32 (34,0 %) con dos gestas y 24 (25,5 %) con tres o más gestaciones previas entre las gestantes de bajo riesgo ($p = 0,018$). Solo hubo asociación entre el riesgo calculado y la presencia antecedente de hipertensión arterial y de ser primigesta.

En la tabla 2, se registró el índice de pulsatilidad, el cual fue menor al P95 en 20 casos (76,9 %) de las

pacientes con alto riesgo de preeclampsia antes de las 37 semanas, y en 93 (98,9 %) de las pacientes con bajo riesgo. El IP estuvo alterado, es decir, mayor al P95 en 6 casos con riesgo alto de preeclampsia antes de las 37 semanas (23,1 %) y en 1 (1,1 %) de bajo riesgo ($p < 0,001$).

La presión arterial media se presenta en la tabla 3. Fue menor a 92 mm de Hg en 14 casos (53,8 %) de las pacientes con alto riesgo de preeclampsia antes de las 37 semanas y en 78 (83,0 %) de las pacientes con bajo riesgo. Estuvo entre 93 y 103 mm de Hg en 7 casos (26,9 %) de las pacientes con alto riesgo de

Tabla 2. Distribución de pacientes según el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas a través de la ecografía *doppler*

Índice de pulsatilidad	Cohorte 1 Alto riesgo de preeclampsia < 37 semanas		Cohorte 2 Bajo riesgo de preeclampsia		p
	n	%	n	%	
Percentil < 95	20	76,9	93	98,9	< 0,001
Percentil \geq 95	6	23,1	1	1,1	

Tabla 3. Distribución de pacientes según la presión arterial media

Presión arterial media (mm de Hg)	Cohorte 1 Alto riesgo de preeclampsia < 37 semanas		Cohorte 2 Bajo riesgo de preeclampsia		<i>p</i>
	n	%	n	%	
	≤ 92	14	53,8	78	
93 – 103	7	26,9	13	13,8	
104 – 110	5	19,2	3	3,2	

preeclampsia antes de las 37 semanas, y en 13 (13,8 %) de las pacientes con bajo riesgo. El valor estuvo entre 104 y 110 mm de Hg en 5 (19,2 %) del primer grupo y en 3 (3,2 %) del segundo grupo ($p = 0,002$).

En la tabla 4 se observa que se presentaron 28 casos de preeclampsia antes de las 37 semanas (23,3 %): 10 correspondieron a la cohorte de alto riesgo < 37 semanas calculado (38,5 %) y 18 (19,1 %) a la cohorte de bajo riesgo. La asociación fue significativa ($p = 0,039$).

Tabla 4. Distribución de pacientes según el desarrollo de preeclampsia

Desarrollo de preeclampsia	Cohorte 1 Alto riesgo de preeclampsia < 37 semanas		Cohorte 2 Bajo riesgo de preeclampsia		<i>p</i>
	n	%	n	%	
	Antes de 37 semanas	10	38,5	18	
Sin desarrollo	16	61,5	76	80,9	

Con esta información se calcularon los índices de rendimiento diagnóstico, para ambos riesgos tomando en cuenta factores maternos y marcadores biofísicos; con base en esto, la sensibilidad fue de 35,7 % y la especificidad fue de 80,9 %. Los otros índices se presentan en la tabla 5.

Tabla 5. Valores de rendimiento diagnóstico de la prueba modelo para calcular riesgo de preeclampsia antes de las 37 semanas

Rendimiento	%
Sensibilidad	35,7
Especificidad	80,9
VPP	38,5
VPN	80,2
Prevalencia	23,3
Validez	71,7

Dado que los índices de rendimiento obtenidos fueron muy bajos, se aplicó el índice de Youden's para buscar el punto de corte que proporcionara el mejor rendimiento predictivo. En el gráfico 2 y en la tabla 6 se observan que los resultados presentados que corresponden a la evaluación del modelo para la predicción del riesgo de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo, utilizando un punto de corte específico. El punto de corte obtenido en las pacientes evaluadas en este trabajo de investigación fue 1/556 y los indicadores asociados a este valor reflejan la capacidad del modelo para discriminar entre pacientes con y sin riesgo de desarrollar preeclampsia. En términos de sensibilidad, el modelo alcanzó un 82,14 %, lo que significa que identifica correctamente el 82 % de los casos que desarrollaran preeclampsia. Sin embargo, la especificidad fue más baja, con un 45,65 %. La tasa de detección del modelo de la Fundación de Medicina Fetal fue 82,14 %.

En cuanto al valor predictivo positivo (VPP) es de 31,51 %, indicando que, entre los casos identificados como de alto riesgo, solo el 31,51 % realmente puede desarrollar preeclampsia. Por otro lado, el valor predictivo negativo (VPN) fue mucho más alto, alcanzando el 89,36 %, lo que indica que el modelo es confiable para descartar el riesgo en la mayoría de los casos negativos.

Gráfica 2. Curva ROC del riesgo de preeclampsia para la predicción en el primer trimestre del embarazo

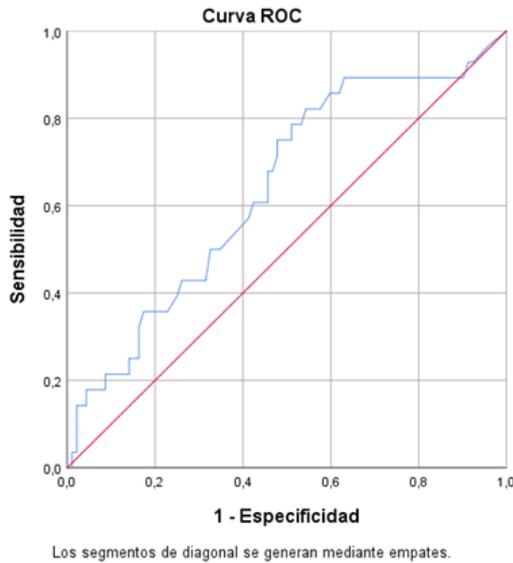


Tabla 6. Estadísticos del AUC del riesgo de preeclampsia para la predicción en el primer trimestre del embarazo

Punto de corte 1/556,3	%
Sensibilidad	82,14
Especificidad	45,65
Valor de predicción positivo	31,51
Valor de predicción negativo	89,36
Índice de Youden's	0,278
Área bajo la curva	0,639
IC 95 %	0,522-0,756

El índice de Youden, que combina sensibilidad y especificidad para identificar el punto de corte ideal, fue de 0,278. Este valor sugiere que el punto de corte utilizado no logra un equilibrio óptimo entre sensibilidad y especificidad, lo que limita la efectividad del modelo.

En relación con el área bajo la curva (AUC), el valor obtenido fue de 0,639, con un intervalo de confianza del 95 % significativo entre 0,522 y 0,756. Según el criterio de Swets, este resultado se encuentra dentro del rango de 0,5 a 0,7, lo que indica que el modelo tiene una baja exactitud y, por lo tanto, una capacidad discriminativa limitada para predecir el riesgo de preeclampsia en el primer trimestre.

DISCUSIÓN

La preeclampsia se asocia a un riesgo de resultados adversos para la salud fetal, neonatal e infantil. Además, existe cada vez más evidencia de que tener cualquier trastorno hipertensivo del embarazo, pero especialmente la preeclampsia, se asocia con un mayor riesgo de hipertensión crónica materna y enfermedad cardiovascular más adelante en la vida. De ahí la importancia de la detección del riesgo de presentar preeclampsia y de la instauración de medidas preventivas. Las pruebas de detección se utilizan para identificar a las personas que tienen una afección antes de que se vuelva sintomática o haya progresado. A una prueba de detección positiva le sigue una evaluación clínica adicional para confirmar o especificar el diagnóstico exacto. Aquellos con un diagnóstico confirmado pueden recibir intervenciones clínicas que han demostrado reducir los riesgos para la salud asociados con la afección. Las personas que se identifican con un trastorno hipertensivo del embarazo requieren una mayor vigilancia y un tratamiento clínico basado en la evidencia para reducir el riesgo potencial de mortalidad materna o infantil y las complicaciones graves asociadas con los THE (26).

La presente investigación se diseñó para evaluar la tasa de detección de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo a través del modelo de la Fundación de Medicina Fetal en gestantes que acudieron a la Unidad de Perinatología “Dr. Freddy Guevara Zuloaga” del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo enero – abril

2024. Para ello, se evaluaron 120 gestantes en el primer trimestre de la gestación, y se estableció el riesgo que tenían de desarrollar preeclampsia antes de alcanzar las 37 semanas.

A las 120 pacientes, se les calculó el riesgo en el primer trimestre, porque mientras más temprano se identifique el mismo, mayor posibilidad existirá de establecer medidas preventivas exitosas. Así, se obtuvo que 26 gestantes tenían un alto riesgo calculado de desarrollar preeclampsia antes de alcanzar las 37 semanas, lo que representa un 21,7 %. Este riesgo calculado supera el rango de frecuencia conocida para los trastornos hipertensivos del embarazo, que constituyen una de las principales causas de mortalidad materna y perinatal en todo el mundo. Según Karrar y cols. (25), esta enfermedad abarca entre el 2 % y el 8 % de las complicaciones relacionadas con el embarazo y se asocia a más de 50 000 muertes maternas y más de 500 000 muertes fetales en todo el mundo. Luger y Kight (27) han señalado que los trastornos hipertensivos complican entre el 5 % y el 10 % de todos los embarazos, estableciendo para la preeclampsia una frecuencia de 2 % y el 8 % de todos los embarazos en el mundo.

La identificación de estos casos, tan temprano como en el primer trimestre, permite la aplicación de medidas preventivas. Henderson y cols. (28), en un conjunto de ensayos clínicamente heterogéneos, reportaron que el uso diario de ácido acetilsalicílico durante el embarazo para las personas con mayor riesgo de preeclampsia conduce sistemáticamente a efectos beneficiosos sobre la mortalidad perinatal, el parto prematuro, la restricción del crecimiento fetal y el diagnóstico de preeclampsia. Además, una gran cantidad de evidencia no muestra una señal clara de daños graves asociados con el uso diario de ácido acetilsalicílico en dosis bajas en el segundo y tercer trimestre del embarazo. Por otro lado, según Steegers y cols. (29), la identificación temprana de las mujeres que tienen más probabilidades de desarrollar preeclampsia es potencialmente importante porque las mujeres con mayor riesgo pueden beneficiarse de una

mayor vigilancia e intervenciones oportunas si aparecen características graves de la enfermedad, para mitigar el riesgo de consecuencias negativas para la salud de la madre y el feto.

Según la FMF, el objetivo del cribado en esta etapa es la identificación de un grupo con alto riesgo de preeclampsia pretérmino (< 37 semanas) y la reducción de dicho riesgo mediante el uso profiláctico de aspirina (150 mg/día de 11-14 a 36 semanas) (9). El ensayo ASPRE (30) ha demostrado que el tratamiento con ácido acetilsalicílico a estas dosis en mujeres con alto riesgo de preeclampsia prematura resultó en una incidencia más baja del diagnóstico que el placebo. Cuando se inicia después del primer trimestre del embarazo, idealmente antes de las 16 semanas de gestación, reduce la incidencia de preeclampsia y la probabilidad de experimentar complicaciones graves, como el parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal (31). En 2019, Duley y cols. (32), concluyeron que los agentes antiplaquetarios mejoran los resultados, y a estas dosis parecen ser seguros. Dado que casi todas las mujeres de esta revisión fueron reclutadas para los ensayos después de las 12 semanas de gestación, no está claro si comenzar el tratamiento antes de las 12 semanas tendría beneficios adicionales sin ningún aumento de los efectos adversos. Si bien hay algunos indicios de que dosis más altas de aspirina serían más efectivas, se justificarían estudios adicionales para examinar esto.

En 2018, Tan y cols. (20), describieron que los análisis secundarios del ensayo ASPRE demostraron que, en primer lugar, el efecto beneficioso de ácido acetilsalicílico depende del cumplimiento y la reducción de la incidencia de preeclampsia prematura puede ser de alrededor del 75 % en aquellos con un cumplimiento del \geq del 90 %. Metaanálisis recientes informaron que la aspirina reduce el riesgo de preeclampsia prematura en un 67 %, siempre que la dosis diaria del fármaco sea de \geq 100 mg y la edad gestacional al inicio del tratamiento sea de \leq 16 semanas (33) y que una dosis de \geq 100 mg iniciada a las \leq 16

semanas, en lugar de > 16 semanas, puede disminuir el riesgo de desprendimiento de placenta o hemorragia anteparto (34).

Poon y cols. (18), demostraron, en 2018, que hay suficiente evidencia para respaldar el método de cribado personalizado basado en el riesgo que combina factores maternos y biomarcadores. Sin embargo, antes de utilizar los modelos de predicción es necesario ajustarlos a las características de la población en particular y al entorno de aplicación, además, es preciso identificar sus parámetros o índices de rendimiento (35). De ahí la importancia del presente estudio.

Entre las 120 pacientes estudiadas, se desarrollaron 28 casos de preeclampsia. Este número de casos resultó en una frecuencia elevada de 23,3 %, muy por encima de la frecuencia señalada en otros estudios (25, 27, 28) Es posible que esta elevada frecuencia se relacione con el hecho de que el estudio se realizó en un centro de referencia nacional, el Hospital Universitario de Caracas y, particularmente, el servicio de perinatología. Si bien las pacientes estaban sanas al momento de establecer el riesgo, durante la evolución desarrollaron la enfermedad, y resulta muy importante, evaluar los factores de riesgo que podían tener al momento de consultar en el primer trimestre. Los factores de riesgo se presentaron en forma diferenciada entre los grupos de riesgo calculado, con una mayor frecuencia entre las pacientes consideradas de alto riesgo de presentar preeclampsia y menor frecuencia entre aquellas de bajo riesgo, aunque solo se alcanzó significancia estadística para el antecedente de hipertensión arterial ($p = 0,032$). Las afecciones crónicas, como la hipertensión esencial, afectan el riesgo de preeclampsia. Las mujeres con hipertensión preexistente o hipertensión de nueva aparición en el embarazo tienen un riesgo elevado de desarrollar preeclampsia (36).

Además de que las embarazadas con antecedentes de preeclampsia, gestación multifetal, hipertensión crónica, diabetes tipo 1 o 2, enfermedad renal o enfermedad

autoinmune, son consideradas de alto riesgo, hay factores de riesgo moderado que incluyen nuliparidad, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia, características sociodemográficas como la raza afroamericana o el nivel socioeconómico bajo, la edad o factores de antecedentes personales, incluido el bajo peso al nacer, un resultado adverso previo del embarazo y un intervalo de embarazo de más de 10 años (37). Esto explica por qué el ser primigestas se asoció significativamente con el riesgo alto de desarrollar preeclampsia ($p = 0,018$).

Este aspecto de los factores de riesgo se asocia con el hecho que la calculadora de la FMF basa su algoritmo para el cálculo del riesgo de preeclampsia, en los antecedentes maternos y en cualquier combinación de biomarcadores. Los marcadores útiles a las 11-14 semanas son la presión arterial media (PAM), el IP de la arteria uterina (IPUt) y el PLGF sérico (o PAPP-A cuando el PLGF no está disponible). Estos dos valores dependen de las características maternas y de los reactivos utilizados para el análisis y, por lo tanto, deben convertirse en múltiplos de la mediana (MoM). La aplicación utiliza el teorema de Bayes para combinar el riesgo previo de factores maternos y el historial médico con los resultados de diversas mediciones biofísicas y bioquímicas para estimar el riesgo posterior de preeclampsia (9). De ahí que los factores de riesgo evaluados estuvieran presentes en mayor frecuencia en el grupo de pacientes que resultaron de alto riesgo, porque de su presencia depende, en gran medida, la adjudicación del riesgo. Una amplia investigación en la última década ha llevado a la identificación de cuatro biomarcadores potencialmente útiles a las 11-13 semanas de gestación: la presión arterial media (PMA), el índice de pulsatilidad (IP) de la arteria uterina (UtA), la proteína plasmática A asociada al embarazo sérica (PAPP-A) y el factor de crecimiento placentario sérico (PIGF) (20, 35, 38).

En esta investigación se obtuvo un IPUt dentro de los límites normales, es decir, menor al percentil 95, en 113 pacientes (94,2 %), incluyendo el 76,9 % de las pacientes

consideradas de alto riesgo de desarrollar preeclampsia. Estuvo por encima del percentil 95 en 23,1 % de las pacientes de alto riesgo, y también estuvo alterada en 1,1 % de las gestantes de bajo riesgo. La asociación entre un IPUt mayor al P95 y el riesgo de preeclampsia fue significativa ($p < 0,001$). El IPUt está influenciado por la edad gestacional, la edad materna, el peso, el origen racial y los antecedentes de preeclampsia en el embarazo anterior (9). De cualquier forma, es indispensable considerar que el riesgo no puede ser considerado por un marcador único y que es la combinación de los marcadores lo que establece la situación de cada gestante y la posibilidad de desarrollar la enfermedad.

El otro marcador utilizado es la presión arterial media. Entre los 20 marcadores clínicos considerados por la *International Prediction of Pregnancy Complications Network* (35) destacan, como marcadores obtenidos al examen físico, el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial media (PAM). Aunque un único marcador no siempre se asocia con el riesgo calculado, en este caso, la PAM fue significativamente más alta entre las gestantes de alto riesgo ($p = 0,002$).

Entre las 28 pacientes que desarrollaron preeclampsia antes de las 37 semanas, 10 eran de alto riesgo, y ello representó el 38,5 % de las pacientes consideradas por la calculadora como de elevada posibilidad de desarrollar la preeclampsia antes de las 37 semanas. Aunque también se presentaron 18 casos de preeclampsia pretérmino entre las pacientes de bajo riesgo (19,1 %), la frecuencia fue sustancialmente menor, observando una asociación significativa entre el riesgo calculado en el primer trimestre y el ulterior desarrollo de preeclampsia ($p = 0,039$). Es importante señalar que todas las pacientes con alto riesgo de preeclampsia recibieron ácido acetilsalicílico, 162 mg diarios hasta la semana 36 como profilaxis, lo que puede explicar que 61,5 % de las pacientes de alto riesgo no desarrollaron la enfermedad. En 2021, Shen y cols. (38), en China, demostraron que en los embarazos

con alto riesgo de preeclampsia prematura identificados mediante cribado a las 11-13 semanas de gestación mediante el algoritmo FMF, un resultado de riesgo muy alto (riesgo estimado ≥ 1 en 50), en comparación con un riesgo estimado de 1 en 51 a 1 en 100, el antecedente de hipertensión crónica, en comparación con ninguna hipertensión crónica, y la baja concentración de PIGF ($< 0,712$ MoM), en comparación con la PIGF $\geq 0,712$ MoM, se asociaron con el desarrollo de PE prematura a pesar de la profilaxis con ácido acetilsalicílico.

En general, en este estudio, los resultados proporcionaron unos índices de rendimiento diagnóstico variables, con una muy baja sensibilidad (35,7 %) lo cual se traduce como que hay casos que enfermaron que no fueron considerados positivos por el estimador evaluado, es decir, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad en sujetos enfermos, no fue buena, teniendo 19,1 % de falsos negativos. Por otro lado, solo 38,5 % de las pacientes consideradas de riesgo, enfermaron, y 80,9 % de las mujeres que no enfermaron fueron consideradas de bajo riesgo, por lo que la especificidad fue de 80,9 %. Es decir, la prueba tiene una alta capacidad para detectar la ausencia de la enfermedad en sujetos sanos.

Oviedo-Cruz y cols. (39), en México establecieron el riesgo *a priori* a través de la historia clínica, y la PAM, el índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) medidos a las 11-14 semanas de gestación con metodología estandarizada; teniendo como resultado una tasa de detección del 69 %. En 2023, Riishede y cols. (40), en Dinamarca, demostraron que el algoritmo FMF basado en características maternas, presión arterial media (PAM), índice de pulsatilidad de la arteria uterina (UtA-PI), factor de crecimiento placentario (PIGF) y proteína A plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) predijo el 77,4 % de los casos con preeclampsia antes de las 34 semanas y el 66,8 % de los casos con preeclampsia antes de las 37 semanas, con una tasa de falsos positivos de 10 %.

De acuerdo, a la FMF el cribado combinado por factores maternos, UtA-IP, PAM y PIGF predice el 90 % de la PE precoz, el 75 % de la PE prematura y el 41 % de la PE a término, con una tasa positiva de detección del 10 %; teniendo un punto de corte de 1/100. En España, Gómez (41) demostró que el mejor punto de corte para clasificar a su población de riesgo es de ($\geq 1/117$) con una sensibilidad del 55 % y una especificidad del 90 %, para una tasa de falsos positivos (TFP) del 10 %. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,74 lo que indica una buena capacidad discriminante del punto de corte. Para la detección de PE precoz en la población española el mejor punto de corte obtenida es $\geq 1/111$ con una tasa de detección del 75 % y una especificidad del 89 %. En esta serie, utilizando el punto de corte de la FMF se obtuvo una sensibilidad muy baja, por lo cual se aplicó el índice de Youden's para buscar el punto de corte que proporcionara el mejor rendimiento predictivo. Este punto fue de 1/556, bastante alejado del propuesto por la FMF. Con este punto el modelo alcanza una sensibilidad de 82,14 %, lo que significa que identifica correctamente el 82 % de los casos que desarrollaran preeclampsia, pero se reduce marcadamente la especificidad, a 45,65 %. Habría que considerar que la obtención del mismo es atribuible a las características sociodemográficas de las gestantes incluidas en el estudio, que difieren notablemente de las de otros países, así como también a la casuística, pero, fundamentalmente, a la no determinación de marcadores bioquímicos.

Recientemente, se han introducido biomarcadores de cribado en el diagnóstico. El PIGF, el sFlt-1 y la relación entre ellos (sFlt-1/PIGF) son los más utilizados, con un papel fundamental en la angiogénesis patológica. La importancia de la PIGF se extiende más allá de sus funciones fisiológicas, ya que ha atraído la atención por su potencial poder predictivo en la preeclampsia. Este trastorno hipertensivo plantea serias complicaciones tanto para la madre como para el feto, por lo que la exploración de biomarcadores como PIGF es crucial para la detección e intervención tempranas. La naturaleza multifacética de la PIGF, con su papel en la angiogénesis

y el crecimiento del trofoblasto, subraya su potencial como una valiosa herramienta diagnóstica y una vía para futuras investigaciones en la comprensión y el tratamiento de la preeclampsia (42). En la actualidad, no existen recomendaciones claras para el uso práctico de biomarcadores angiogénicos en la detección y tratamiento de la preeclampsia en la práctica clínica habitual. Desde hace algún tiempo, las principales guías clínicas internacionales han indicado la posibilidad de utilizar biomarcadores específicos en casos de sospecha de preeclampsia, y la mayoría de los investigadores lo siguen en sus prácticas locales. Sin embargo, las directrices no especifican los valores de parámetros específicos. Se considera que la relación sFlt-1/PIGF juega un papel importante en la predicción de la aparición de preeclampsia en gestantes (42, 43).

Es necesario tener en cuenta que, en esta serie, no se están utilizando todos los marcadores considerados por la FMF, dada la no disponibilidad del factor de crecimiento placentario (PIGF) en la institución e, incluso, en el país. Es posible que la modificación en las pruebas a ser utilizadas afecte el rendimiento diagnóstico de la prueba.

Este estudio tuvo como fortaleza, el haber evaluado un número elevado de pacientes y haber realizado el seguimiento hasta el parto, obteniendo resultados propios de la institución. Como limitación, la imposibilidad de determinar los marcadores bioquímicos utilizados por el modelo evaluado.

Después del análisis de los resultados se puede concluir que, utilizando el modelo de la *Fetal Medicine Foundation*, se obtuvo una frecuencia de riesgo elevado de presentar preeclampsia antes de las 37 semanas, de 21,7 %. La prevalencia de preeclampsia en este grupo de pacientes fue de 23,3 %. Los factores de riesgo presentes en las pacientes de alto riesgo fueron el antecedente de hipertensión arterial y ser primigesta. Tanto el índice de pulsatilidad de la arteria uterina como la presión arterial media, evaluados en forma individual, se asociaron con la

predicción de preeclampsia. Se presentó preeclampsia en el 38,5 % de las pacientes consideradas de alto riesgo y en el 19,1 % de las pacientes de bajo riesgo. La sensibilidad del modelo para la predicción de preeclampsia en el primer trimestre con los parámetros utilizados fue baja (35,7 %) y la especificidad fue de 82,6 %. La tasa de detección fue de 35,7 % (solo 10 de los 28 casos que desarrollaron preeclampsia antes de las 37 semanas fueron detectados en la pesquisa del primer trimestre), con una tasa de falsos positivos de 61,50 %.

Se buscó el punto de corte que mejorara estos índices y se obtuvo 1/556. Si se aplicara este punto de corte, la tasa de detección del modelo, para la predicción de preeclampsia pretérmino en el primer trimestre 82,14 % y la especificidad fue de 45,65 %.

Se recomienda, continuar la línea de investigación, tratando de utilizar todos los marcadores establecidos por la Fundación de Medicina Fetal. Para ello, es necesario insistir en la necesidad de disponer de las pruebas en los laboratorios de centros especializados como el Hospital Universitario de Caracas. Por otra parte, resulta pertinente realizar investigaciones futuras con una muestra mayor de gestantes en el primer trimestre y considerar las variaciones que se puedan presentar con base a la población estudiada.

Sin conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Ku E. Factores psicosociales asociados a preeclampsia en mujeres hospitalizadas en el Instituto Nacional Materno Perinatal, agosto a octubre de 2012. *Rev Peru Epidemiol* [Internet]. 2014 [consultado 09 de noviembre de 2023];18(1). Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/2031/203131355009.pdf>
2. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011 [consultado 09 noviembre de 2023]; 25(4):391–403. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521693411000198>
3. Gutiérrez D, Balderas M. Preeclampsia y eclampsia [tesis en Internet]. Morelia, Michoacán: UNAM; 2017 [consultado 06 enero 2024]. Disponible en: <https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000766339>
4. González JM, Ochoa TZ, Cardero AR, Bichara Bauzá E, Guerrero T. Caracterización de la enfermedad hipertensiva gestacional en pacientes de la Policlínica Máximo Gómez Báez. *CCM* [Internet]. 2013 [consultado 06 de enero de 2024];17(2):148-155. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000200005&lng=es.
5. Sánchez E, Gómez JMG. Preeclampsia severa, eclampsia, síndrome de HELLP, comportamiento clínico. *Rev Fac Med UNAM* [Internet]. 2005 [consultado 06 enero de 2024]; 48. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2005/un054e.pdf>
6. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2004;104(6):1367-91. DOI: 10.1097/01.AOG.0000147599.47713.5d.
7. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, *et al*. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):17. DOI: 10.1186/s12884-016-1217-0.
8. Guevara Ríos E, Meza Santibáñez L. Manejo de la preeclampsia/eclampsia en el Perú. *Rev Peru Ginecol Obs* [Internet]. 2014 [consultado 10 de noviembre de 2023];60(4):385–94. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400015
9. Fetalmedicine.org [Internet]. London: The Fetal Medicine Foundation. Prediction of risk. Assessment of risk for preeclampsia. 2024 [consultado 14 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/>
10. Chaemsaihong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(2S):S1071-S1097.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.07.020.

11. Ontario Health (Quality). First-Trimester Screening Program for the Risk of Pre-eclampsia Using a Multiple-Marker Algorithm: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2023 [consultado 11 de noviembre de 2023];22(5):1–118. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10530459>
12. WHO recommendations on drug treatment for non-severe hypertension in pregnancy [Internet]. Ginebra: WHO. 2020 [consultado 21 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://acortar.link/LGDG6Q>
13. Valarino G, Mora A, Cabrera C, Durán I, Díaz Y, González S, *et al.* Eclampsia. Morbilidad y mortalidad materna y perinatal. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet] 2009 [consultado 21 de noviembre de 2023]; 69(3):152-61. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322009000300003
14. Villegas C, Castro V, Brencio O, Milano A, Márquez D. Resultado perinatal en pacientes con patología médica asociada. *Rev Latin Perinat* [Internet]. 2022 [consultado 21 de noviembre de 2023];25(1):52. Disponible en: <https://revistaflamp.com/archivo-vol-25-num-1/>
15. Mustafa R, Ahmed S, Gupta A, Venuto RC. A comprehensive review of hypertension in pregnancy. *J Pregnancy*. 2012; 2012:105918. DOI: 10.1155/2012/105918.
16. Arigita M. Diagnóstico, predicción y cribado de la preeclampsia. ¿Es el momento de cambiar la definición clásica de la preeclampsia? *Hipertens y Riesgo Vasc* [Internet]. 2019 [consultado 09 de noviembre de 2023];36(2):59–62. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1889183719300066>
17. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, *et al.* Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004;350(7):672-83. DOI: 10.1056/NEJMoa031884.
18. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Delgado JL, Tsokaki T, Akolekar R, *et al.* ASPRE trial: incidence of preterm preeclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):738-742. DOI: 10.1002/uog.19019.
19. Herrera I, López AE, Gómez PI, Escribano D, Galindo A. Doppler de arterias uterinas y marcadores angiogénicos (sFIT-1/PIGF): futuras implicaciones para la predicción y el diagnóstico de la preeclampsia. *Diagn Prenat* [Internet]. 2011 [consultado 10 de noviembre de 2023]; 22(2):32–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diapre.2010.01.001>
20. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O’Gorman N, Delgado JL, *et al.* Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks’ gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(2):186-195. DOI: 10.1002/uog.19112.
21. Martínez-Férez IM. Validez diagnóstica del algoritmo de The Fetal Medicine Foundation para el cribado de preeclampsia pretérmino durante el primer trimestre de embarazo. Revisión sistemática y metaanálisis [Internet]. Sevilla: Junta de Andalucía; 2022 [consultado 11 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.aetsa.org/download/Informe_Preeclampsia_2021_DEF_PUB.pdf
22. Lozoya ME. Biomarcadores predictores de preeclampsia y efectividad del tratamiento con aspirina en gestantes de alto riesgo [tesis en Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2019 [consultado 05 de enero de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10201/73641>
23. Alcaine MJ, Barrenechea EM, Casals E, González C, Martín I, Macher H, *et al.* Utilidad de los marcadores bioquímicos de preeclampsia. *Rev Lab Clín*. 2019;12(3):e9–e24. DOI: 10.1016/j.labcli.2018.06.001
24. Arguedas-Arguedas O. Tipos de diseño en estudios de investigación Biomédica. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2010 [consultado 15 de noviembre de 2023];52(1):16–8. Disponible en: <https://bit.ly/3GHMaOZ>
25. Karrar SA, Martingano DJ, Hong PL. Preeclampsia. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [actualizado 25 de febrero de 2024; consultado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570611/>
26. Henderson JT, Webber EM, Vesco KK, Thomas RG. Screening for Hypertensive Disorders of Pregnancy: An Evidence Update for the U.S. Preventive Services Task Force. Capítulo 1. Introducción [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2023 [consultado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK595105/>
27. Luger RK, Kight BP. Hypertension In Pregnancy. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [actualizado 3 de octubre de 2024; consultado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/>
28. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin Use to Prevent Preeclampsia and Related Morbidity and Mortality [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 [consultado 13 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574449/>

29. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
30. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, *et al*. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
31. Henderson JT, O’Connor E, Whitlock EP. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):613-4. DOI: 10.7326/L14-5020-5.
32. Duley L, Meher S, Hunter KE, Seidler AL, Askie LM. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(10):CD004659. DOI: 10.1002/14651858.CD004659.pub3.
33. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):287-293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
34. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483-489. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
35. Allotey J, Snell KI, Smuk M, Hooper R, Chan CL, Ahmed A, *et al*. Validation and development of models using clinical, biochemical and ultrasound markers for predicting pre-eclampsia: an individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*. 2020;24(72):1-252. DOI: 10.3310/hta24720.
36. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, *et al*; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
37. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(11):819-26. DOI: 10.7326/M14-1884.
38. Shen L, Martinez-Portilla RJ, Rolnik DL, Poon LC. ASPRE trial: risk factors for development of preterm preeclampsia despite aspirin prophylaxis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(4):546-552. DOI: 10.1002/uog.23668.
39. Oviedo-Cruz H, Carrasco-Blancas ER, Cortes-Martínez MA. Validación de un tamiz precoz de preeclampsia en una población mexicana. *Gac Med Mex [Internet]*. 2021 [consultado 6 de noviembre de 2023];157(5):554-63. Disponible en: https://gacetamedicademexico.com/frame_esp.php?id=639
40. Riishede I, Rode L, Sperling L, Overgaard M, Ravn JD, Sandager P, *et al*. Pre-eclampsia screening in Denmark (PRESIDE): national validation study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023;61(6):682-690. DOI: 10.1002/uog.26183.
41. Gómez I. Validez externa del algoritmo para el cribado de preeclampsia durante el primer trimestre del embarazo [Internet]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2023 [consultado 07 de enero de 2024]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/60457/TFG-M2930.pdf?sequence=1>
42. Singh Thakur A, Tayade S, Patel D, Gupta A, Batra N. Unraveling the Predictive Power: Placenta Growth Factor and Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Preeclampsia. *Cureus*. 2024;16(1):e52752. DOI: 10.7759/cureus.52752.
43. Tomkiewicz J, Darmochwał-Kolarz DA. Biomarkers for Early Prediction and Management of Preeclampsia: A Comprehensive Review. *Med Sci Monit*. 2024;30:e944104. DOI: 10.12659/MSM.944104.

Recibido 17 de enero de 2025

Aprobado para publicación 28 de abril de 2025