







D. JUAN LUIS DELGADO MARÍN, Profesor Asociado de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología y

D<sup>a</sup>. CATALINA DE PACO MATALLANA, Profesora Asociada de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología en el Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia:

AUTORIZAMOS la presentación de la Tesis Doctoral con título:

“CRIBADO DE PREECLAMPSIA EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO: COMPARATIVA DE TRES MODELOS DE CRIBADO.”

Realizada por D<sup>a</sup> ISABEL PUIG MARZAL, bajo nuestra inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, Septiembre 2018.



Para Aurora y Luis



## Agradecimientos

Muchas noches esta tesis doctoral fue la causa de mis desvelos, algunas de ellas pensé que no conseguiría terminarla, otras que había errado el camino para hacerlo. Siempre me ayudó a conciliar el sueño pensar en toda la gente a la que estoy agradecida por ayudarme a desarrollarla.

A Juan Luis, que fue el primero que me animó a hacerla, me enseñó algunas de las ideas maravillosas que tiene en su cabeza y me dejó escoger una. Gracias, Juan Luis, por tu apoyo profesional, tu capacidad para trabajar bajo presión y el trabajo de “coaching” que tuviste que hacer conmigo durante meses cuando me desanimaba. Siempre me has alentado a hacer más cosas de las que yo creía que podía hacer, y sólo así se consigue avanzar.

A Katy, has sido mi directora de tesis, y a pesar de la alta estima en la que te tengo y lo que te admiro profesionalmente, siempre me has dejado sentirme cerca de ti como para hacerte bromas en el café, tomar alguna cerveza o relatarte mis penurias día tras día entre risas. Has creído en mí y me lo has hecho saber. En los momentos de más agobio, cuando la insistencia contigo podía considerarse prácticamente acoso siempre me respondiste con una sonrisa, con ese “no te preocupes, Isabel, así se consiguen las cosas”.

Me siento agradecida con mis compañeros de trabajo, especialmente con mi equipo de guardia y los que conforman la Unidad Materno-Fetal. Ellos han sabido cuándo “se podía” preguntar por la tesis y cuando no, y han hecho que las horas pasadas en el hospital formen parte a veces también de momentos buenos de mi vida. Gracias también al Dr. Blanco, por apoyarme en momentos complicados.

Gracias a David Hervás, trabajar con él supuso un punto de inflexión en esta tesis doctoral.

Gracias al Dr. Alfredo Perales por orientarme con su visión crítica y entusiasta. Por su accesibilidad.

Gracias a Roche, por la financiación tan necesaria.

A mis amigos, os debo una celebración en la terraza.

Gracias muy especiales a Fátima, Miriam y Ros, vosotros me guiais, en lo personal y en lo profesional.

Gracias a Ana Arregui, por la preciosa portada.

A Dolores Sánchez, Loli, por cuidar a Aurora con tanto amor y dulzura todos los ratos que yo no he estado disponible. Es más fácil concentrarse cuando sabes que dejas lo importante en buenas manos.

A aquellos amigos y compañeros que han hecho o están haciendo la tesis de manera contemporánea conmigo: María, Lorena, Perte, Alicia, Ros, Alba, Jezabel, Gemma, Ana, Shiana y Laura. Hemos hecho, o estamos haciendo, este camino juntos. Compartir los desánimos con vosotros y recibir vuestros consejos me ha ayudado a seguir adelante, gracias, y ánimo a las que estáis ya a punto de conseguirlo.

A mis padres, que, además de colaborar como canguros, cocineros, y gestores de problemas múltiples, me han servido como ejemplo. Mi padre con su rectitud, que llevo integrada en mi manera de ser. Mi madre con su flexibilidad, y las veces que he pensado en cómo consiguió ella hacer su tesis con mi hermana y conmigo ya en el mundo. Me habéis enseñado a intentar dar de uno mismo lo mejor, a esforzarse en la vida laboral tanto como en la familiar. Espero conseguir dar a mis hijos una pequeña parte de lo que vosotros me entregáis.

A mi hermana, por tu ayuda, por tu apoyo, porque esta tesis me ha quitado ratos contigo. Y porque gracias a ella, en esta tesis ya no hay dobles espaciados, eres la inspectora de hacienda que más sabe de preeclampsia.

Gracias a Luis y Aurora, por haber sido unos bebés tan buenos, lo siento por las horas que no he ido al parque o los ratos que os he tenido “al bracito” delante del ordenador.

A Tomás. Tú consigues que cumpla mis sueños, en lo profesional y en lo personal. No podría haber formado esta preciosa familia mientras hacía guardias, un máster, *nosécuantos* cursos, una tesis y una OPE si no fuera por tu apoyo. Te quiero, gracias por lo mejor que tengo en la vida.

# Índice

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	7
<b>ABREVIATURAS</b> .....	11
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	13
1. Importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo	15
2.1 Alteraciones placentarias .....	16
2.2 Factores de susceptibilidad materna .....	19
3. Definición y clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo	27
3.1. Conceptos previos en los transtornos hipertensivos del embarazo .....	27
3.2 Clasificación y definición de los trastornos hipertensivos del embarazo .....	28
3.3 Clasificación de la preeclampsia.....	30
4. Epidemiología de la preeclampsia	33
5. Cribado de preeclampsia	34
5.1 Factores predictores de preeclampsia .....	35
5.2 Diferentes modelos de cribado .....	41
5.3 Comparativa entre cribados y validación externa de los mismos.....	53
6. Justificación e importancia del estudio	60
<b>HIPÓTESIS</b> .....	61
<b>OBJETIVOS</b> .....	63
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	65
1. Diseño general del estudio	67
2. Población de estudio	68
2.1 Muestra estudiada .....	68
2.2 Población diana .....	68
3. Selección de sujetos	69
3.1 Criterios de inclusión.....	69
3.2. Criterios de exclusión .....	69
4. Descripción de las variables del estudio	70
4.1 Marcadores utilizados .....	70
4.2 Algoritmos utilizados.....	71
4.3 Otras mediciones durante la visita.....	74
5. Medición de resultados	75
6. Análisis estadístico	77

6.1 Comparativa de modelos .....	77
6.2 Desarrollo de un modelo predictivo propio .....	77
<b>RESULTADOS</b> .....	79
1. Análisis descriptivo .....	81
1.1 Características generales.....	81
1.2 Presión arterial, estudio doppler de arterias uterinas y marcadores bioquímicos.....	84
1.3 Resultados obstétricos .....	85
1.4 Calidad de las mediciones .....	86
2. Objetivo principal: Comparativa de los tres modelos .....	87
2.1 Detección de preeclampsia precoz .....	90
2.2 Detección de preeclampsia total.....	90
3. Objetivo secundario I: Validación externa de los modelos .....	92
4. Objetivo secundario II: Desarrollo de un modelo propio .....	95
4.1 Cálculo de riesgo de pe precoz.....	95
4.2 Cálculo de riesgo de pe total.....	103
<b>DISCUSIÓN</b> .....	111
1. Análisis descriptivo .....	113
1.1 Características de la población .....	113
1.2 Incidencia de trastornos hipertensivos en nuestra población .....	114
1.3 Control de calidad de las variables .....	114
2. Objetivo principal: Comparativa de los tres modelos .....	116
3. Objetivo secundario I. Validación externa de los modelos .....	117
3.1 Contexto bibliográfico de la validación externa.....	120
4. Objetivo secundario II: Desarrollo de un modelo propio de cálculo de riesgo .....	122
4.1 Preeclampsia precoz .....	122
4.2 Preeclampsia total.....	124
<b>DIFICULTADES Y LIMITACIONES</b> .....	127
<b>CONCLUSIONES</b> .....	129
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	133
<b>ANEXO I. TABLAS</b> .....	147
<b>ANEXO II. RESOLUCIÓN COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN</b> .....	167

---

## Abreviaturas

---

AAS	Ácido acetil salicílico
ACOG	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos
AFP	Alfa -fetoproteína
Anti-AT1	Anticuerpos anti-receptor tipo 1 de angiotensina
AUC	Área bajo la curva ROC
AUt-IP	Índice de pulsatilidad de arterias uterinas
B-HCG	Subunidad Beta de hormona gonadotropina coriónica humana
CIR	Crecimiento intrauterino retardado
COMT	Enzima catecol-metil-transferasa
COX	Enzima ciclooxigenasa
DE	Desviación estándar
DPPNI	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
EHE	Enfermedad hipertensiva del embarazo
FIV	Fertilización in vitro
HCUVA	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HIF-1 $\alpha$	Factor de hipoxia-inducible 1 alfa
HTA	Hipertensión arterial
HTAc	Hipertensión arterial crónica
IAD	Inseminación artificial con semen de donante
IAH	Inseminación artificial homóloga
IC	Intervalo de confianza
IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IMC	Índice de masa corporal
ISSHP	Asociación Internacional de Hipertensión en el embarazo
LCR	Longitud cefalo-raquis
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LES	Lupus eritematoso sistémico
Log	Logaritmo
LR	Likelihood ratio o razón de verosimilitud
MoM	Múltiplos de la mediana

NF- $\kappa$ B	Factor nuclear $\kappa$ B
NHS	Instituto Nacional de Salud británico
NICE	Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención
NK	Natural Killer
PA	Presión arterial
PAD	Presión arterial diastólica
PAI-1	Factor activador 1 del plasminógeno
PAM	Presión arterial media
PAPP-A	Proteína plasmática asociada al embarazo
PAS	Presión arterial sistólica
PASp	Presión arterial sistólica pico
PE	Preeclampsia
PIGF	Factor de crecimiento placentario
PP13	Proteína placentaria 13
RCIU	Retraso del crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido
SAF	Síndrome antifosfolípido
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
sEng	Endoglina soluble
sFlt1	Forma soluble de la proteína tirosin-kinasa 1
sVEGF	Factor soluble de crecimiento endotelial
ROS	Especies reactivas de oxígeno
TFP	Tasa de falsos positivos
TGF- $\beta$	Factor de transformación de crecimiento $\beta$
THE	Trastornos hipertensivos del embarazo
TN	Translucencia nucal
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VCAM-1	Proteína 1 de adhesión de las células vasculares
VEGF	Factor de crecimiento vascular
VP	Valor predictivo
VPE	Volumen placentario estimado

---

## Introducción

---

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

## 1. Importancia de los trastornos hipertensivos del embarazo

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son una de las principales causas de morbimortalidad materna, y como tales, una fuente constante de preocupación e investigación en el seguimiento de la paciente gestante. De ellos, la preeclampsia (PE) afecta a entre un 2 y un 8% de las gestaciones, afectando a aproximadamente 8.5 millones de mujeres en todo el mundo (1, 2).

Junto con la hemorragia y la infección, forma la triada de complicaciones más temibles del embarazo. Se asocia intensamente con el parto pretérmino, el crecimiento intrauterino restringido (CIR) y la mortalidad perinatal. Constituye la primera causa materna de ingreso en cuidados intensivos (UCI) (3), y es además una causa mayor de morbilidad materna y perinatal, siendo responsable de aproximadamente un 18%, 100.000 muertes maternas al año (4, 5), y un 40% de las muertes fetales. La PE es también una causa muy importante de prematuridad, originando el 15% de los partos pretérmino (6).

A pesar de los múltiples estudios sobre su fisiopatología, la incidencia de PE está aumentado en los países desarrollados (7), a consecuencia del incremento en la edad media materna, la inmigración, la obesidad y la frecuencia de los embarazos múltiples derivada de las técnicas de reproducción asistida.

Es importante señalar que las mujeres que desarrollan PE tienen un riesgo aumentado de padecer a lo largo de su vida complicaciones cardiovasculares (8).

En Estados Unidos se ha estimado que los costes anuales directos debidos a los cuidados maternos y neonatales derivados de la PE ascienden a 7.000 millones de dólares ([www.thepreeclampsia.org](http://www.thepreeclampsia.org)). El coste medio en los países desarrollados calculado por cada caso de PE es de 9.000€ (9).

## 2. Fisiopatología de la preeclampsia

La etiopatogenia de la PE, a día de hoy, y tras innumerables investigaciones científicas, permanece sin estar clara. Se han relacionado muchos factores con ella, sin que uno prevalezca sobre los demás, lo que probablemente se deba al origen multifactorial de esta patología. La hipótesis más plausible respecto al origen de la PE sostiene que la isquemia placentaria sería la causante del desorden primario, liberando sustancias a la circulación materna que darían lugar al cuadro clínico (10).

En 1940, un estudio experimental en canes gestantes mostró que clampando la aorta abdominal (lo que reducía la perfusión útero-placentaria un 50%) se producía hipertensión en el animal, resolviéndose esta al retirar el clampaje. Además, esta respuesta hipertensiva no se producía al realizar el clampaje aórtico en las perras no gestantes, y dejaba de producirse en las perras anteriormente gestantes tras la histerectomía de las mismas (11).

Parece que esta respuesta podría dividirse en dos vertientes etiopatogénicas, por una parte, las alteraciones de la placentación, y por otra, la susceptibilidad materna endotelial. Aunque esta diferenciación en ocasiones es meramente teórica, puesto que muchos puntos de la patología permanecen sin aclarar, resulta útil para explicar los múltiples factores que parecen implicados.

### 2.1 ALTERACIONES PLACENTARIAS

La implicación placentaria, independiente del feto, se ejemplifica fácilmente con la existencia de PE en algunos casos de mola hidatiforme completa, en los que aparece un incremento relativo de la masa placentaria respecto al flujo placentario, o en la resolución del cuadro tras la expulsión placentaria (12).

#### **TRANSFORMACIÓN DE LAS ARTERIAS ESPIRALES**

En el embarazo, el flujo uterino aumenta, permitiendo la irrigación del espacio intervellositario y el crecimiento fetal. Para ello, fisiológicamente las arterias espirales maternas son transformadas por el trofoblasto, que destruye la capa media de éstas, convirtiendo vasos de calibre estrecho en vasos de mayor flujo (Figura 1).

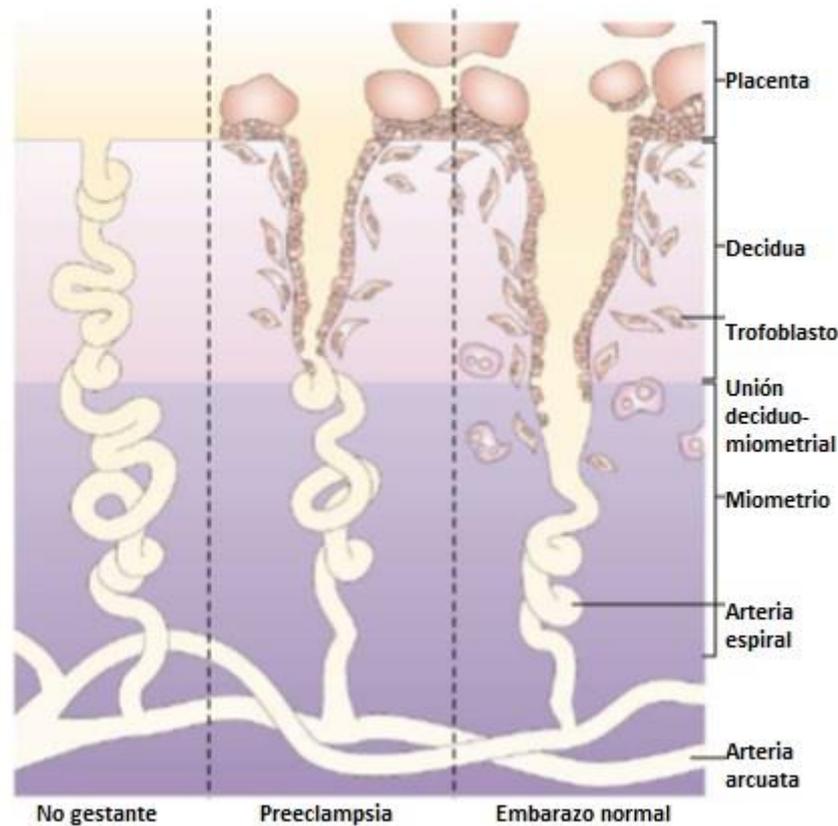


Figura 1.

***Aumento del flujo sanguíneo en las arterias uterinas maternas debido al mecanismo de transformación de las arterias espirales.***

A la izquierda podemos ver las arterias espirales maternas cuando no existe embarazo, en el centro durante la gestación normal y a la derecha en embarazos con PE. (Imagen extraída y modificada de Moffett-King (13).

En la PE este cambio fisiológico en las arterias espirales no se produce, lo que explica el fenómeno isquémico consecuente. Las lesiones estenóticas recuerdan a las placas de aterosclerosis, y se cree que son el resultado de varios mecanismos fisiopatológicos que incluyen una reacción inmunológica contra los tejidos de origen fetal (14, 15), el estrés causado por el insuficiente flujo hemático en las arterias espirales no transformadas, la respuesta inflamatoria sistémica que implica a la decidua, y cierta predisposición genética materna (16). Sin embargo, esta alteración de las arterias espirales no es patognomónica ni suficiente para causar PE y, de hecho, aparece en otras patologías, como el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), el *abruptio placentae* (17), los abortos espontáneos (18), el parto pretérmino o la rotura prematura de membranas (19).

En la placentación humana, las células trofoblásticas invaden, no sólo la decidua, sino también un tercio del grosor miometrial. Es por ello que algunos investigadores han

propuesto que una alteración en el trofoblasto podría ser la causa de la deficiente transformación de las arterias espirales que parece conducir a la PE (19).

### **HIPOXIA E INVASIÓN TROFOBLÁSTICA**

Al inicio de la implantación, el saco gestacional sobrevive en un ambiente pobre en oxígeno, lo que favorece la invasión trofoblástica, y que esta se desarrolle protegida de la acción deletérea de los radicales de oxígeno. Sin embargo, con la irrupción del flujo sanguíneo al espacio intervelloso, la tensión de oxígeno aumenta, generando en el trofoblasto estrés oxidativo, lo que favorece la diferenciación del trofoblasto de proliferativo a invasivo (10).

Este proceso hace que el trofoblasto exprese el factor de hipoxia-inducible 1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ). No obstante, si el estímulo hipóxico persiste, o la retroalimentación negativa a partir de la semana 9 falla (no produciéndose la expresión del factor de transformación de crecimiento  $\beta$ 3, TGF- $\beta$ 3), esto puede llevar a un fallo en la invasión trofoblástica. Por el contrario, un aumento demasiado precoz en la concentración tisular de oxígeno desencadena un crecimiento trofoblástico exagerado, que es el mecanismo de desarrollo de las gestaciones molares (20, 21).

Se ha estudiado en ratones con delección del gen de la catecol-metil-transferasa (COMT), una enzima que cataboliza el estradiol a 2-metoxi-estradiol, la aparición en estos durante la gestación de hipertensión y proteinuria. El 2-metoxi-estradiol es un inhibidor del HIF-1 $\alpha$  y puede suprimir la producción del receptor 1 del factor soluble de crecimiento endotelial (sVEGFR-1), un potente factor antiangiogénico (22).

Además, la expresión del HIF-1 $\alpha$ , está regulada positivamente no sólo por la hipoxia, sino también por el estímulo inflamatorio y las especies reactivas de oxígeno (ROS), especialmente aquellas mediadas por el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), ya que el promotor del HIF-1 $\alpha$  tiene un lugar de unión para el NF- $\kappa$ B (23).

### **TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**

Para una placentación adecuada es necesario que el sistema inmune materno no rechace el trofoblasto. Continúa siendo un enigma cómo se produce la tolerancia del sistema inmunitario materno a la invasión por células trofoblásticas y fetales con antígenos extraños. Se conoce que el trofoblasto invasor no expresa la mayoría de las moléculas de los complejos de histocompatibilidad de clase I, que son los más polimórficos (HLA-A y HLA-B), aunque sí HLA-C. En su lugar expresa otros como el HLA-E y HLA-G que son menos polimórficos (24). Tanto la células natural killer de la decidua (células NK), los complejos de antígenos leucocitarios humanos (HLA-c) del trofoblasto, como las células T de regulación, han sido relacionadas con el estado de tolerancia que se desarrolla en una gestación normal.

El reconocimiento mutuo materno-fetal está individualizado por 2 sistemas de genes polimórficos, el HLA-c y los receptores de las inmunoglobulinas de las células NK (KIRs). Se conocen al menos dos tipos de KIRs (el A y el B), y dos tipos de HLA-c (el C1 y el C2). El HLA-C2 se une más intensamente a los KIRs que el HLA-C1, y al interactuar, las células NK liberan factores angiogénicos y citoquinas que promueven la invasión trofoblástica, especialmente las que tienen KIRs con haplotipo B. Por lo tanto, las madres con KIR BB con fetos HLA-C1 tendrán la mejor opción para realizar un desarrollo placentario correcto, y evitar la PE, al contrario de las madres KIR AA con fetos HLA-C2, que tendrán una susceptibilidad inmunológica para la PE (25).

### **ESTRÉS EN EL RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO**

Las arterias espirales generan un estado de isquemia-reperfusión que produce estrés en el retículo endoplasmático celular, encargado de regular la homeostasis celular con las modificaciones post-translacionales y el plegamiento de proteínas. En los momentos de crisis energética (como la hipoxia), el retículo endoplasmático suspende el plegamiento de proteínas. Este mecanismo adaptativo, si se perpetúa en el tiempo, puede llevar a la apoptosis celular del trofoblasto, lo que a su vez liberaría al torrente sanguíneo materno micropartículas y nanopartículas que estimularía la respuesta vascular inflamatoria (26).

## 2.2 FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD MATERNA

### **ESTRÉS OXIDATIVO**

El estrés oxidativo es muy importante en el desarrollo de PE. Este estrés, parece estar causado por los procesos de isquemia y perfusión que sufre el trofoblasto a consecuencia de la deficiente transformación de las arterias espirales, que mantienen una porción contráctil de la pared vascular.

Este mecanismo de isquemia y perfusión lleva a un aumento de la conversión de xantina-deshidrogenasa a xantina-oxidasa, lo que incrementa la producción de ácido úrico y superóxido de las purinas degradadas. Este proceso se agrava, al estar disminuidos los mecanismos antioxidantes en las pacientes con PE, ya que se ha visto que existe una disminución de la expresión de la superóxido dismutasa y la glutatión transferasa, ambas enzimas encargadas de reducir el estrés oxidativo (27).

Otra fuente importante en el ser humano de radicales libres es el grupo hemo. La neutralización de este se lleva a cabo mediante la hemo-oxigenasa, que lo convierte en bilirrubina, liberando hierro y monóxido de carbono. La biliverdina y la bilirrubina tienen propiedades antioxidantes, y el monóxido de carbono induce vasodilatación, tiene propiedades antiapoptóticas y promueve la angiogénesis (28).

Se han visto niveles inferiores de expresión de hemo-oxigenasa ARNm (específicamente de la hemo-oxigenasa 1, o inducible) en el trofoblasto de las pacientes con PE, así como menor expresión de ARNm de superóxido dismutasa y catalasa en sangre periférica. Estos hallazgos sugieren que la PE se asocia a niveles disminuidos de enzimas antioxidantes tanto en la placenta como en sangre materna periférica (29).

### **ANTICUERPOS ANTI RECEPTOR TIPO-1 DE ANGIOTENSINA**

En el embarazo normal la sensibilidad vascular a la angiotensina II está disminuida. Sin embargo, en las pacientes con PE esta sensibilidad aumenta. Esta diferencia se debe probablemente a cierta predisposición genética, una respuesta inmune desadaptativa y desencadenantes ambientales (10, 30).

De estas pacientes con aumento de la sensibilidad, en un sub-grupo se han evidenciado anticuerpos anti-receptor tipo 1 de angiotensina (Anti-AT1), estos anticuerpos pueden activar el receptor AT1 en las células endoteliales, el músculo liso vascular y las células mesangiales (31).

Algunas células de estirpe B (CD19+ y CD5+) parecen relacionarse con la producción de Anti-AT1, ya que la adición de plasma de gestantes con PE a linfocitos B, aumenta la proporción CD19+ y CD5+ y la liberación por parte de éstas de auto-anticuerpos Anti-AT1. Por otra parte, si se da Rituximab (un anticuerpo frente a CD20, co-estimulante de las células B) a ratas con disminución de la perfusión uterina, los signos de PE disminuyen así como los Anti-AT1 (32).

Algunos investigadores proponen la teoría de que una infección por parvovirus podría actuar como factor predisponente, ya que el epítipo que reconocen los Anti-AT1 presenta muchas similitudes con las proteínas de la cápside del parvovirus B19 (30). Sin embargo, la presencia de Ig G anti parvovirus B19 no se ha podido relacionar con la existencia de Anti-AT1 o su actividad (33).

Los anticuerpos anti-AT1 pueden estimular la síntesis de NADPH-oxidasa, una enzima que actúa como factor limitante en la síntesis de ROS, conduciendo a un aumento del estrés oxidativo. Pueden también estimular la liberación mesangial y trofoblástica del inhibidor de factor activador del plasminógeno (PAI-1). Estos mecanismos aumentan la generación de trombina, deterioran la fibrinólisis y favorecen el depósito de fibrina. Los anticuerpos anti-AT1 pueden así mismo estimular la producción placentaria de sVEGFR-1, conduciendo con ello a un estado antiangiogénico (34).

En ratones a los cuales se les habían administrado Anti-AT1 de pacientes con PE, estos desarrollaron proteinuria, hipertensión, aumento de sVEGFR-1 y endoglina (35); cuando posteriormente se administró Losartán (un antagonista de los AT1) se consiguió atenuar los efectos (36).

**INFLAMACIÓN INTRAVASCULAR**

En el embarazo normal hay una activación de los granulocitos y monocitos circulantes, la magnitud de esta respuesta inflamatoria se ve incrementada en las pacientes con PE (37).

La inflamación vascular que aparece en esta patología parece estar causada por la liberación de micropartículas y nanopartículas del sincitiotrofoblasto a la circulación materna, así como de citokinas y quimiocinas sobre la activación de los NF- $\kappa$ B en el contexto de estrés oxidativo y en el retículo endoplasmático (38).

No obstante, aunque las manifestaciones de la PE se han atribuido a la inflamación intravascular, muchos estudios han demostrado que diversos síndromes obstétricos (parto pretérmino, RCIU o pielonefritis) la presentan sin desarrollar hipertensión ni proteinuria (37). Es por ello que se cree que, aunque es un rasgo de PE, no es suficiente para causarla.

**ACTIVACIÓN Y/O DISFUNCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES.**

La activación de las células endoteliales y la disfunción endotelial parecen tener un papel fundamental en la PE. De hecho, la proteinuria podría considerarse una manifestación del daño a la fenestración del endotelio glomerular.

En las pacientes con PE se ha visto un aumento de los niveles maternos de E-selectina (que, en la inflamación, media el primer contacto entre el endotelio y los neutrófilos o monocitos), así como de la proteína 1 de adhesión de las células vasculares (VCAM-1, que media la adhesión de los neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos) (39). Sin embargo, estos biomarcadores no son específicos de PE, puesto que aparecen también en patologías como el RCIU (40).

La activación de las células endoteliales así como su disfunción parecen secundarias a la inflamación vascular. Las diferentes formas de presentación clínica serían consecuencia del grado de inflamación y la susceptibilidad individual de las mismas (10).

**ACTIVACIÓN PLAQUETARIA Y DE TROMBINA.**

La PE se ha asociado a trombocitopenia, debido al consumo plaquetario. Sin embargo, la trombocitopenia puede ocurrir antes del desarrollo de hipertensión, es por ello que muchas líneas de investigación apoyan la teoría de una alteración en la activación plaquetaria (10).

Esta anomalía endotelio-plaquetaria parece deberse a una deficiencia de prostaglandinas. Se han observado niveles disminuidos de algunos metabolitos de las prostaciclina en muestras hemáticas de pacientes con PE. De hecho, la placenta de estas pacientes produce más cantidad de troboxano A<sub>2</sub> que de prostaciclina (vasodilatadoras e inhibidoras de la agregación plaquetaria), a través de la enzima ciclooxigenasa-1 (COX 1) y COX 2, siendo el tromboxano A<sub>2</sub> un activador de la

agregación plaquetaria y la vasoconstricción (41). De hecho, parece que la acción protectora de la aspirina a dosis bajas se basa en la inhibición de la COX, invirtiendo la relación tromboxano/prostaciclina (42, 43).

Una característica importante de la PE es la activación de la cascada de la coagulación, ya que, como hemos visto, se ha demostrado un exceso de producción de trombina. Esta activación de la trombina conduciría al depósito de fibrina en múltiples órganos, lo que es un factor fundamental en la fisiopatología de la PE.

### **EL ESTADO ANTI-ANGIOGÉNICO.**

La formación de nuevos vasos a partir de los preexistentes es esencial para el desarrollo de la gestación normal. Como ya hemos comentado, la existencia de un ambiente anti-angiogénico juega un papel crucial en el desarrollo de esta patología.

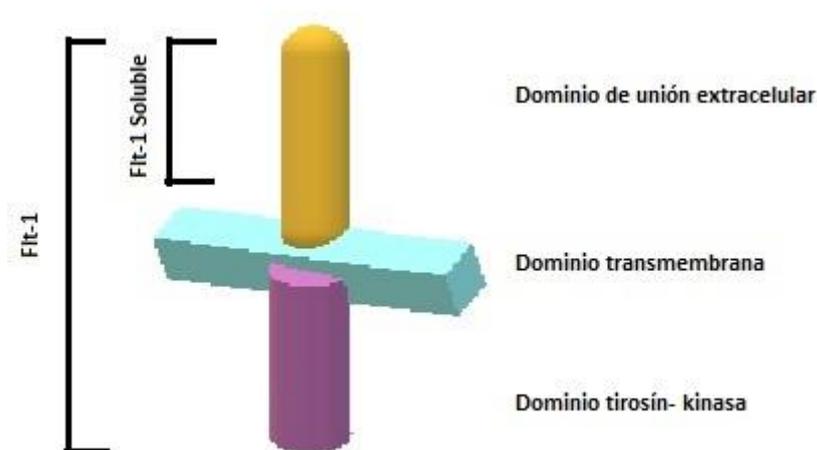


Figura 2.

**Estructura del receptor *Fms-like tyrosine kinase 1 (Flt-1)* y de su variante soluble *sFlt-1*.**

Extraído y modificado de Tesis Doctoral Dr. Ignacio Herráiz (44)

Los estudios sobre perfiles de expresión génica, han permitido demostrar el aumento de la expresión, en los tejidos placentarios de embarazos complicados con PE, de la forma soluble de la proteína tirosín-kinasa 1 (sFlt1), que se conoce como un importante factor implicado en la angiogénesis y la vasculogénesis, y que se ha encontrado en niveles elevados en el suero de gestantes que padecieron PE. Esta proteína actúa como un potente factor anti-angiogénico endógeno, antagonista de dos factores pro-angiogénicos conocidos como el factor de crecimiento vascular o *vascular endothelial growth factor* (VEGF) y el factor de crecimiento placentario o *placental growth factor* (PlGF). La sFlt1 se adhiere a los dominios de unión de PlGF y VEGF, variando la configuración de estas proteínas de modo que impide su interacción con los receptores endoteliales de superficie y por tanto induciendo la disfunción endotelial (45). La sFlt1

es una forma parcial del receptor de VEGF sintetizado por el citotrofoblasto y conocido como Flt1, en la que solamente se sintetiza su dominio extracelular (Figura 2). Al estar desposeída de los dominios transmembrana e intracitoplasmático, la sFlt1 puede ser liberada a la circulación y, al conservar la porción en la que se encuentra la zona receptora, es capaz de unirse a VEGF y PlGF (45, 46).

Esto puede apreciarse, por ejemplo, en el aumento de los niveles de sVEGFR-1 en las pacientes con PE, así como el descenso de VEGF libre y el PlGF. Aunque la fuente principal de sVEGFR-1 en estas pacientes es la placenta, se ha visto que puede producirse también en sangre periférica en los monocitos, macrófagos, las células endoteliales y el músculo liso vascular (45, 47).

La reducción del flujo útero-placentario, la lesión del árbol vellositario, la liberación sincitial de factores anti-angiogénicos, el estrés oxidativo, los anticuerpos anti-AT1, las citoquinas proinflamatorias, el exceso de trombina y la hipoxia, parecen ser todos responsables del desequilibrio entre factores angiogénicos y anti-angiogénicos, a favor del estado anti-angiogénico, en la PE (Figura 3).

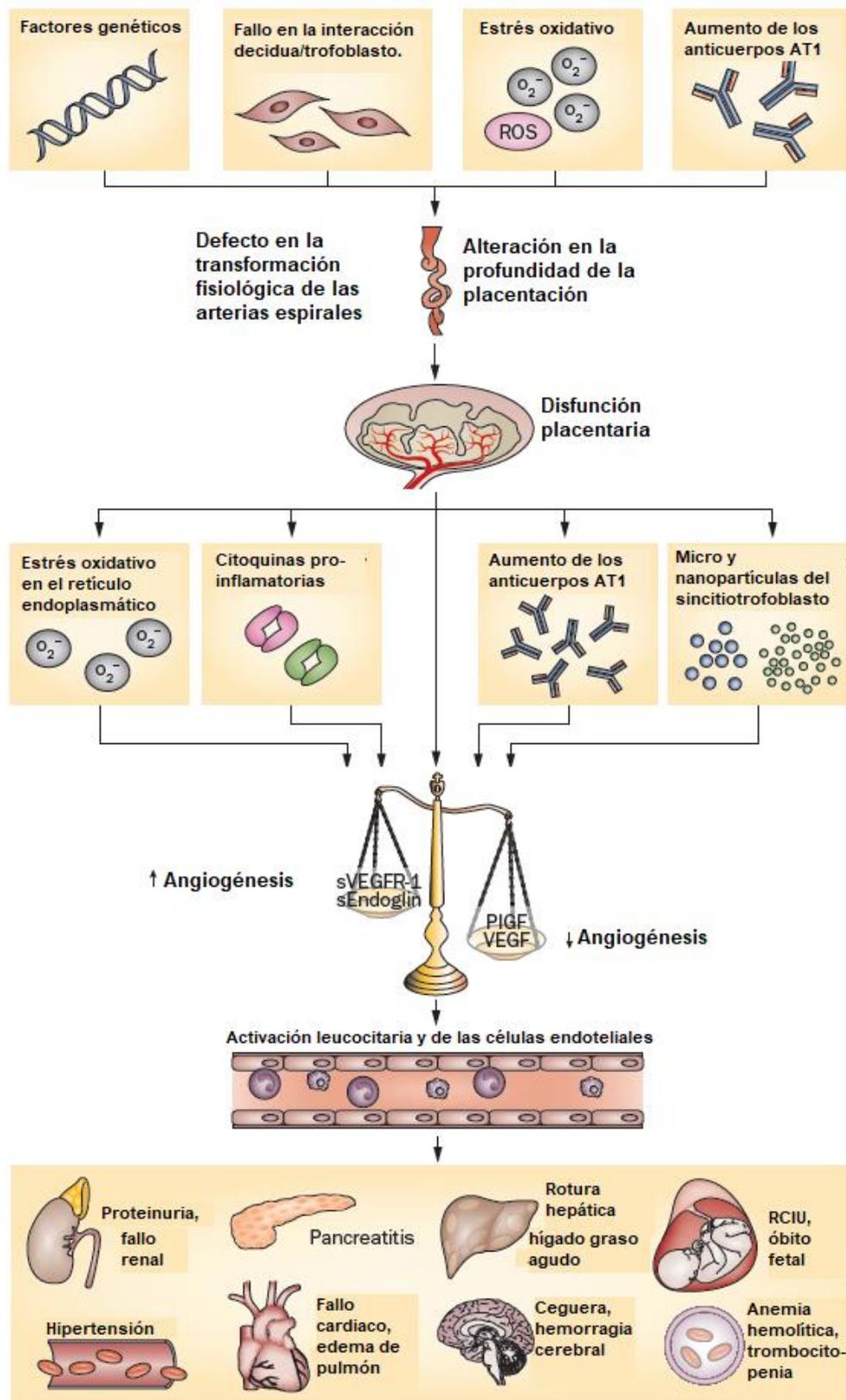


Figura 3.

*Fisiopatología de la preeclampsia.*

Factores genéticos y ambientales (exposición preconcepcional a antígenos paternos) alteran la inmunomodulación normal del embarazo conduciendo a alteraciones del trofoblasto y la decidua, la

invasión endometrial de poca profundidad y fallo de la transformación de las arterias espirales. El grado de isquemia dependerá de la severidad del daño placentario y las necesidades fetales.

Los malos resultados obstétricos se deben al desajuste entre estos dos factores. La presentación clínica dependerá del momento y la gravedad de la alteración (óbito fetal, RCIU, PE con RCIU, etc.). La PE es el resultado de un fallo en la respuesta adaptativa que implica a la liberación de citoquinas inflamatorias, los anticuerpos anti-AT1, factores angiogénicos y antiangiogénicos y sustancias derivadas del sincitiotrofoblasto que pasan a la circulación materna. En su conjunto, estos factores inducen la activación de los leucocitos, inflamación intravascular, disfunción de las células endoteliales y exceso de trombina. La presentación de esta patología es el resultado de todos estos procesos en los órganos diana.

Abreviaturas: AT1, receptor tipo 1 de la angiotensina II ; RCIU, retraso del crecimiento intrauterino; PlGF, factor de crecimiento placentario; VEGF, factor vascular de crecimiento endotelial; VEGFR-1, receptor tipo 1 del factor vascular de crecimiento endotelial. Extraído y modificado de Chaiworapongsa 2014 (10).

### **HIPERTENSIÓN Y PROTEINURIA INDUCIDAS POR SVEGFR-1**

Las principales alteraciones clínicas que ocurren en la PE pueden ser atribuidas a esta disfunción endotelial generalizada: la hipertensión a través del fallo endotelial en la regulación del tono vascular, la proteinuria por el aumento en la permeabilidad vascular glomerular, el fallo hepático mediante la isquemia causada por el daño endotelial y la coagulopatía como resultado de la inadecuada expresión endotelial de factores pro y anti-coagulantes.

El sVEGFR-1 actúa en nuestro organismo uniéndose e inhibiendo la actividad biológica del PlGF y el VEGFR como hemos visto. El VEGFR es importante en el funcionamiento y mantenimiento de las células endoteliales, especialmente en el endotelio fenestrado, existente en cerebro, hígado y glomérulo renal (48).

Los niveles de sVEGFR-1 y los de óxido nítrico en sangre materna se correlacionan inversamente en la PE (49). De hecho, este factor disminuye los efectos del óxido nítrico, aumentando el tono vascular y manteniendo la perfusión uterina. Además, el sVEGFR-1, incrementa la sensibilidad de las células endoteliales a los factores pro-inflamatorios, lo que haría converger las vías anti-angiogénica e inflamatoria de desarrollo de PE (50).

El sVEGFR-1 actúa así mismo sobre el VEGF-A en los podocitos. La expresión adecuada de VEGF-A en podocitos se ha demostrado fundamental en el buen funcionamiento glomerular (51).

### **PAPEL DE LA ENDOGLINA**

La endoglina (sEng) es un correceptor de superficie celular de TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 3, e induce la migración y proliferación de las células endoteliales (52).

De manera experimental se ha observado que las alteraciones de la función de estos receptores desarrollan síndrome de HELLP en ratones. Además se han observado niveles elevados de endoglina en pacientes con PE, antes y tras el desarrollo clínico de la misma, pudiendo correlacionarse los niveles con la severidad del cuadro (52, 53).

De forma interesante, la sEng actúa sinérgicamente con la sFlt1 para inducir disfunción endotelial, y la administración simultánea de ambas proteínas anti-angiogénicas aumenta la capacidad de la sEng para inducir anemia microangiopática y trombocitopenia. Muchas de las mujeres que padecen PE sufren una elevación de los niveles circulatorios de sEng meses antes de que comiencen las manifestaciones clínicas, y de forma asociada a un incremento en el ratio sFlt1/PIFG (53).

### **FACTORES METABÓLICOS**

La PE comparte así mismo muchos factores etiopatogénicos y manifestaciones con la aterosclerosis. Recientes hipótesis defienden que la PE podría ser una manifestación “específica del embarazo” del riesgo incrementado de esta patología, con las interacciones genético-ambientales que ella conlleva (16).

En ambas patologías aparece un perfil de dislipemia similar, con elevación de los triglicéridos, una reducción de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas (54) Además pacientes que han padecido PE presentan un mayor riesgo de HTA, enfermedad isquémica cardiaca y tromboembolismo venoso (55).

Por otra parte, el embarazo normal conduce a ciertos cambios metabólicos asociados a la resistencia a la insulina que se manifiestan como una hiperglucemia relativa, la hiperlipidemia y cierto estado pro-coagulante (56). Estos cambios fisiológicos pondrían “a prueba” al organismo materno, como si de un test de estrés se tratara, haciendo emerger, en forma de PE, a aquellas pacientes incapaces de manejar correctamente esta sobrecarga.

Como hemos visto, la hipertensión no es la causa de la PE, sino una adaptación materna para mantener la perfusión uterina, sin embargo esta respuesta adaptativa a un estímulo isquémico puede descontrolarse originando patología materna severa, como los accidentes cerebrovasculares o incluso la muerte.

Algunos de estos factores de predisposición para PE, puede detectarse en la madre semanas antes de que se desarrolle la clínica (57). Así ocurre con la hipersensibilidad a la angiotensina II, las alteraciones en la medición de flujo de arterias uterinas o la elevación de los factores angiogénicos. En este largo periodo sub-clínico, nace la oportunidad de prever o prevenir la PE.

## 3. Definición y clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo

### 3.1. CONCEPTOS PREVIOS EN LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

La PE es un síndrome que clásicamente se ha reconocido clínicamente por la aparición de hipertensión arterial y proteinuria, pero que constituye una enfermedad multiorgánica que se inicia mucho antes de su debut clínico, y que incluso puede presentarse sin hipertensión.

La PE no se entiende como una patología concreta, sino como un síndrome complejo y heterogéneo que afectan tanto a la madre como al feto, con espectro clínico muy amplio.

Aunque la PE aparece generalmente de forma súbita en el tercer trimestre, el daño inicial que la desencadena parece generarse, muy probablemente, en el primer trimestre de la gestación, al inicio de la invasión trofoblástica de las arteriolas.

Parece probable que la PE sea la expresión fenotípica de dos mecanismos distintos, por un lado, la predisposición materna a la patología cardiovascular (58), que ante el estrés de los cambios fisiológicos del embarazo se manifiesta como PE, y por otro, un fallo en la invasión trofoblástica, que conduce a hipoxia y a la liberación de factores inflamatorios que causan alteraciones endoteliales y con ellas una microangiopatía generalizada y PE (10, 58).

Para poder diagnosticarla y clasificarla se hace necesario aclarar una serie de conceptos, que expondremos basándonos en los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y el “American College of Obstetricians and Gynecologist”.

#### **3.1.1 HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO**

El diagnóstico de hipertensión en el embarazo se realiza cuando en dos o más tomas separadas por 6 horas, la paciente presenta una presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg y/o una presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg.

No se admite ya, por su baja especificidad, el incremento de 30 mmHg en la PAS ó de 15 mmHg en la PAD respecto a la tensión arterial del primer trimestre o pregestacional, cuando los valores absolutos son inferiores a 140/90 mmHg.

En el caso de PAS mayor o igual de 160 mmHg o PAD o igual de 110 mmHg, la hipertensión arterial (HTA) puede ser confirmada en un intervalo de tiempo más corto (minutos) para facilitar el inicio del correspondiente tratamiento antihipertensivo.

#### **3.1.2. PROTEINURIA EN EL EMBARAZO**

La proteinuria se define como la presencia de 300 o más mg de proteínas en orina recogida durante 24 horas. El punto de corte fijado en 300 mg coincide

aproximadamente con el percentil 99 de excreción urinaria de proteínas en 24 horas en gestantes sanas (59).

Este hallazgo se suele correlacionar, en ausencia de infección urinaria, con  $\geq 30$  mg/dl en una muestra aleatoria de orina (1+ en tira reactiva) (60, 61).

Dado que no siempre es posible recoger orina durante 24 horas, también se admite la valoración de proteinuria mediante el uso de tiras de orina (61). Este método es barato, sencillo y ampliamente utilizado. Sin embargo, su relación con la proteinuria de 24 horas no es óptima: una proteinuria de 1+ ( $\geq 30$  mg/dL) en tira de orina predice una proteinuria  $\geq 0,300$  mg en 24 horas con una sensibilidad del 60-70% para una especificidad del 80%. Esto se debe a que el grado de proteinuria puede fluctuar ampliamente a lo largo del día, especialmente en los casos de PE, puesto que existen fenómenos de vasoespasmos. Si bien un resultado de 2+ es mucho más específico, también es cierto que hasta un 12% de casos en los que solamente se objetivan “trazas” de proteínas en la tira de orina, tienen proteinuria  $\geq 0,300$  mg en 24 horas (62). Los resultados de la tira de orina pueden ser mejorados con el análisis rápido del ratio proteína/creatinina (“spot urine”) en una muestra de orina, que presenta una sensibilidad del 85% para una especificidad del 75% aproximadamente usando como punto de corte 30 mg/mmol (63).

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) ha establecido que una ratio proteína/creatinina en orina mayor o igual a 0.3 es indicativa de proteinuria para el diagnóstico de PE, sin necesidad de tener que hacer el análisis de proteinuria en 24 horas (61).

## 3.2 CLASIFICACIÓN Y DEFINICIÓN DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Se debe diferenciar la PE de otros THE, como la hipertensión gestacional o la hipertensión crónica (HTAc), ya que la PE es el THE que confiere un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Dentro del espectro de los THE, encontramos las siguientes patologías (64).

### **2.2.1 HIPERTENSIÓN CRÓNICA**

Se define como la hipertensión presente antes del inicio del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación. La hipertensión diagnosticada después de la semana 20, pero que persiste a las 12 semanas tras el parto, se clasifica también como hipertensión crónica.

### **3.2.2 PREECLAMPSIA**

Se define como la hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de proteinuria. Excepcionalmente, en casos de hidrops o enfermedad trofoblástica gestacional, la hipertensión puede aparecer antes de las 20 semanas.

Sin embargo, el ACOG ha excluido la proteinuria como criterio diagnóstico esencial de PE, de tal manera que en ausencia de proteinuria se puede hacer el diagnóstico de PE ante la existencia de HTA gestacional y al menos uno de los siguientes signos o síntomas de afectación sistémica (61):

- Proteinuria (mayor o igual a 300 miligramos de proteínas en orina de 24 horas o la existencia de una ratio proteína/creatinina en orina mayor o igual a 0.3 o la presencia de 1 “+” en una tira de orina como medida semi-cuantitativa si no es posible realizar alguno de los dos métodos anteriores) (60).
- Trombocitopenia (recuento plaquetario menor a 100.000/ $\mu$ l).
- Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor a 1.1 mg/dl o el doble de los valores previos de creatinina).
- Alteración de la función hepática (elevación de las transaminasas hepáticas séricas dos veces por encima del valor normal).
- Edema pulmonar.
- Clínica neurológica.

### **3.2.3 ECLAMPSIA**

La eclampsia es la aparición, en una gestante con PE, de convulsiones no atribuibles a otras causas (accidentes cerebrovasculares, enfermedades hipertensivas, lesiones del sistema nervioso central ocupantes de espacio, enfermedades infecciosas o enfermedades metabólicas) antes, durante o hasta 4 semanas post-parto. Se da en un 2% de pacientes con PE en ausencia de tratamiento preventivo, y hasta en un 16% puede verse sin HTA asociada.

### **3.2.4 PREECLAMPSIA SOBREAÑADIDA A HIPERTENSIÓN CRÓNICA**

La PE sobreañadida a una hipertensión crónica comporta un empeoramiento del pronóstico materno-fetal. El diagnóstico es difícil y se deberá sospechar siempre ante la aparición de uno o más de los signos o síntomas de afectación multiorgánica descritos antes en la PE. En gestantes con enfermedad renal crónica, el diagnóstico se realizará ante un incremento brusco de la hipertensión y de la proteinuria.

### **3.2.5 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL**

Se define como la aparición de hipertensión sin proteinuria después de las 20 semanas de gestación. Dentro de este grupo se incluyen un grupo heterogéneo de procesos, cuyo diagnóstico se realizará en la mayor parte de ellos de forma retrospectiva. Así, una hipertensión gestacional puede corresponder a:

- PE en fase precoz en la que aún no haya aparecido la proteinuria.
- Hipertensión transitoria en los casos en que sólo exista hipertensión que desaparezca dentro de las 12 semanas postparto o
- Hipertensión crónica si persiste más allá de las 12 semanas postparto.

### 3.3 CLASIFICACIÓN DE LA PREECLAMPSIA

#### **3.3.1 EN FUNCIÓN DE SU GRAVEDAD**

##### A) PREECLAMPSIA LEVE

Se entiende como PE leve a la presencia de HTA y proteinuria sin ninguno de los criterios de gravedad de la enfermedad.

##### B) PREECLAMPSIA GRAVE

Pese a la importancia de la patología que nos ocupa, no hay un criterio unánime a nivel internacional a la hora de establecer los elementos de gravedad de la PE.

Los criterios más aceptados en general son los del ACOG 2013, que consideran criterio de gravedad la presencia de uno de los siguientes factores:

- Elevación grave de la PA: PAS mayor o igual de 160 mm Hg o PAD mayor o igual de 110 mm Hg en dos determinaciones separadas al menos 4 horas estando la paciente en reposo en cama (salvo que sea necesario iniciar tratamiento antihipertensivo antes de ese tiempo).
- Trombocitopenia: recuento plaquetario menor a 100.000 plaquetas/ml.
- Alteraciones hepáticas:
  - Alteración de la función hepática, con elevación de la concentración sanguínea de las enzimas hepáticas dos veces por encima de su valor normal.
  - Dolor importante y persistente en hipocondrio derecho y/o epigastria que no responden a medicación, ni pueden ser explicados por otros diagnósticos.
- Insuficiencia renal progresiva (creatinina sérica mayor de 1.1 mg/dl o duplicación de sus valores previos en ausencia de otra patología renal). El ACOG ha eliminado la oliguria como criterio de gravedad, sin embargo, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) sí considera grave una diuresis menor a 500 ml en 24h.
- Edema agudo de pulmón.
- Síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC) tales como:
  - Fotopsias, escotomas, amaurosis o visión borrosa.
  - Cefalea importante o que persiste a pesar de la analgesia.
  - Alteración del estado mental.

Clásicamente se han añadido a los anteriores criterios la presencia de CIR y la existencia de proteinuria en altos niveles, como factores determinantes de gravedad de la PE, de hecho, ambos criterios siguen vigentes en el protocolo de la SEGO (64) (Tabla 1).

**Tabla 1.****Criterios de gravedad de la SEGO.**

Se considera PE grave si cumple uno o más de los criterios expuestos.

Extraído y modificado del Protocolo de la SEGO para trastornos hipertensivos del embarazo.

<b>Criterios diagnósticos de preeclampsia severa.</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PA sistólica <math>\geq</math> 160 mm Hg y/o PA diastólica <math>\geq</math> 110 mm Hg en dos determinaciones separadas por 6 horas, estando la paciente en reposo en cama.</li> <li>• Proteinuria <math>\geq</math> 2 gramos en orina de 24 horas.</li> <li>• Oliguria <math>\leq</math> 500 ml en 24 horas.</li> <li>• Creatinina sérica <math>&gt;</math> 1.2 mg/dl.</li> <li>• Alteraciones cerebrales o visuales (hiperreflexia con clonus, cefalea severa, escotomas, visión borrosa, amaurosis).</li> <li>• Edema de pulmón o cianosis.</li> <li>• Dolor epigástrico o en hipocondrio derecho.</li> <li>• Alteración de las pruebas funcionales hepáticas.</li> <li>• Alteraciones hematológicas: trombocitopenia (<math>&lt;</math>100.000 mm<sup>3</sup>), CID, hemólisis.</li> <li>• Afectación placentaria con manifestaciones fetales (CIR).</li> </ul>

Sin embargo, el ACOG ha decidido no mantener el CIR como criterio de gravedad, ya que considera que el manejo del mismo es igual ante la presencia o no de PE (61).

El criterio más controvertido ha sido siempre la proteinuria, ya que, a lo largo del tiempo y según la sociedad de la que se tratara, se han fijado diferentes puntos de corte para considerar que estábamos ante una PE grave o no.

Así, la SEGO en su protocolo asistencial vigente actualmente sigue estableciendo la existencia de 2 gramos de proteinuria en 24 horas como criterio de gravedad de la PE en concordancia con lo establecido por el National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) (64, 65). Sin embargo, tanto la Sociedad Canadiense como Americana de Hipertensión establecían el punto de corte en 3 gramos (65, 66), y el ACOG establecía, hasta su última actualización de 2013 ya comentada, 5 gramos como punto de corte para considerarlo como criterio de gravedad.

Estas oscilaciones en los niveles de proteinuria se deben a que con el paso del tiempo, diferentes estudios han ido apuntando a la poca importancia del valor de la proteinuria en relación con la aparición de las complicaciones de la PE. De tal manera que la actualización de UpToDate® del 2010 en relación a la PE, aunque mantenía la proteinuria de 5 gramos como criterio de gravedad, recomendaba no tomar una conducta activa para finalizar la gestación, si el único criterio de gravedad de la enfermedad era dicha proteinuria masiva.

Por último, hay que recordar que las pacientes con PE severa y afectación hepática pueden desarrollar una grave complicación conocida como síndrome de HELLP. Se trata de un acrónimo que hace referencia a la asociación de hemólisis, niveles elevados de enzimas hepáticas y plaquetopenia. Probablemente representa una forma severa de PE, pero la relación entre los dos trastornos es controvertida, ya que en torno a un 15-20% de los pacientes con síndrome de HELLP no tienen antecedente de HTA o proteinuria (1).

### **3.3.2 EN FUNCIÓN DE SU MOMENTO DE DEBUT**

En general ha sido aceptado en la comunidad científica, que otra forma de clasificación de la PE es en función del momento de debut (67), dividiéndose en precoz, con debut antes de las 34 semanas, o tardía, a las 34 semanas o más tarde. Hay, de hecho, grandes diferencias en la fisiopatología de estos dos tipos de PE:

- Esto queda especialmente patente en la **PE precoz**, que aun siendo el sub-tipo menos frecuente, es la responsable de la mayor parte de los casos de prematuridad, RCIU y morbilidad materna a corto y largo plazo (68). En la PE precoz, el estudio anatomopatológico de la placenta, a menudo muestra cambios trombóticos en el árbol vellositario (19).
- Por otra parte, la **PE tardía** parece estar más relacionada con la predisposición metabólica y cardiovascular materna a la disfunción endotelial, comparte además factores de riesgo con los relacionados con la patología cardíaca en adultos, la hipertensión, obesidad, alteraciones del metabolismo de la glucosa y la dislipemia. La placenta en estos casos puede ser histológicamente normal o presentar mínimas alteraciones. Consecuentemente, el estudio mediante Doppler pulsado de las arterias uterinas puede mantenerse dentro de la normalidad (69).

Así pues, se distingue:

- PE PRECOZ: aunque se han planteado diferentes puntos de corte como definición de la *“early onset”* PE, en general, se define la PE precoz como aquella que aparece antes de la semana 34 de gestación (70).
- PE TARDÍA: aquella que debuta después de la semana 34 de gestación.

## 4. Epidemiología de la PE

La incidencia de PE a nivel mundial se estima entre un 2 y un 8%, como ya hemos comentado, sin embargo, se sabe que esta varía mucho en función de los países y la raza materna (4, 71).

En nuestro país, la frecuencia encontrada ha sido significativamente menor a la publicada en países anglosajones, donde se ha llegado a calcular una incidencia de entre el 12 y el 22 % (61). En España existen pocas estimaciones de la misma. El único estudio multicéntrico publicado data de 1987, elaborado por Comino y cols, y recoge 70.073 partos acontecidos en 23 hospitales españoles, encontrando una incidencia de THE del 2.23%, correspondiendo el 1.4% a PE (72). Posteriormente, el mismo autor publicó otro trabajo con datos de población andaluza en el que la frecuencia global de THE fue del 2.59% (73). En 2009 Cortés encuentra, en una muestra de 2.546 gestantes vallisoletanas, una incidencia de PE del 1.05% (74).

Sin embargo, es posible que desde entonces la incidencia en España haya aumentado ligeramente, de manera similar a lo ya encontrado en otros países. Los datos más recientes corresponden al trabajo realizado por Scazzocchio y cols en el que encontraba, en una muestra de 5.170 gestantes en el primer trimestre, un 2.6 % de incidencia de PE en población catalana (75). En 2017 la misma autora publicó un artículo en el que reportaba un 4% de incidencia de PE en una muestra de 4.621 gestantes catalanas de bajo riesgo (76). En una población similar, Crovetto y cols hallaron en 2015 una frecuencia de PE del 3.2% (77). Sin embargo, ninguno de estos artículos más recientes fueron diseñados para calcular incidencia de PE, sino para elaborar o validar modelos de cribado para la misma.

## 5. Cribado de preeclampsia

Los criterios tradicionales para considerar adecuada una prueba de cribado fueron definidos por Wilson y Junger para la OMS en 1968 (78), y han sido adaptados para el ámbito obstétrico por Cuckle y Wald (79) (tabla 2).

**Tabla 2.**

*Principios de Cuckle y Wald para la realización de pruebas de cribado en obstetricia (79).*

Trastorno:	Bien definido
Prevalencia:	Conocida
Historia natural:	Trastorno clínicamente importante con tratamiento efectivo disponible
Economía:	Costo-efectivo
Equipamiento:	Disponible o fácilmente instalable
Aceptabilidad:	Los procedimientos que suceden a un resultado positivo son aceptados por las autoridades y los pacientes
Equidad:	Acceso igualitario a las pruebas de cribado
Prueba:	Sencilla y segura
Realización de la prueba:	Se conoce la distribución de los resultados de la prueba en los individuos afectados y no afectados, con escaso solapamiento y un punto de corte definido que resulte apropiado

El despistaje de PE nos lleva a detectar precozmente un trastorno bien definido y clínicamente importante, con equipamiento accesible. Siendo una prueba sencilla, segura y de gran aceptabilidad, su aplicación rutinaria a todas las pacientes que acuden

a la ecografía de cribado de cromosomopatías aseguraría un acceso igualitario a la prueba.

Basándonos en estos criterios, hay algunos aspectos importantes que caracterizan al cribado de cualquier patología y condicionan su introducción. En primer lugar, el cribado se aplica a población que no presenta síntomas de la enfermedad que se criba. En segundo lugar, en la mayoría de los casos, sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padecerá la enfermedad o condición específica objeto del cribado y, por tanto, se va a beneficiar de la intervención. Por último, el cribado, como la mayoría de intervenciones, produce efectos adversos de diferente gravedad y magnitud (falsos positivos, complicaciones de la pruebas diagnósticas, sobre-tratamiento, etc.).

En el caso de la PE, el cribado se aplica a pacientes sin la enfermedad, de las cuales, teniendo en cuenta las cifras de incidencia publicadas en España, entre un 1.1 y un 4% (72, 73, 75, 76) la padecerá en algún momento de la gestación y/o puerperio. A pesar de que es una patología poco frecuente, su incidencia es mucho mayor que la de la trisomía 21, que afecta a un 0.14% de los embarazos, y cuyo cribado se realiza sistemáticamente en la mayoría de los centros desde hace años (80). Por otra parte, las pacientes cribadas positivamente como de alta probabilidad de padecerla, deberían recibir tratamiento con aspirina si no tienen contraindicación para la misma, según el estudio ASPRE publicado recientemente (81) .

Es por ello que desde hace tiempo el deseo de predecir la PE, con la intención de un mejor control prenatal para intentar disminuir la morbi-mortalidad materna y fetal, hacía importante el desarrollo de un programa de cribado (82, 83). Pero es actualmente, con la existencia de la aspirina como tratamiento preventivo (81), cuando la fiabilidad, reproductibilidad y eficiencia de este cribado es más importante, sobre todo en el primer trimestre.

Es en este momento de la gestación, el primer trimestre, cuando el tratamiento preventivo con aspirina ha demostrado mayor beneficio (84-87). Tanto la predicción como el tratamiento con AAS parece obtener mejores resultados con la PE precoz, siendo esta la que más incrementa la morbimortalidad perinatal y las complicaciones maternas a corto y largo plazo (5, 8, 70, 88).

Sin embargo, la amplia diversidad que abarca el espectro de la PE, dificulta la posibilidad de encontrar un único marcador común, que permita identificar todas sus formas. Una orientación aparentemente más adecuada a las particularidades de la patología es la de combinar varios marcadores, siguiendo el exitoso ejemplo del cribado combinado del primer trimestre para las cromosomopatías.

## 5.1 FACTORES PREDICTORES DE PREECLAMPSIA

### **5.1.1 FACTORES DE RIESGO MATERNOS**

Consideraremos factores de riesgo de PE maternos o “*a priori*” los que pueden ser detectados mediante la historia clínica materna (Tabla 3).

Tabla 3.

*Factores de riesgo maternos preconceptionales (1, 89-93).*

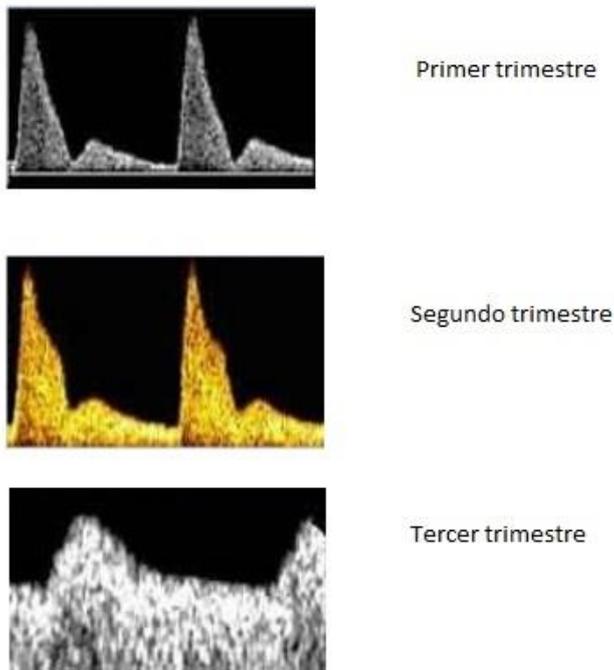
<i>Condición</i>	<i>Relación</i>
Nuliparidad o primipaternidad	RR 2.91 95% IC [1.28-6.61]
Intervalo prolongado entre gestaciones	
Exposición limitada a esperma	
Gestación mediante técnica de reproducción asistida, especialmente si existe donación de esperma, ovocitos o embriones	RR 1.8 95% IC [1.60-2.10]
Pareja masculina cuya madre o pareja anterior tuvo PE	
Antecedente de PE en un embarazo anterior	RR 7.19 95% IC [5.85-8.83]
Historia familiar de PE	RR 2.90 95% IC [1.70-4.93]
Edad materna > 35 años	RR 1.2 95% IC [1.10-1.30]
Obesidad materna (Si IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> )	RR 2.80 95% IC [2.60-3.10]
Diabetes pre-gestacional	RR 3.56 95% IC [2.54-4.99]
Bajo peso materno al nacer	
HTA crónica	RR 8.70 95% IC [2.77-27.33]
Enfermedad renal crónica	RR 5.10 95% IC [4.00-6.50]
Trombofilias (Anticuerpos antifosfolípido)	RR 9.72 95% IC [4.34-21.75]
Lupus eritematoso sistémico	RR 2.50 95% IC [1.00-6.30]
Etnia materna: Raza negra	OR 3.64 95% IC [1.84-7.21]
Infecciones maternas	

### **5.1.2 ESTUDIO DOPPLER DE LAS RESISTENCIAS EN ARTERIAS UTERINAS**

El estudio ecográfico de la onda de velocidad de flujo (OVF), que se genera en las arterias uterinas (AUt) mediante la aplicación de la técnica Doppler, permite orientar indirectamente acerca del estado de la circulación útero-placentaria.

Las resistencias de la circulación útero-placentaria pueden ser evaluadas de forma indirecta mediante el estudio del Doppler de las AUt, puesto que a través de ellas pasa todo el flujo útero-placentario, por lo que las resistencias en estos puntos reflejan los cambios ocurridos en el árbol vascular distal. De alguna manera podríamos considerar que las AUt ofrecen un resumen global de las resistencias de la vascularización uterina.

En un embarazo normal, el estudio Doppler de las AUt pone de manifiesto que las resistencias al flujo en las AUt disminuyen gradualmente al aumentar la edad gestacional, siendo especialmente ostensible su transformación durante la segunda oleada trofoblástica, desapareciendo la escotadura protodiastólica o “notch” (Figura 4).



**Figura 4.**

***Evolución del estudio Doppler de arterias uterinas durante la gestación.***

Primer trimestre: Resistencia elevada en arterias espirales, escaso flujo diastólico y “notch” evidente. Segundo trimestre: se completa la primera oleada trofoblástica y comienzan a disminuir las resistencias en las arterias espirales (aumento en el flujo diastólico de las arterias uterinas), aunque puede persistir un pequeño “notch”. Tercer trimestre y final del segundo trimestre: se completa la segunda oleada trofoblástica, que transforma a las arterias espirales en vasos de baja resistencia (abundante flujo diastólico en las arterias uterinas) con pérdida de sus propiedades elásticas (ausencia de “notch”).

Las resistencias de las AUt sufren un descenso progresivo a lo largo del embarazo. Esta disminución es pronunciada hasta la semana 18, moderada entre las semanas 18 y 28, y leve entre las semanas 28 y 34. Entre las semanas 34 y 41 los valores permanecen estables (94).

Esto no ocurre así en las pacientes con PE, que mantienen la resistencia aumentada en estas arterias como resultado de la ausencia de transformación en las arterias espirales.

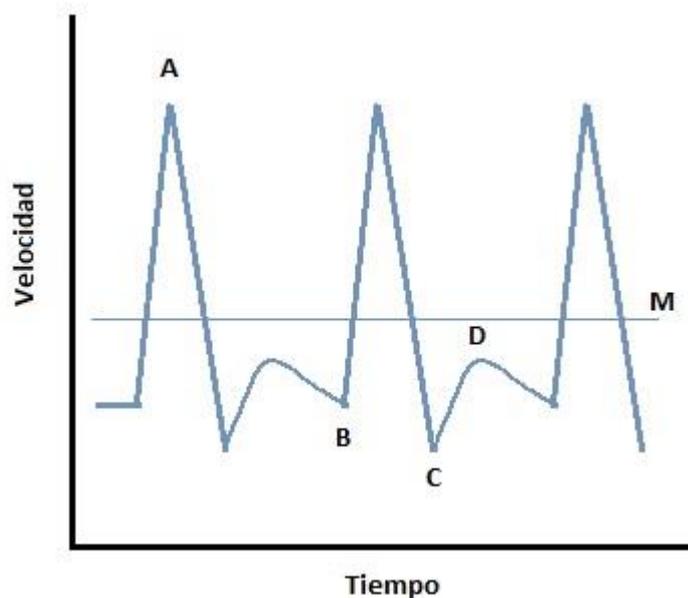
Es por ello que numerosos estudios han publicado resultados relacionando el flujo Doppler en arterias uterinas con la PE o el RCIU (95-98).

Las medidas más utilizadas para evaluar el flujo en las arterias uterinas son el índice de pulsatilidad (definido como la diferencia entre el pico de velocidad sistólica y la velocidad diastólica tardía dividida entre la velocidad media de flujo:  $(A - B) / M$  (AUI-IP), y la valoración cualitativa de la existencia de “notch” (Figura 5).

Figura 5.

*Esquema de una onda de velocidad de flujo normal en una arteria uterina en el primer trimestre de la gestación.*

A: pico de velocidad de flujo sistólico. B: velocidad de flujo telediastólico. C: nadir del "notch". D: acmé del "notch". M: media de la velocidad de flujo durante un ciclo cardíaco.



La evaluación del "notch" tiene como inconveniente el estar sujeta a cierta subjetividad, ya que, aunque a veces es evidente, otras es prácticamente inapreciable. Además es una variable cualitativa, por lo que diferentes ángulos en la escotadura no se ven representados en su valoración.

Por lo que refiere a los valores del AUt-IP, no existe consenso respecto al establecimiento de un punto de corte concreto para el cribado de la PE en primer trimestre. De igual modo a lo que ocurre con la translucencia nucal, los valores varían considerablemente entre la semana 11+0 y la 13+6, por lo que parece razonable tener en cuenta la edad gestacional al valorar los resultados del Doppler AUt-IP en primer trimestre, calculando los múltiplos de la mediana (MoM).

El estudio Doppler de resistencia en arterias uterinas en el primer trimestre puede realizarse de la semana 11+0 a la semana 13+6 de gestación, vía abdominal o transvaginal. Sin embargo el abordaje abdominal se prefiere por ser menos invasivo y tener una buena reproducibilidad inter-observador (69).

### **5.1.3 BIOMARCADORES**

Otros marcadores bioquímicos han sido propuestos para el cribado de PE, incluyendo la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), la endoglina soluble, el sFlt-1, el PIGF, la inhibina A, la activina A, la desintegrina y metaloproteasa ADAM12 y la proteína placentaria 13 (PP13) (Tabla 4)(99, 100).

Tabla 4.

**Marcadores bioquímicos del primer trimestre asociados con preeclampsia.**

Tomado y modificado de Khong (69).

Biomarcador	Mecanismo de acción	Niveles asociados con PE
PAPP-A	Metaboloproteasa que mejora la función del IGF-1	↓
PIGF	Factor de crecimiento placentario	↓
sFlt-1	Factor anti-angiogénico	↑
Inhibina A y Activina A	Mantienen la función de las arterias espirales	↓
Endoglina	Factor anti-angiogénico	↑
PP13	Se une a proteínas de la matriz extracelular entre la placenta y el miometrio, mejorando la implantación placentaria y el remodelado	↓
ADAM12	Glicoproteína multidominio derivada de la placenta	↓

Los biomarcadores más extensamente estudiados son:

PAPP-A

La proteína plasmática asociada al embarazo, o PAPP-A en sus siglas en inglés, es una metaboloproteasa derivada del sincitiotrofoblasto, que mejora la función mitogénica del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), escindiendo el complejo formado por este cofactor y su proteína ligando. El IGF-1 parece jugar un papel importante en el crecimiento y desarrollo placentario, por lo que parece razonable que niveles bajos de PAPP-A se asocien con mayor incidencia de PE.

Los niveles de PAPP-A han sido extensamente estudiados, junto con los de la subunidad  $\beta$  de la hormona gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) en el contexto del cribado de cromosopatías del primer trimestre (101). En fetos euploides, niveles disminuidos de PAPP-A se ha relacionado con riesgo alto de PE, RCIU, fetos pequeños para la edad gestacional y parto pretérmino

Sin embargo, la PAPP-A de manera aislada no parece ser un buen método de cribado, ya que sólo entre un 8-23% de los casos afectos tienen valores por debajo del percentil 5 (aproximadamente 0.4 MoM, aunque el ODDs Ratio para PE en este percentil sea 1.5-4.6) (102, 103).

### Endoglina soluble (sEng)

Como ya vimos en el capítulo de fisiopatología, la Endoglina soluble es un co-receptor del factor de crecimiento transformante  $\beta$ , una citocina implicada en la angiogénesis y fundamental para el desarrollo embrionario, y se eleva en las pacientes con PE.

Como marcador aislado en el primer trimestre los resultados publicados son contradictorios (104).

### PIGF

El factor de crecimiento placentario es una glicoproteína dimérica glicosilada, de la subfamilia de los factores de crecimiento endoteliales, fue inicialmente aislada en placenta pero actualmente se ha detectado también en tejido cardíaco, pulmonar, muscular y adiposo. Se sintetiza principalmente en el espacio veloso e intervelloso del citotrofoblasto, y tiene efecto angiogénico.

Su mecanismo de acción no está claro, pero parece amplificar la señalización producida por el VEGF (105).

Se han encontrado niveles disminuidos de este biomarcador en las pacientes con PE, especialmente durante la fase clínica de esta patología, aunque la disminución de los niveles precede al debut clínico, siendo evidentes desde el primer/segundo trimestre del embarazo (103, 106).

### Inhibina A

La inhibina A es una glicoproteína que forma parte de la familia de los TGF $\beta$ , se sintetiza por varios tejidos, pero durante el embarazo la principal fuente es la placenta.

Existe evidencia de que unos niveles elevados de inhibina A pueden preceder al establecimiento clínico de la PE y que incluso este aumento es constatable ya desde el primer trimestre de gestación. El mecanismo subyacente por el cual la inhibina A juega un papel en la patogénesis de la PE es incierto, aunque parece tener una función autocrina y paracrina en el trofoblasto (107).

### Proteína placentaria 13

La PP13 es una proteína de la familia de las galactinas que se sintetiza en las células trofoblásticas.

En las gestaciones de curso normal aumenta sus niveles lentamente a medida que lo hace la edad gestacional. En las gestaciones con alto riesgo de desarrollar PE sus niveles están disminuidos ya desde el primer trimestre (108).

La PP13 actúa a diferentes niveles en el proceso de implantación placentaria y se cree que representa un importante papel en la migración trofoblástica, la regulación de la presión sanguínea de las arterias espirales y la oxigenación tisular placentaria.

Como marcador aislado presenta diferencias en cuanto a la sensibilidad que ofrece en función del estudio realizado, oscilando entre el 34 y el 80%, con mejores resultados para PE precoz (44).

### sFlt-1

La sFlt-1 es una forma soluble del receptor del VEGFR, del que ya hablamos en el capítulo dedicado a los desequilibrios pro y anti-angiogénicos de la PE. Se libera como consecuencia de la isquemia placentaria, e induce vasoconstricción materna, disfunción endotelial y elevación de la presión arterial. El sFlt-1 antagoniza al VEGF y al PlGF, uniéndose a ellos a nivel circulatorio, anticipándose a la interacción de los mismos con sus receptores endógenos (105). Se eleva semanas antes de la aparición clínica de PE, y los niveles parecen correlacionarse con la semana de gestación a la que aparecerá y la severidad de la misma (45, 53).

Su principal utilidad en el cribado de PE se halla en forma de ratio junto con el PlGF, manifestando el desequilibrio angiogénico/anti-angiogénico que se produce en estos marcadores (10, 19, 109, 110).

Sin embargo, y como hemos podido observar, aunque existe una asociación clara entre muchos biomarcadores y el desarrollo de PE, ninguno ha demostrado tener la suficiente sensibilidad y especificidad de manera aislada. Es por ello que el cribado de PE, por el momento, requiere de un enfoque multifactorial para obtener buenas tasas de detección.

## 5.2 DIFERENTES MODELOS DE CRIBADO

### **5.2.1 CRIBADO CON FACTORES DE RIESGO MATERNOS A PRIORI**

El método tradicional de cribado de PE está basado en la historia materna (111). Como vimos anteriormente, muchos factores maternos han demostrado aumentar el riesgo de desarrollar PE (90). Sin embargo, es importante recordar que la mayoría de los casos de PE ocurren en pacientes sanas, nulíparas y sin otros factores de riesgo evidentes (61).

El cribado mediante historia clínica es el método más sencillo y barato de realizar cribado poblacional.

A continuación se resumen los principales métodos de cribado mediante factores de riesgo maternos publicados, explicando en primer lugar los métodos propuestos por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), que sin ser algoritmos de cribado propiamente, tienen una gran relevancia para la comunidad científica:

- **NHS 2011:** Un ejemplo clásico de “cribado” con factores de riesgo maternos a priori es el propuesto por el NHS en la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en 2011, en el que propone directamente administrar aspirina, en dosis de 75 mg/día, a las pacientes con uno o más factores de alto

riesgo, siendo éstos los siguientes: trastorno hipertensivo del embarazo en una gestación anterior, patología renal crónica, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome antifosfolípido (SAF), diabetes o HTAc. Así como a las gestantes con dos o más factores de riesgo moderados: primigesta, edad igual o superior a 40 años, periodo inter-genésico superior a 10 años, IMC >35, historia familiar de PE o embarazo múltiple, desde la semana 12 hasta el final de la gestación (112).

- **ACOG 2013:** En Estados Unidos, el ACOG recomienda una buena historia clínica para encontrar factores de riesgo como mejor modelo para detectar las gestantes de alto riesgo. Considerando factores de riesgo: nuliparidad, edad superior a 40 años, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, concepción mediante fecundación in vitro (FIV), PE en gestación previa, historia familiar de PE, HTAc, patología renal crónica, diabetes mellitus, LES o trombofilia. Sin embargo, sólo se administra ácido acetil salicílico (AAS) en baja dosis a las pacientes que hayan padecido PE en 2 o más gestaciones previas o sólo en una gestación previa pero que requiriera finalizar la gestación antes de la semana 34 (61).

A continuación se describen los algoritmos publicados por diferentes autores, ordenados cronológicamente:

#### PLASENCIA 2007

**Tipo de estudio:** cohortes prospectivo unicéntrico, análisis por regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Factores de riesgo maternos.

**N:** 6.015.

**Incidencia de PE en su población:** 1.8%.

**Tasas de detección:** 50 % para PE precoz y el 43.5 % para PE tardía con una tasa de falsos positivos (TFP) del 10%.

**Área bajo la curva (AUC):** 0.784 para PE precoz, 0.801 para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** El trabajo expone también los resultados añadiendo al cribado el AUt-IP, cuyos resultados veremos en el sub-apartado de cribado con factores maternos y estudio Doppler de arterias uterinas. Utiliza también el algoritmo para RCIU y EHE (113).

#### WRIGHT 2015

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis gaussiano o competitivo.

**Marcadores utilizados:** Factores maternos.

**N:** 120.492.

**Incidencia de PE en su población:** 2.2%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz 53.5% y 40.3 para PE total para 10.6% de TFP.

**Área bajo la curva:** 0.811 para PE precoz, 0.756 para PE total.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, distingue entre PE total, antes de la 37 y precoz (antes de la 34) (114).

## O'GORMAN 2017

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Factores maternos, propios y los propuestos por el NHS y el ACOG.

**N:** 8.775.

**Incidencia de PE en su población:** 2.7%.

**Tasas de detección:** ACOG: 90% para PE pretérmino, 89% para PE a término, con TFP 64%; si consideramos sólo como alto riesgo a las que se administra AAS las tasas de detección serían del 5 y 2% respectivamente, con un 0.2% de TFP. NHS: 39% para PE pretérmino, 34% para PE a término, con TFP 10.2%. O'Gorman: 41% para PE pretérmino y 37% para PE a término, con TFP 10%

**Área bajo la curva:** Figura 5.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en pretérmino y a término.

**Observaciones:** Publica resultados para PE antes de la semana 32, con TD 94%, 6% y 41% respectivamente (115).

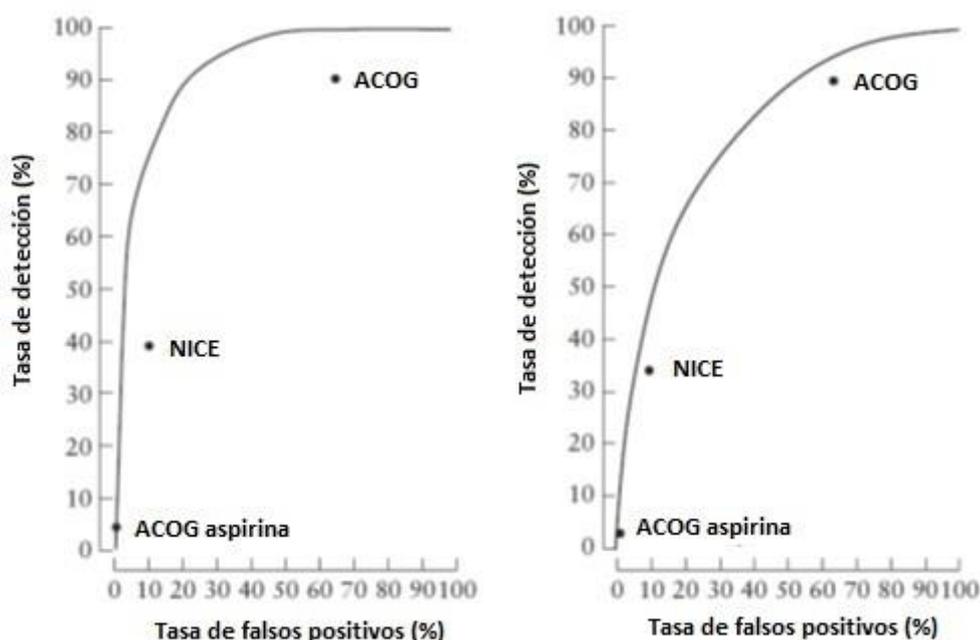


Figura 6.

*Curva ROC del cribado publicado por O'Gorman.*

PE pretérmino (izquierda) y a término (derecha) usando un algoritmo propio, así como los de la guía NICE, el ACOG y el ACOG para uso de aspirina (115).

En el “Anexo I. Tablas” podemos ver una tabla resumen de los cribados con factores maternos.

### **5.2.2 CRIBADO CON FACTORES MATERNOS Y DOPPLER**

Como hemos visto, el estudio Doppler de arterias uterinas ha demostrado relacionarse con el desarrollo de PE (96-98). Sin embargo, de manera aislada, las tasas de detección encontradas han sido bajas (69, 116), por lo que muchos autores han propuesto combinarlo con la historia clínica materna. Los principales artículos publicados con este modelo de cribado, que enumeraré cronológicamente, son:

#### **YU 2005**

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP.

**N:** 30.784.

**Incidencia de PE en su población:** 2%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz, tardía y total del 81.9, 47.6 y 56.6%, con una TFP del 10 %.

**Área bajo la curva:** PE precoz 0.945, PE tardía 0.798, PE total 0.780.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí. (117)

#### **PILALIS 2007**

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP.

**N:** 878.

**Incidencia de PE en su población:** 1.5%.

**Tasas de detección:** No publicadas.

**Área bajo la curva:** Para PE total 0.753.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No.

**Observaciones:** Examina también el efecto de la PAPP-A, pero no encuentra utilidad de la misma, por lo que no la utiliza en el algoritmo (102).

#### **PLASENCIA 2007**

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis por regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP

**N:** 6.015.

**Incidencia de PE en su población:** 1.8%.

**Tasas de detección:** 81.8 % para PE precoz y el 51.8 % para PE tardía con una tasa de falsos positivos del 10%.

**Área bajo la curva:** 0.908 para PE precoz, 0.838 para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Utiliza también el algoritmo para RCIU y EHE (113).

## PLASENCIA 2008

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis por regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP en el primer y segundo trimestre, calculando el ratio existente entre ambos trimestres.

**N:** 3.107.

**Incidencia de PE en su población:** 3%.

**Tasas de detección:** 77.3% para PE precoz y 42.3% para tardía, con una TFP del 10%.

**Área bajo la curva:** 0.931 para PE precoz, y 0.779 para tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Plasencia propone además medir el AUt-IP en el primer y segundo trimestre (21+0 – 24+6), para posteriormente calcular un ratio con ellos. Este ratio, unido a los factores de riesgo de PE maternos, detectaría, para una tasa de falsos del 10%, el 100% de las PE precoces y el 46.5 % de las tardías. Los resultados de este trabajo proponen un cribado contingente con factores de riesgos maternos y AUt-IP en el primer trimestre, realizando Doppler de uterinas en el segundo trimestre sólo a las pacientes que hubieran presentado alto riesgo en el primer trimestre, aproximadamente un 20% del total. Sin embargo, los mejores resultados se obtienen en el segundo trimestre, cuando la invasión trofoblástica ya se ha completado (118).

## POON 2009a Staboulidou

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP.

**N:** 8.366.

**Incidencia de PE en su población:** 2%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz 81.1%, para tardía 45.3% para una TFP del 10% con el AUt-IP inferior.

**Área bajo la curva:** 0.912 para PE precoz y 0.812 para tardía con el AUt-IP inferior.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Este trabajo tiene como objetivo dilucidar si es mejor calcular el riesgo de PE con el AUt-IP medio, con la arteria uterina con el IP más bajo o más alto, concluyendo que es preferible usar el IP inferior. Hacen estimación de riesgo para EHE también (119).

### POON 2009b Karagiannis

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, presión arterial media (PAM) y AUt-IP más baja.

**N:** 8.366.

**Incidencia de PE en su población:** 2%.

**Tasas de detección:** 89.2% y 57 % para PE precoz y tardía respectivamente, con una TFP del 10%.

**Área bajo la curva:** 0.954 para PE precoz, 0.863 para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Calcula también el riesgo para EHE (TD 50% con AUC 0.788)(120).

### WRIGHT 2012

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis de supervivencia o Bayesiano.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP y PAM.

**N:** 58.884.

**Incidencia de PE en su población:** 2.4%.

**Tasas de detección:** PE precoz 89.7%, PE pretérmino 71.5% y PE antes de la semana 42 56.6% para una TFP del 10%.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en PE antes de la semana 34, pretérmino o antes de la semana 42.

**Observaciones:** Considera el desarrollo de PE como un modelo de supervivencia, en el cual las semanas a las que se produce el parto por PE se han considerado una variable continua, desviando la curva de nacimiento a la derecha o a la izquierda en función de los factores de riesgo (121).

### CARADEUX 2013

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP y PAM.

**N:** 627.

**Incidencia de PE en su población:** 4.6%.

**Tasas de detección:** Las tasas de detección para PE tardía y precoz, con un 5% de falsos positivos, fueron 62.5 y 31.6%, respectivamente

**Área bajo la curva:** Para PE precoz 0.8953.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Calcula también el riesgo de EHE (122).

#### DEMERS 2014

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Antecedente personal de PE y AUt-IP.

**N:** 1.810 (todas las pacientes con PE previa).

**Incidencia de PE en su población:** 11.7%.

**Tasas de detección:** 70% para PE pretérmino y 93% para PE total con una TFP del 50%.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en PE pretérmino y total (123).

#### VELAUTHAR 2014

**Tipo de estudio:** Meta-análisis.

**Marcadores utilizados:** Alteraciones del estudio Doppler de arterias uterinas (“notchs” y aumento del AUt-IP), no especifica si en todos los estudios usan historia clínica materna también o no.

**N:** 55.974.

**Incidencia de PE en su población:** Sólo especifica de PE precoz, siendo entre un 0.4 y un 1%.

**Tasas de detección:** Para la PE precoz la sensibilidad encontrada fue del 47.8%, y del 26.4% para PE total.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en PE precoz y total (116).

En el “Anexo I. Tablas” podemos ver una tabla resumen de los cribados con factores maternos y estudio Doppler de arterias uterinas.

### **5.2.3 CRIBADO CON FACTORES MATERNOS, DOPPLER Y MARCADORES BIOQUÍMICOS**

Muchos marcadores bioquímicos han sido utilizados en el cribado de PE, como ya se expuso en el apartado de biomarcadores.

Los trabajos más sencillos de realizar son los que usan los marcadores que se solicitan de rutina en el control del embarazo, habitualmente para el cribado de cromosomopatías. Esencialmente la PAPP-A (102, 124).

Tras el desarrollo de los modelos de detección con características maternas, Doppler y biomarcadores de manera más o menos aislada, los trabajos publicados empezaron a mostrar que la combinación de los tres mejoraba la capacidad predictiva de los algoritmos de cribado.

A continuación se describen los principales algoritmos propuestos ordenados cronológicamente:

#### POON 2009

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP y PAPP-A.

**N:** 8.051.

**Incidencia de PE en su población:** 1.9%.

**Tasas de detección:** 71.9% para PE precoz, 43.5% para PE tardía (sin PAPP-A) con TFP 10%.

**Área bajo la curva:** 0.813 para PE precoz y 0.806 para PE tardía (sin PAPP-A).

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Aunque la PAPP-A está disminuida en las gestantes que desarrollaran PE, especialmente en las que desarrollarán PE precoz, no mejora las tasas de detección de la enfermedad al añadirla al algoritmo realizado con factores maternos y AUt-IP (125).

#### POON 2009

**Tipo de estudio:** Casos y controles anidado, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP y PAPP-A, el PIGF se midió sólo en las pacientes del estudio de casos y controles anidado.

**N:** 209 casos y 418 controles.

**Incidencia de PE en su población:** 2%.

**Tasas de detección:** 93.1% para PE precoz, 44.9% para PE tardía con un 5% de TFP.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Calcula también el riesgo para EHE (82).

#### POON 2010

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP, PAM y PAPP-A.

**N:** 8366.

**Incidencia de PE en su población:** 2%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz 94.6%, para PE tardía 57%(sin PAPP-A) con una TFP del 10%.

**Área bajo la curva:** 0.960 para PE precoz y 0.863 (sin PAPP-A) para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** No encuentra beneficio añadiendo la PAPP-A en el cribado de PE tardía. Calcula también el riesgo de EHE. Este algoritmo fue publicado y usado en múltiples hospitales, entre ellos el nuestro (126).

### ODIBO 2011

**Tipo de estudio:** Casos y controles.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PP13, PAPP-A y AUt-IP.

**N:** 42 casos y 410 controles.

**Incidencia de PE en su población:** No publicada.

**Tasas de detección:** 68% para PE precoz y 48% para PE total, para una TFP del 10%.

**Área bajo la curva:** 0.85 para PE precoz y 0.77 para PE total.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en PE precoz y total.

**Observaciones:** El modelo con todos los factores presenta un AUC similar a la de cualquiera de los biomarcadores de manera aislada con las características maternas (127).

### DILORENZO 2012

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PP13, PAPP-A,  $\beta$ HCG y PIGF.

**N:** 2.118.

**Incidencia de PE en su población:** 1.18%.

**Tasas de detección:** Las tasas de detección para PE tardía y precoz son 31 y 67 %, con un 10% de TFP.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Sólo encuentran utilidad para el algoritmo de cribado de PE precoz con PIGF, antecedentes maternos de HTAc y  $\beta$ HCG. En el modelo predictivo para PE tardía sólo encuentran relación con AUt-IP. Calculan también el riesgo para PE total y EHE (128).

### SCAZZOCCHIO 2013

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo unicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP, PAM y PAPP-A.

**N:** 5.170.

**Incidencia de PE en su población:** 2.6%.

**Tasas de detección:** Para PE tardía y precoz con un 10% de TFP son del 39.6% y 80.8 % respectivamente.

**Área bajo la curva:** Para PE precoz es de 0.96, y de 0.71 para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí (75).

### AKOLEKAR 2013

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis de supervivencia o Bayesiano.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.

**N:** 58.884.

**Incidencia de PE en su población:** 2.4%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz del 96.3% y para PE antes de la semana 42 del 53.6%, para un 10% de TFP.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en antes de la semana 34, pretérmino o antes de la semana 42.

**Observaciones:** Completa el modelo ya difundido por Wright en 2012 (121), usando su modelo competitivo para cálculo de riesgo con factores maternos, PAM y AUt-IP, y añadiendo PAPP-A y PIGF (129).

### PARRA-CORDERO 2013

**Tipo de estudio:** Casos y controles anidado.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP y PIGF

**N:** 70 casos y 289 controles.

**Incidencia de PE en su población:** 3.1%.

**Tasas de detección:** Para PE precoz del 46.7%, y del 29.4% para PE tardía, ambas con un 10 % de TFP.

**Área bajo la curva:** Figura 7.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí. (130)

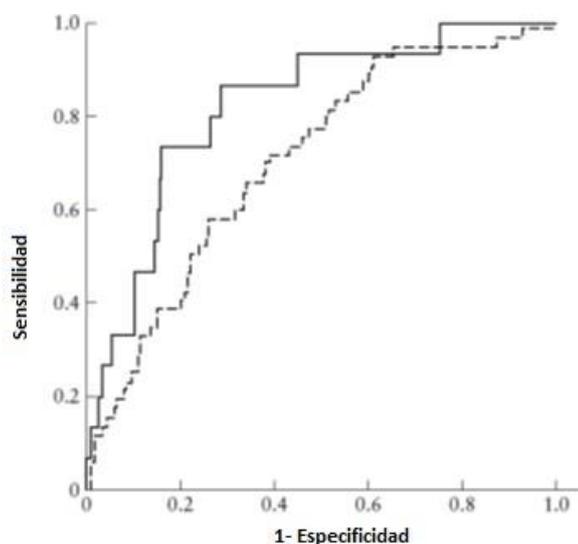


Figura 7.

**Modelo publicado por Parra –Cordero.**

Curvas ROC del modelo de cribado en el primer trimestre para PE precoz (—) y PE tardía (---) con historia clínica materna, índice de pulsatilidad de arterias uterinas y PIGF publicado por Parra-Cordero en 2013. Tomado y modificado de Parra-Cordero 2013 (130).

**BASCHAT 2014**

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante regresión logística.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, estudio Doppler de arterias uterinas (sólo para excluir a las pacientes sin “notchs” bilaterales) y PAPP-A.

**N:** 2.441.

**Incidencia de PE en su población:** 4.4%.

**Tasas de detección:** Con un 10 % de falsos positivos fueron del 49 % para PE total, y del 55% para precoz.

**Área bajo la curva:** Para PE total y precoz de 0.82 y 0.83 respectivamente.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Se administró AAS a todas las pacientes con “notchs” bilaterales, excluyéndolas del estudio (131).

**O’GORMAN 2016**

**Tipo de estudio:** Cohortes prospectivo multicéntrico, análisis mediante modelo de supervivencia o competitivo.

**Marcadores utilizados:** Factores de riesgo maternos, PAM, AUt-IP, PIGF y PAPP-A.

**N:** 35.948.

**Incidencia de PE en su población:** 2.9%.

**Tasas de detección:** Para PE pretérmino y a término, con un 10 % de TFN, del 75 % y 48 % respectivamente.

**Área bajo la curva:** Figura 8.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** No, clasifica en PE pretérmino y a término.

**Observaciones:** Los resultados en este trabajo se dividen en función de si la PE aparece antes de la semana 32, entre la 32 y la 37, después de la 37 o más allá de la 40, o bien en PE pretérmino y a término, una división que por otra parte sólo comparten los trabajos publicados por el mismo grupo (132).

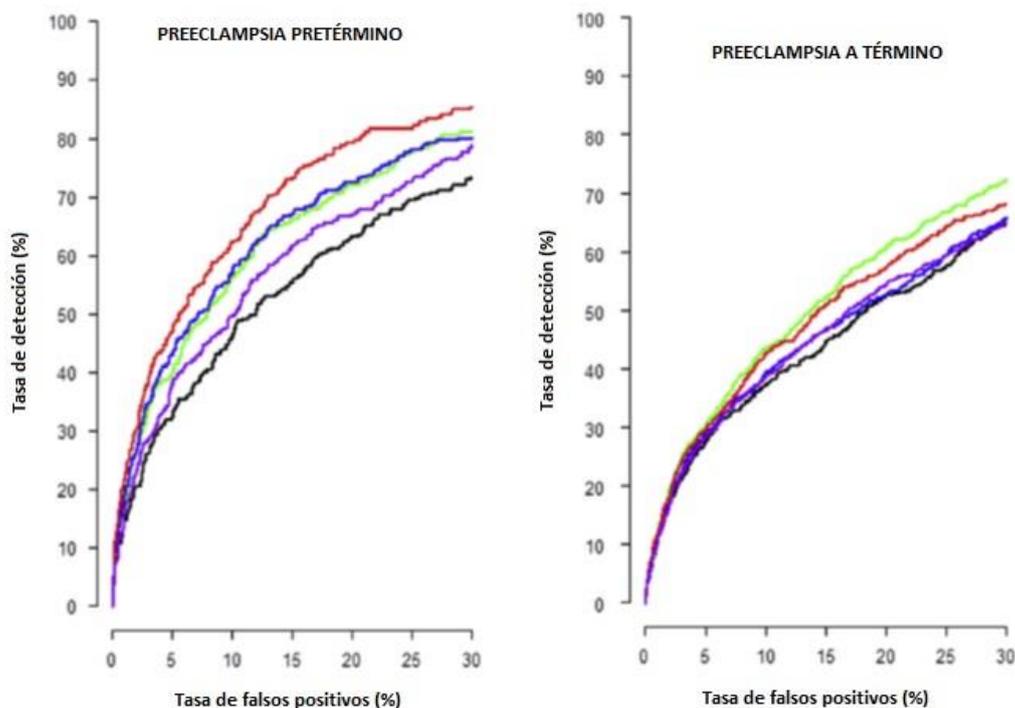


Figura 8.

*Modelo publicado por O’Gorman.*

Curvas ROC de los algoritmos de cribado de PE en el primer trimestre pretérmino (izquierda) y a término (derecha) publicadas por O’Gorman en 2016 en AJOG. Con factores maternos (curva negra), con factores maternos y estudio Doppler de arterias uterinas (curva azul), tensión arterial media (verde), PAPP-A (morada) y PIGF (roja). Tomado y modificado de O’Gorman 2016 (132).

#### LITWINSKA 2017

**Tipo de estudio:** Casos y controles.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A, PIGF y  $\beta$ HCG.

**N:** 51 casos y 269 controles.

**Incidencia de PE en su población:** No publicada.

**Tasas de detección:** Sensibilidad del 91% para PE precoz, y del 85% para PE tardía.

**Área bajo la curva:** 0.92 para PE precoz y 0.93 para PE tardía.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Para el cribado de PE precoz incluye solo factores de riesgo maternos, AUt-IP y PIGF, y para el de PE tardía factores de riesgo maternos y PAM (133).

#### SONEK 2018

**Tipo de estudio:** Prospectivo observacional.

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A, PIGF, volumen placentario estimado (VPE), alfa-fetoproteína (AFP).

**N:** 1.068.

**Incidencia de PE en su población:** 4.31%.

**Tasas de detección:** Sensibilidad del 85% para PE precoz, y del 48% para PE tardía.

**Área bajo la curva:** No publicada.

**Distingue entre PE precoz y tardía:** Sí.

**Observaciones:** Para el cribado de PE precoz con un 10% de TFP no encuentran beneficio al añadir VPE ni AFP, para el cálculo de riesgo de PE tardía incluye solo factores de riesgo maternos (134).

En el “Anexo I. Tablas” podemos ver una tabla resumen de los cribados con factores maternos, el estudio Doppler de arterias uterinas y marcadores bioquímicos.

### 5.3 COMPARATIVA ENTRE CRIBADOS Y VALIDACIÓN EXTERNA DE LOS MISMOS

Como ya hemos visto, múltiples cribados han sido publicados, con diferentes tasas de detección, facilidades técnicas para su realización y poblaciones (100, 135).

La composición de la población estudiada puede influir fuertemente en el riesgo materno a priori (5, 82, 118). Por ejemplo, en el sur de Europa el porcentaje de población de raza negra, obesidad e HTAc es mucho menor que en el Reino Unido (128, 136).

Es por ello que algunos autores se han planteado validar los algoritmos más prometedores en sus poblaciones, o comparar los modelos entre sí.

A continuación se describen cronológicamente las principales validaciones externas publicadas hasta el momento:

#### HERRAIZ 2009

**Población en la que se valida:** 152 gestantes de alto riesgo.

**Incidencia de PE:** 13.2%.

**Modelo predictivo validado:** Plasencia 2007 (113).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna y AUt-IP.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 82% para PE precoz, 51.8% para PE tardía.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 23.1 % para PE precoz, 42.9% para PE tardía.

**AUC publicada:** 0.908 para PE precoz y 0.838 para PE tardía.

**AUC validada:** 0.779 para PE precoz y 0.64 para PE tardía (137).

## FARINA 2011

**Población en la que se valida:** 554 pacientes mediterráneas.

**Incidencia de PE:** 7%. Ningún caso de PE precoz.

**Modelos predictivos del primer trimestre validados:** Poon 2009a (82), Poon 2009c (119) y Poon 2010 (126).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, AUt-IP, PAM y PAPP-A.

**Observaciones:** Compara 8 modelos de cribado (Plasencia 2007, Plasencia 2008, Onwudiwe 2008, Poon 2009a con AUt-IP medio e inferior, Poon 2009b y Poon 2010). Podemos observar cómo al probar los distintos algoritmos en otra población las TD varían de las publicadas ("Anexo I. Tablas"), en 3 de ellos empeorando, y en 2 de ellos mejorando (138).

## SCHMUELI 2012

**Población en la que se valida:** 14.500 partos (aunque no queda claro).

**Incidencia de PE:** 1.7%.

**Modelo predictivo validado:** Akolekar 2011(139).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica PP13, PIGF y AUt-IP junto con parámetros económicos.

**Observaciones:** Evalúa el cribado poblacional desde un punto de vista económico, sin embargo no encuentra resultados muy ventajosos, lo cual ellos atribuyen a su baja incidencia de PE. Administran tratamiento preventivo con AAS, pero después de la semana 16, además de Calcio y vitamina D, que no han demostrado disminuir la incidencia de PE, y sin embargo sí incluyen en el balance económico incrementando los costes (140).

## PARK 2013

**Población en la que se valida:** 3.066 pacientes australianas.

**Incidencia de PE:** 2.8 %

**Modelo predictivo validado:** Poon 2010 (126).

**Marcadores utilizados:** Factores maternos, PAM, AUt-IP y PAPP-A.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 95% para PE precoz y 57% para PE tardía.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 91.7% para PE precoz y 35.2% para PE tardía.

**AUC publicada:** 0.92 para PE precoz y 0.863 para PE tardía.

**AUC validada:** 0.926 para PE precoz y 0.076 para PE tardía.

**Observaciones:** No excluyen a las pacientes que están tomando aspirina (141).

## SKRÅSTAD 2014

**Población en la que se valida:** 585 pacientes nulíparas noruegas.

**Incidencia de PE:** 3.7%. 1 caso de PE precoz.

**Modelo predictivo validado:** PREDICTOR de Perkin Elmer y Akolekar 2013(129).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** Akolekar 2013 96.3 % para PE precoz y 76.6% para PE tardía, no publicadas para PREDICTOR.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** Para PE pretérmino con el algoritmo de Akolekar 2012 80%, para PE a término del 40% con algoritmo Akolekar 2013 y 30% con PREDICTOR.

**AUC publicada:** No publicada.

**AUC validada:** Para PE a término 0.739 con Akolekar 2012 y 0.713 con PREDICTOR.

**Observaciones:** Dada la baja incidencia de PE precoz que encuentran, deciden no evaluar los algoritmos para PE precoz, sino para PE pretérmino. Por otra parte, el reclutamiento no fue aleatorizado, sino mediante voluntarias. Los resultados no encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los dos algoritmos (142).

## OLIVEIRA 2014

**Población en la que se valida:** 871-2.962 pacientes (en función de los parámetros requeridos y disponibles).

**Incidencia de PE:** 5.1-6.2%.

**Modelo predictivo validado:** Parra-Cordero 2013 (130), Scazzocchio 2013 (75), Poon 2009b Karagiannis (120), Poon 2010 Stratieva (126), Odibo 2011 (127), Caradeux 2013(122).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A, PIGF y PP13.

**Tasa de detección y AUC publicadas y observadas:** Ver tabla validación externa para PE precoz y PE tardía (“Anexo I. Tablas”).

**Observaciones:** Las tasas de detección validadas son significativamente menores a las publicadas en todos los algoritmos, a excepción del modelo propuesto por Odibo, que mejora sus tasas de detección (143).

## ZHU 2015

**Población en la que se valida:** Meta-análisis.

**Modelos predictivos del primer trimestre estudiados:** Akolekar 2013 (129), Odibo (127), Foidart 2010 (144), Poon 2010(126), Poon 2010 (145), Poon 2009 (125), Akolekar 2008 (106), Crispi 2008 (146) , Spencer 2007 (147), Nicolaidis 2006 (108).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM AUt-IP, PAPP-A y PIGF.

**Observaciones:** Evalúa los datos de 15 trabajos, 5 de los cuales incluyen marcadores tomados en el segundo trimestre. Obtienen buenos resultados para el cribado de PE precoz, tanto con la combinación de AUt-IP + PAM, con un AUC 0.894, como con biomarcadores, 0.83. Sin embargo, los resultados son más pobres para PE total o PE tardía, con ambas combinaciones (0.57 y 0.669, respectivamente) (148).

### SCAZZOCCHIO 2017

**Población en la que se valida:** 4.203 pacientes mediterráneas.

**Incidencia de PE:** 4%.

**Modelo predictivo validado:** Scazzocchio 2013 (75).

**Marcadores utilizados:** Factores maternos, AUt-IP, PAM y PAPP-A.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 75% para PE precoz, 39.65 para PE tardía.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 85.7% para PE precoz y 43.3% para PE tardía.

**AUC publicada:** 0.88 para PE precoz y 0.75 para PE tardía.

**AUC validada:** 0.94 para PE precoz y 0.72 para PE tardía.

**Observaciones:** Se valida en pacientes del mismo centro en el que se elaboró el algoritmo original. Obtiene tasas similares de detección a las publicadas anteriormente, incluso mejores que las publicadas originalmente (76).

### O'GORMAN 2017

**Población en la que se valida:** 8.775 pacientes europeas.

**Incidencia de PE:** 2.7%.

**Modelo predictivo validado:** O'Gorman 2016 (132).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 75 y 48 % para PE pretérmino y a término respectivamente.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 80% y 43% para PE pretérmino y a término respectivamente.

**AUC publicada:** 0.907 para PE precoz y 0.796 para PE tardía.

**AUC validada:** 0.924 para PE precoz y 0.792 para PE tardía (149).

### ALLEN 2017

**Población en la que se valida:** 929-2.186 pacientes europeas.

**Incidencia de PE:** 2.4%.

**Modelo predictivo validado:** Akolekar 2008 (106), Dilorenzo 2012 (128), Plasencia 2008 (118), Poon 2009a (119), Poon 2009b (120), Parra-Cordero 2013 (130), Scazzocchio 2013 (75) y Baschat 2014 (131).

**Marcadores utilizados:** Historia clínica materna, PAM, AUt-IP, PAPP-A, B-HCG y PIGF.

**Tasas de detección y AUC publicadas y observadas (para 10% TFP):** Ver tablas validación externa para PE precoz y tardía en “Anexo I. Tablas”.

**Observaciones:** Al validar los modelos las AUC varían considerablemente, desde el 0.504 al 0.833. De los modelos para detectar PE precoz, obtienen adecuados resultados en su validación externa los publicados por Poon en 2009b, Poon en 2009c y Scazzocchio en 2013, con AUC de 0.833, 0.824 y 0.831, respectivamente. No diferencia entre PE precoz y tardía dada la baja frecuencia de PE precoz que encuentran (150).

## ROLNIK 2017

**Población en la que se valida:** 25.797 pacientes europeas.

**Incidencia de PE:** 2.4%.

**Modelo predictivo validado:** Akolekar 2013 (129).

**Marcadores utilizados:** Factores maternos, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 76.6 para PE pretérmino y 59.9 para PE antes de la semana 42.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 76.7 para PE pretérmino y 43.1 para PE a término.

**AUC publicada:** No publicada.

**AUC validada:** No publicada.

**Observaciones:** No clasifica en PE precoz y tardía, sino en pretérmino y a término (151).

## GUIZANI 2017

**Población en la que se valida:** 3.239 pacientes belgas.

**Incidencia de PE:** 2.5%.

**Modelo predictivo validado:** O’Gorman 2016 (132).

**Marcadores utilizados:** Historia materna, PIGF, PAM, PAPP-A y AUt-IP.

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** 75% para PE pretérmino y 48% para PE a término.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** 80.6% para PE pretérmino y 36.4% para PE a término.

**AUC publicada:** 0.907 para PE pretérmino y 0.796 para PE a término.

**AUC validada:** 0.923 para PE pretérmino y 0.7923 para PE a término.

**Observaciones:** Para que sean comparables con los resultados de O’Gorman los casos se dividen en PE pretérmino y PE a término, aunque el artículo ofrece

también resultados para PE antes de la semana 30, TD 100%, antes de la semana 32, TD 88.9%, y antes de la semana 34 o PE precoz, con una TD del 83.3% (152).

## TAN 2018

**Población en la que se valida:** 16.747 pacientes de Reino Unido.

**Incidencia de PE:** 2.8%.

**Modelo predictivo validado:** Cribado de la guía NICE (112) y Wright 2015 (114), *Mini-combined test* (132).

**Marcadores utilizados:** Características maternas (NICE y Wright 2015) y PAM, PAPP-A (*Mini-combined test*), PlGF y AUt-IP (O’Gorman 2016)

**Tasa de detección publicada (para 10% TFP):** *Mini-combined test* 61% y O’Gorman 75% para PE pretérmino; *Mini-combined test* 45%, O’Gorman 48% para PE a término.

**Tasa de detección observada (para 10% de TFP):** Para PE total NICE 31.4%, *Mini-combined test* 42.5%, O’Gorman 43.5%; Para PE pretérmino: NICE 40.8%. *Mini-combined test* 53.5% y O’Gorman 2016 82.4%. Para PE precoz: *Mini-combined test* 65%, O’Gorman 2016 90%.

**AUC publicada:** *Mini-combined test* 0.86 y O’Gorman 0.90 para PE pretérmino; *Mini-combined test* 0.78 y O’Gorman 0.79 para PE a término.

**AUC validada:** ver Figura 8.

**Observaciones:** Administraron 75 mg de AAS a las pacientes consideradas de alto riesgo por la guía NICE, ajustando después los resultados por su efecto estimado. El diagnóstico de PE se estableció mediante los criterios de la Asociación Internacional de Hipertensión en el embarazo (ISSHP) y el ACOG (153).

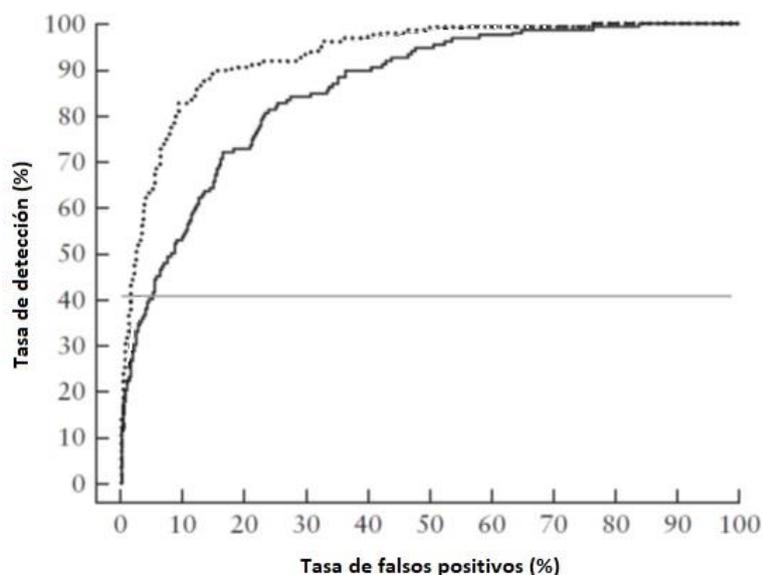


Figura 9.  
Modelos validados por Tan.

Curva ROC de la predicción de PE pretérmino mediante historia materna, PAM y PAPP-A (línea continua negra); historia materna, PAM, PIGF y AUt-IP (línea de puntos) y guía NICE (línea continua gris). Extraído y modificado de Tan 2018 (153).

En el “Anexo I. Tablas” podemos ver una tabla resumen con las distintas validaciones externas publicadas para algoritmos de cribado de PE precoz, y otra correspondiente a las validaciones de algoritmos de PE tardía.

## 6. Justificación e importancia del estudio

Dada la evidencia actual del uso de la aspirina en el primer trimestre para la prevención de la PE (81), apremia la necesidad de cribar a nuestras pacientes adecuadamente, para seleccionar a las susceptibles de beneficiarse de este tratamiento.

Como podemos comprobar, a pesar de los múltiples algoritmos existentes, pocos han sido validados en poblaciones con baja incidencia de PE, y tan amplias como la nuestra. Además muchos de los modelos existentes demuestran rendir por debajo de lo esperado al ser validados (137, 138, 141, 143, 150).

Por otra parte, dentro del enorme abanico de posibilidades en cuanto a modelos de cribado, nos interesaba validar los más usados, especialmente los que podrían realizarse en el contexto del cribado del primer trimestre, sin determinaciones extraordinarias en nuestro centro.

A nivel experimental, y en algunos casos clínicos, dos algoritmos se han usado en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Desde 2010 a 2014 el publicado por Poon en 2010, y desde 2014 a 2015 el publicado por Akolekar en 2013 (129), aunque su implantación no ha sido homogénea así como tampoco la conducta a seguir tras la detección de pacientes de alto riesgo.

Por proximidad geográfica y extrapolación de sus características poblacionales, consideramos interesante validar también el modelo desarrollado por Scuzzocchio (75), del grupo del Hospital Clínic de Barcelona en nuestra población. Este algoritmo fue diseñado con la hipótesis de que un modelo adaptado a la población mediterránea, con incidencia menor de PE, funcionaría mejor en España.

Los tres algoritmos cumplían además el requisito de no precisar ninguna determinación o medición extraordinaria a nuestra práctica clínica habitual.

---

## Hipótesis

---

Los modelos de cribado de PE en el primer trimestre más comúnmente utilizados en Europa son una herramienta útil en el cribado de PE en la población general de Murcia.

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

---

## Objetivos

---

### **Objetivo principal:**

Comparar la utilidad de tres modelos de predicción de PE en el primer trimestre de la gestación en nuestra población.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar la capacidad predictiva de los modelos de predicción de PE estudiados para los distintos tipos de PE.
- Realización de un algoritmo propio de cribado de PE, ajustado a nuestras características poblacionales.



---

## Material y Métodos

---



## 1. Diseño general del estudio

Hemos realizado un estudio observacional, analítico, retrospectivo y unicéntrico, para comprobar la utilidad de los distintos modelos de cribado de PE en el primer trimestre en nuestra población.

Se ha llevado a cabo en las pacientes que acudieron al Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, a la unidad Materno-Fetal, entre la semana 11+0 y 13+6 de gestación de junio de 2011 a junio de 2015, para su ecografía programada del primer trimestre de cribado de cromosomopatías.

El diseño del estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité de Ética del hospital (Anexo II).

Esta tesis ha recibido una ayuda económica de Roche Diagnostics para su elaboración.

## 2. Población de estudio

El Hospital Universitario “Virgen de la Arrixaca” de Murcia es un hospital de tercer nivel que atiende a una amplia población de la región de Murcia, de gran diversidad socioeconómica.

Constituye la mayor maternidad de España, con 7.206 partos en 2017. Según la memoria de actividad del año 2017, da servicio como hospital de referencia a un total de 614.000 habitantes. Las consultas de la Unidad de Materno-Fetal y el área de paritorio-quirófano prestan atención además a todas aquellas gestantes derivadas de otras Áreas de Salud por presentar algún factor de alto riesgo para la gestación o el parto.

Fueron elegibles todas las gestantes que acudieron a la Unidad Materno-Fetal en el periodo de Junio 2011 a Junio 2015, que cumplieran criterios de inclusión y no cumplieran criterios de exclusión.

### 2.1 MUESTRA ESTUDIADA

Todas las pacientes a las que se les haya realizado test combinado de las 11<sup>+0</sup>-13<sup>+6</sup> semanas en el Hospital Virgen de la Arrixaca entre junio 2011 y junio 2015.

### 2.2 POBLACIÓN DIANA

Población de gestantes del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

### 3. Selección de sujetos

#### 3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Deben cumplirse todos:

- Ecografía y test combinado de la semana 11-13<sup>+6</sup> en HUVA.
- Gestaciones únicas.
- Parto o muerte intraútero por encima de la semana 24.

#### 3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Aneuploidías o malformaciones mayores.
- Gestaciones finalizadas voluntariamente, abortos espontáneos o muertes fetales por debajo de la semana 24.
- Ingesta de AAS.

## 4. Descripción de las variables del estudio

### 4.1 MARCADORES UTILIZADOS

#### **4.1.1 HISTORIA CLÍNICA MATERNA**

Nuestro equipo especializado de enfermería, realizó la anamnesis a cada gestante, haciendo hincapié en la edad materna, origen racial, consumo de tabaco, consumo de alcohol, historia médica (incluyendo hipertensión crónica, diabetes, síndrome antifosfolípido, trombofilias, patología renal y lupus eritematoso sistémico), medicación (incluyendo aspirina y heparina de bajo peso molecular), paridad, antecedentes obstétricos, antecedentes de PE, historia familiar de PE (madre de la paciente), método de concepción, inducción de la ovulación o no, entre otros, además de tomar la tensión arterial como describimos a continuación. Posteriormente el cuestionario fue revisado por el facultativo, en presencia de la paciente, haciendo las correcciones precisas en la Historia Clínica.

Se midieron altura y peso maternos, y se calculó el IMC.

#### **4.1.2 PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

La medición de la tensión arterial se realizó dos veces en cada brazo a la altura del corazón, con la mujer en reposo (154). Posteriormente, se introdujeron los valores en ViewPoint 5.0, donde se obtienen los valores de la PAM y MoM, para poder ajustar por las características maternas. La medición se realizó mediante tensiómetros automáticos (Microlife, Taipei, Taiwan), que fueron calibrados antes y en intervalos regulares durante el estudio.

#### **4.1.3 PROTEÍNA PLASMÁTICA ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A)**

Se obtuvieron muestras hemáticas para determinación de B-HCG y PAPP-A.

En algunas pacientes estas muestras habían sido tomadas en su centro de salud unos días antes y en otras, la muestra fue tomada el día de la ecografía, siempre entre la semana 9<sup>+0</sup> y 13<sup>+6</sup>. Fueron remitidas siempre al mismo laboratorio, para analizarse mediante el kit automatizado Elecsys (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania). La medición de la PAPP-A fue convertida a MoM corrigiendo por longitud cefalocaudal (LCR), peso materno, tabaco, origen racial, paridad y método de concepción.

#### **4.1.4 ESTUDIO DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS.**

Para la medición del Doppler pulsado de las arterias uterinas se siguieron los criterios de la Fetal Medicine Foundation. Se usó un corte sagital del útero, a nivel del canal cervical y el orificio cervical interno. Se inclinó ligeramente la sonda de un lado a otro, activando el Doppler color, para identificar ambas arterias uterinas.

La medición del Doppler se obtuvo con el tamaño de muestra en 2 mm, cubriendo la totalidad del vaso, y asegurándonos de que el ángulo de insonación era menor de 30 grados (113). Una vez obtenidas tres ondas consecutivas se midió el AUt-IP, calculando la media del valor de la arteria uterina izquierda y la derecha, y los MoM, corrigiendo por LCR, edad materna, IMC, hábito tabáquico y origen racial, para esta medición (97).

Todas las ecografías fueron realizadas por ginecólogos con Certificado de Competencia en ecografía Doppler de 11<sup>+0</sup> a 13<sup>+6</sup> semanas emitido por The Fetal Medicine Foundation ([www.fetalmedicine.org](http://www.fetalmedicine.org)), o por residentes tutelados.

## 4.2 ALGORITMOS UTILIZADOS

### **ALGORITMO POON 2009**

En el trabajo publicado todas las mediciones, incluida la PAPP-A fueron tomadas entre la semana 11<sup>+0</sup> y 13<sup>+6</sup> de gestación.

#### PE tardía

Para el cálculo de riesgo de PE tardía se utilizaron:

Edad materna, IMC, raza materna, antecedente de PE en la madre de la paciente, existencia o no de PE previa si múltipara, paridad (como variable dicotómica múltipara/nulípara), PAM y el AUt-IP de la arteria uterina con menor índice de pulsatilidad.

Siendo la fórmula publicada la siguiente:

Riesgo a priori de PE tardía (92) :

$$\text{Riesgo a priori de PE tardía} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = -7.860 + 0.034 \times \text{edad materna en años} + 0.096 \times \text{IMC en kg/m}^2 + (1.089 \text{ si raza negra, } 0.980 \text{ si origen indio o paquistaní, } 1.196 \text{ si mestizo, } 0 \text{ si otro origen racial}) + (1.070 \text{ si antecedente de PE en la madre de la paciente, } 0 \text{ si no}) + (-1.413 \text{ si múltipara sin PE previa, } 0.780 \text{ si múltipara sin PE previa, } 0 \text{ si nulípara})$$

Riesgo a posteriori de PE tardía (120) :

$$\text{Riesgo a posteriori de PE tardía} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = -0.468 + 2.272 \times \log \text{ riesgo a priori para PE tardía} + 21.147 \times \log \text{ PAM MoM} + 3.537 \times \log \text{ AUt-IP MoM}$$

### PE precoz

Para el cálculo de riesgo de PE precoz se utilizaron:

Raza materna, la existencia de HTAc o no, la existencia de PE previa si múltipara, la paridad (como variable dicotómica múltipara/nulípara), y el método de concepción (como variable dicotómica inducción de la ovulación sí/no), PAPP-A, PAM y el AUt-IP de la arteria uterina con menor índice de pulsatilidad.

Siendo la fórmula publicada la siguiente:

Riesgo a priori de PE precoz (82):

$$\text{Riesgo a priori PE precoz} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = -5.674 + (1.267 \text{ si raza negra, } 0 \text{ si otro origen racial}) + (2.193 \text{ si HTAc, } 0 \text{ si no}) + (-1.184 \text{ si múltipara sin PE anterior, } 1.362 \text{ si múltipara con PE previa, } 0 \text{ si nulípara}) + (1.537 \text{ si inducción de la ovulación, } 0 \text{ si otro método de concepción});$$

Riesgo a posteriori de PE precoz (126):

$$\text{Riesgo a posteriori PE precoz} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = 0.154 + 2.546 \times \log_{10} (-3.657 + 1.592 \times \log \text{ riesgo materno a priori de PE precoz} + 31.396 \times \log \text{ PAM MoM} + 13.322 \times \log \text{ AUt-IP MoM}) - 2.603 \times \log_{10} \text{ PAPP-A MoM}$$

### **ALGORITMO AKOLEKAR 2012**

Este algoritmo se basa en un modelo de regresión Gaussiano, que estima la fecha de parto de las pacientes con PE y la influencia que en ella causan las variables maternas y de la gestación.

Parte de la idea de que si el embarazo continuara indefinidamente, todas las pacientes desarrollarían PE, y que determinadas características maternas y biomarcadores desvían a la izquierda la curva de la edad gestacional en el momento del parto con PE.

Aunque el trabajo expone la distinta influencia de los factores maternos (121) y biomarcadores mediante desviaciones estándar y correlaciones, no se publica un algoritmo como tal que pueda ser aplicado fácilmente en otros hospitales (129). Sin embargo, en nuestro centro dispusimos de dicho algoritmo a través de la plataforma View Point® (GE, Mountainview, CA, EEUU), por lo que los cálculos de riesgo se realizaron con este programa.

Este algoritmo estuvo activo en la plataforma desde su publicación hasta el inicio en 2015 del estudio ASPRE (155), en el que la Unidad de Medicina Materno-Fetal, del Hospital Clínico Universitario “Virgen de la Arrixaca” participó.

### **ALGORITMO SCAZZOCCHIO 2013**

En el trabajo publicado las mediciones fueron tomadas entre la semana 11+0 y 13+6 de gestación, a excepción de la PAPP-A, que fue tomada entre las semanas 8 y 12 de embarazo.

#### PE tardía

El algoritmo publicado en 2013 por la doctora Elena Scazzochio (75) incluye las siguientes variables para el cálculo de riesgo de PE tardía:

Existencia PE previa, HTAc, diabetes mellitus, trombofilia, paridad como variable dicotómica (multípara sí o no), IMC y PAPP-A.

Siendo la fórmula publicada la siguiente:

Riesgo a priori para PE tardía:

$$\text{Riesgo a priori PE tardía} = e^Y / (1 + e^Y)$$

$$Y = -6.135 + (2.124 \text{ si PE previa}) + (1.571 \text{ si HTAc}) + (0.958 \text{ si diabetes mellitus}) + (1.416 \text{ si trombofilia}) - (0.487 \text{ si múltipara}) + (0.093 * \text{IMC})$$

Riesgo a posteriori para PE tardía:

$$\text{Riesgo a posteriori PE tardía} = e^Y / (1 + e^Y)$$

$$Y = 0.328 + (2.205 * \log \text{ del riesgo a priori}) - (1.307 * \log \text{ MoM PAPP-A})$$

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

### PE precoz

Para el cálculo de riesgo de PE precoz utilizaron:

IMC, la existencia o no de HTAc, enfermedad renal o PE previas, el AUt-IP medio de arterias uterinas y la PAM.

Riesgo a priori para PE precoz:

$$\text{Riesgo a priori PE precoz} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = -7.703 + (0.086 * \text{IMC}) + (1.708 \text{ HTAc}) + (4.033 \text{ si enfermedad renal}) + (1.931 \text{ si múltipara, PE previa}) + (0.005 \text{ si múltipara, ausencia de PE previa})$$

Riesgo a posteriori para PE precoz:

$$\text{Riesgo a posteriori para PE precoz} = e^y / (1 + e^y)$$

$$Y = -0.320 + (2.681 * \log \text{ del riesgo a priori}) + (13.132 * \log \text{ MoM AUt-IP media}) + (25.733 * \log \text{ MoM PAM})$$

## 4.3 OTRAS MEDICIONES DURANTE LA VISITA

Durante la ecografía además se dató la gestación mediante la medición de longitud cefaloraquis (LCR), se calculó la translucencia nucal (TN), la presencia o ausencia de hueso nasal, el índice de pulsatilidad del ductus venoso, se valoró el flujo sanguíneo en la válvula tricúspide, la frecuencia cardíaca fetal, el diámetro biparietal y se realizó un despistaje precoz de anomalías morfológicas.

La edad gestacional se ajustó por LCR.

## 5. Medición de resultados

Los datos demográficos, obstétricos, analíticos y ecográficos de nuestras pacientes fueron almacenados en la base de datos de nuestro hospital Selene® (SIEMENS-INDRA), así como en el programa informático View Point® (GE, Mountainview, CA, EEUU). Los datos sobre el resultado obstétrico de todas las pacientes con PE fueron re-examinados para comprobar el diagnóstico.

Se definió como caso de PE a aquella paciente con elevación de la TA asociada a la presencia de proteinuria.

La HTA se definió como una TA igual o mayor de 140/90 mmHg, tomada en reposo en al menos dos ocasiones separadas por un mínimo de 6 horas, y que aparezca después de la semana 20 de gestación en mujeres que se sabe que son normo-tensas antes del embarazo y también durante las primeras semanas del mismo (64).

La presencia de proteinuria, se definió como una cantidad igual o superior a 300 mg de proteínas en una muestra de orina de 24 horas. En el manejo de las gestantes con PE, en ocasiones no se llega a obtener el resultado de dicho análisis urinario, ya que la prueba precisa de una latencia de más de 24 horas necesaria para la recogida de la muestra, y además sólo está disponible en el laboratorio de nuestro hospital de forma ordinaria (de lunes a viernes). Así pues, las gestantes que debutan con la enfermedad de cara al fin de semana, pueden precisar la finalización urgente de la gestación sin llegar a tener el resultado de la proteinuria.

Por otra parte, en el caso de las gestaciones a término puede no llegar a realizarse la recogida de la orina ya que, por los motivos antes descritos en la latencia de la obtención del resultado, cuando el diagnóstico de PE está claro, la indicación es terminar la gestación antes de que aparezca alguna complicación grave de la enfermedad.

Así pues, si el resultado de la orina de 24 horas no estaba disponible, se definió la proteinuria de forma cualitativa como la presencia de dos o más "+" de proteínas en un análisis de tira reactiva obtenido en una muestra aislada de orina, en ausencia de infección urinaria y en el contexto de una TA elevada. Para el análisis cualitativo de la proteinuria se utilizaron tiras de orina semicuantitativas Multistix® 10G (Siemens Medical Solutions Diagnostics, USA).

En los casos de hipertensión crónica con PE sobreañadida, se comprobó la existencia de proteinuria significativa (según los criterios ya descritos) después de la semana 20, en las pacientes con hipertensión crónica conocida o presente en las visitas previas a la semana 20 en ausencia de patología trofoblástica.

Se distinguió entre PE tardía y precoz en función de la edad gestacional en el momento del diagnóstico, considerando PE precoz cuando la edad gestacional fue igual o inferior 34 semanas, y PE tardía cuando fue más de 34 semanas.

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

Todos los casos de PE fueron comprobados para confirmar el diagnóstico.

## 6. Análisis estadístico

### 6.1 COMPARATIVA DE MODELOS

Los algoritmos publicados por Poon, Akolekar y Scazzocchio se han comparado en base a sus áreas bajo la curva ROC.

Se estimaron diferencias entre los valores de área bajo la curva de cada modelo mediante el test de DeLong (156).

### 6.2 DESARROLLO DE UN MODELO PREDICTIVO PROPIO

Para el ajuste del modelo predictivo se han utilizado dos métodos diferentes.

Con el objetivo de detectar posibles interacciones y relaciones no lineales se ha utilizado, a título exploratorio, el algoritmo Random Forest (157). En el caso de detectarse interacciones o relaciones no lineales, el modelo predictivo final ha sido ajustado mediante MARS (multivariate adaptive regression splines) (158). Sin embargo, en el caso de no encontrarse relaciones no lineales o interacciones, se ha ajustado un modelo de regresión logística penalizada mediante Elastic net (159). Elastic net es una técnica moderna que permite realizar selección de variables de una manera mucho más fiable que los algoritmos stepwise usados habitualmente (160).

Para la validación de los modelos se ha realizado una validación interna mediante Bootstrap (161).

La técnica de validación mediante Bootstrap consiste en determinar el optimismo del modelo ajustado obteniendo muestras con re-emplazamiento de la muestra original y ajustando modelos sobre las mismas y luego probándolos en la muestra original. De esta manera se obtienen estimaciones del optimismo del modelo que, una vez restadas a la estimación original, producen la estimación final del rendimiento del modelo. Este procedimiento se realizó 500 veces para optimizar la validación.

Todos los análisis se han realizado mediante el software R (versión 3.4.0).



---

## Resultados

---

Cribado de Preeclampsia en el Primer Trimestre  
Del Embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado

## 1. Análisis descriptivo

### 1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES

Se incluyó a un total de 16.521 pacientes entre junio 2011 y junio 2015.

No fue posible obtener los resultados obstétricos de 2.483 pacientes, pues no estaban disponibles en nuestra base de datos, bien porque el parto se produjo en un centro privado, bien por no disponer de los resultados finales. Por lo que logramos los datos completos de 14.038 pacientes.

13.565 (96.6%) de nuestras gestantes tuvieron un recién nacido vivo.

El resto de gestantes de las que disponemos los datos sin recién nacido vivo fueron 468 (3.3%)

- 125 pacientes tuvieron un aborto espontáneo.
- 243 pacientes realizaron una interrupción voluntaria del embarazo (de ellas 2 por riesgo materno, el resto por malformaciones o cromosopatías).
- 100 muertes intrauterinas después de la semana 24.
- 5 muertes neonatales se dieron en la primera semana de vida (0.03%).

De todas las pacientes, 329 (2.3%) estaban tomando aspirina y fueron eliminadas del estudio (Figura 10).

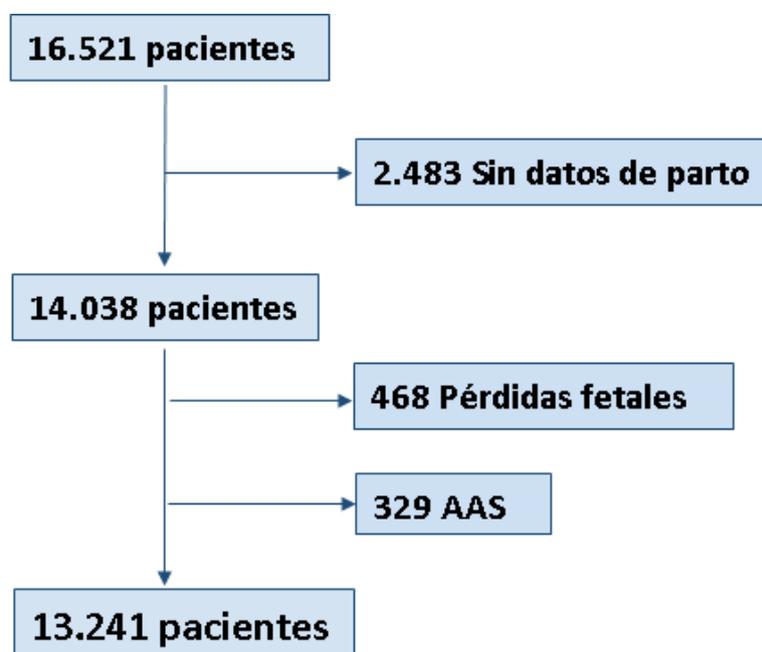


Figura 10.

*Diagrama de flujo de la población de estudio.*

AAS= Ácido acetil salicílico.

Las características generales de la población se describen en la tabla 5.

Tabla 5.

*Características maternas.*

<i>Variable</i>	<i>Valores (n= 16521)</i>
<i>Edad materna, años, mediana (rango iQ)</i>	33 (29.00 - 36.15)
<i>Peso al inicio del embarazo, Kg, mediana (rango IQ)</i>	64 (57.00 - 72.50)
<i>Altura , cm, mediana (rango IQ)</i>	163 (160 - 168)
<i>IMC, kg/m2, mediana (rango IQ)</i>	23.8 (21.50 - 27.10)
<i>Nº de gestaciones, mediana (rango IQ)</i>	2 (1 - 3)
<i>Nº de partos, mediana (rango IQ)</i>	1 (0 - 1)
<i>Semanas de gestación, mediana (rango IQ)</i>	12.43 (12.00 - 12.86)
<i>Grupo étnico:</i>	
<i>Asiático oriental, n (%)</i>	52 (0.3)
<i>Blanco, n (%)</i>	16295 (98.7)
<i>Negro, n (%)</i>	153 (0.9)
<i>Surasiático, n (%)</i>	15 (0.1)
<i>Concepción espontánea, n (%)</i>	15444 (93.6)
<i>Concepción mediante FIV, IAD o IAH, n (%)</i>	825 (5)
<i>Inducción de la ovulación, n (%)</i>	1056 (6.4)
<i>Fumadoras, n (%)</i>	2274 (13.8)
<i>No fumadoras, n (%)</i>	14247 (86.2)
<i>Paridad:</i>	
<i>Nulíparas, n (%)</i>	7441 (45)
<i>Multíparas, n (%)</i>	9080 (55)
<i>Enfermedad renal previa, n (%)</i>	49 (0.3)
<i>Pacientes con trombofilia previa, n (%)</i>	87 (0.5)
<i>Lupus eritematoso sistémico, n (%)</i>	18 (0.1)
<i>Síndrome antifosfolípido, n (%)</i>	54 (0.3)
<i>Diabetes pre-gestacional, n (%)</i>	145 (0.8)
<i>En tratamiento con AAS, n (%)</i>	329 (2)
<i>Antecedente personal de PE, n (%)</i>	199 (2.4)
<i>Antecedente familiar de PE, n (%)</i>	110 (1)
<i>Antecedente de muerte fetal intraútero, n (%)</i>	73 (0.4)
<i>Antecedente de RCIU, n (%)</i>	53 (0.3)

En la tabla 6 se comparan las características de las pacientes que no desarrollaron PE con las que desarrollaron PE precoz o tardía.

**Tabla 6.**

*Características de las gestantes incluidas en el estudio en función de la aparición de preeclampsia precoz, tardía o no aparición de preeclampsia.*

IMC= Índice de masa corporal. AUt-IP= Índice de pulsatilidad de arterias uterinas. PAM= Presión arterial media. HTAc= Hipertensión arterial crónica. DE= Desviación estándar.

Variable	Control (n=16340) Valores	PE precoz (n=45) Valores	PE tardía (n=140) Valores
Edad (años) mediana (rango IQ)	33 (29.00 - 36.15)	33.78 (28.80 - 37.00)	34.00 (29.89 - 36.95)
Peso (kg), mediana (rango IQ)	64.00 (57.00 - 72.50)	68.00 (59 - 80)	69.75 (60.15 - 83.00)
Altura (cm), mediana (rango IQ)	163 (160 - 168)	160 (154 - 166)	163 (160 - 167)
IMC (km/m2), mediana (rango IQ)	23.80 (21.50 - 27.00)	25.90 (23.50 - 30.60)	26.70 (23.15 - 31.20)
AUt-IP medio, mediana (rango IQ)	1.64 (1.32 - 2.02)	2.21 (1.64 - 2.56)	1.71 (1.22 - 2.18)
PAM, media (DE)	79.71 (9.48 DE)	89.60 (12.20 DE)	87.23 (12.02 DE)
PAPP-A (MoM), mediana (rango IQ)	0.92 (0.64 - 1.31)	0.70 (0.47 - 1.11)	0.88 (0.68 - 1.20)
B-HCG (MoM), mediana (rango IQ)	1.05 (0.69 - 1.67)	0.90 (0.48 - 1.32)	1.04 (0.66 - 1.80)
Grupo étnico:			
Blanco, n (%)	16118 (98.7)	41 (91.11)	136 (97.14)
Distinto a blanco n (%)	212 (1.29)	4 (8.89)	4 (2.86)
Concepción:			
Espontánea, n (%)	15494 (94.87)	43 (95.56)	128 (91.43)
Asistida, n (%)	838 (5.13)	2 (4.44)	12 (8.57)
Hábito tabáquico:			
Fumadoras, n (%)	2249 (13.77)	4 (8.89)	21 (15)
No fumadoras, n (%)	14087 (86.23)	41 (91.11)	119 (85)
Paridad:			
Multíparas, n (%)	9006 (55.13)	23 (51.11)	51 (36.43)
Nulíparas, n (%)	7330 (44.87)	22 (48.89)	89 (63.57)

<b>HTAc</b>			
No, n (%)	16157 (98.9)	37 (82.22)	128 (91.43)
Si, n (%)	179 (1.1)	8 (17.78)	12 (8.57)
<b>PE previa</b>			
No, n (%)	14589 (98.22)	30 (73.17)	103 (85.83)
Si, n (%)	264 (1.78)	11 (26.83)	17 (14.17)
<b>Enfermedad renal</b>			
No, n (%)	16288 (99.71)	45 (100)	139 (99.29)
Si, n (%)	48 (0.29)	0 (0)	1 (0.71)
<b>Trombofilia</b>			
No, n (%)	16251 (99.48)	44 (97.78)	139 (99.29)
Si, n (%)	85 (0.52)	1 (2.22)	1 (0.71)
Variable	Control (n=16340) Valores	PE precoz (n=45) Valores	PE tardía (n=140) Valores

## 1.2 PRESIÓN ARTERIAL, ESTUDIO DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS

En la tabla 7 se describen los datos de las variables presión arterial, estudio Doppler de arterias uterinas y biomarcadores.

Tabla 7.

*Descripción de las variables presión arterial, estudio Doppler de arterias uterinas y marcadores bioquímicos.*

PAM= Presión arterial media. PAS= Presión arterial sistólica. PAD= Presión arterial diastólica.

Variable	Media (desviación estándar)
<b>PAM (mm Hg) mediana (rango IQ)</b>	79.20 (73.00 - 85.70)
<b>PAS media (mm Hg) mediana (rango IQ)</b>	110.00 (102.00 - 120.00)
<b>PAD media (mm Hg) mediana (rango IQ)</b>	62.00 (55.00 - 69.00)
<b>AUt- IP medio, mediana (rango IQ)</b>	1.64 (1.32 - 2.02)
<b>PAPP-A, mediana (rango IQ)</b>	1.56 (0.91 - 2.71)
<b>B-HCG , mediana (rango IQ)</b>	47.53 (29.1 - 77.47)

### 1.3 RESULTADOS OBSTÉTRICOS

En la tabla 8 se describen los datos relativos al parto o el curso de la gestación.

La incidencia global de THE fue del 2.27%.

- **185 pacientes desarrollaron PE**, de ellas 45 antes de la semana 34, y 140 durante o después de la semana 34. Por lo tanto, la incidencia de PE en nuestra población fue del 1.32%. Correspondiendo el 0.32% a PE precoz y el 1% a PE tardía.
- **133 desarrollaron hipertensión gestacional**, sin criterios de PE. La incidencia de hipertensión gestacional fue del 0.95%.
- **32 gestantes presentaron desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI)**, la incidencia fue del 0.23%.

Tabla 8.

#### Resultados obstétricos.

IVES= Interrupciones voluntarias del embarazo. DPPNI= Desprendimiento prematuro de placenta. THE= Transtornos hipertensivos del embarazo.

Variable	Valores n=16521
Nacidos vivos	13565 (96.6)
Mujer, n (%)	5376 (39.6)
Varón, n (%)	5738 (42.3)
Sexo no registrado, n (%)	2451 (18)
Peso al nacimiento (gr), mediana (rango IQ)	3290 (2980 - 3600)
Semanas de gestación en el momento del parto, mediana (rango IQ)	39.57 (38.43 - 40.57)
IVES y abortos espontáneos, n (%)	468 (2.9)
Diabetes gestacional, n (%)	229 (1.4)
Muertes intrauterinas, n (%)	100 (0.9)
DPPNI, n (%)	32 (0.23)
Inducción por THE, n (%)	221 (1.5)
PE, n (%)	185 (1.32)
Antes de la semana 34, n (%)	45 (0.32)
Después de la semana 34, n (%)	140 (1)

#### 1.4 CALIDAD DE LAS MEDICIONES

Para valorar la desviación de nuestras mediciones se calcularon las medianas de los MoM, cuyos resultados están representados en la Figura 11.

Observamos una infraestimación del 10% en el caso de la PAPP-A, y del 7% en la PAM. Por el contrario, el índice de pulsatilidad de arterias uterinas se sobrestimó en un 3%.

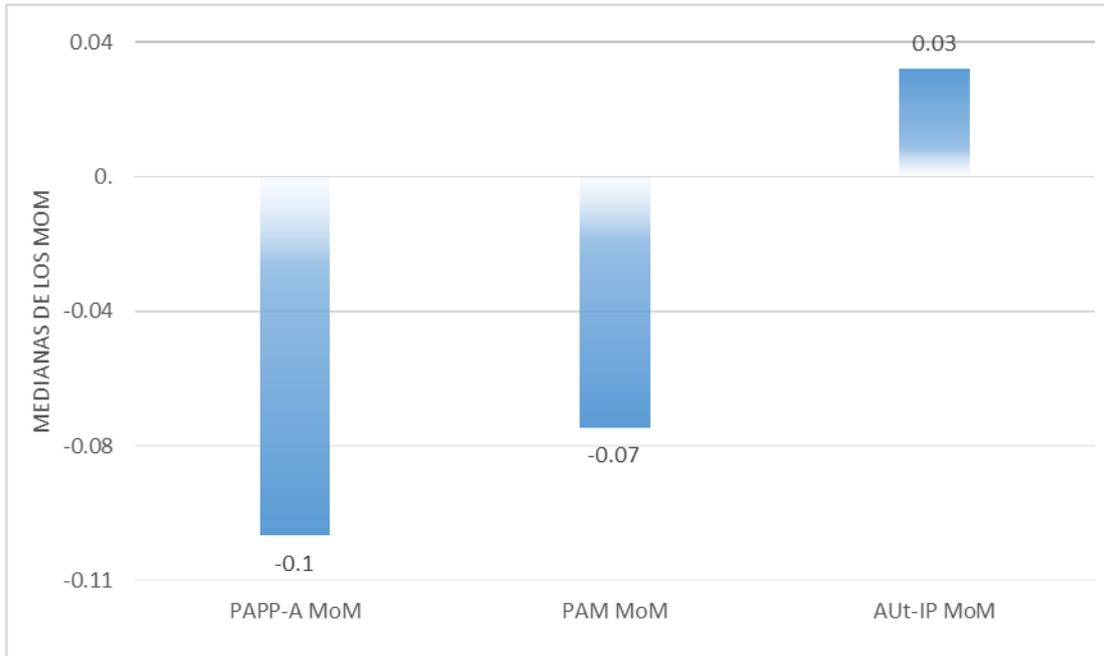


Figura 11.

*Desviación de las medianas de los MoM de las variables normalizadas.*

## 2. Objetivo principal: Comparativa de los tres modelos

Los algoritmos publicados por Poon, Akolekar y Scazzocchio se han comparado en base a sus áreas bajo la curva ROC. Las diferencias entre los valores de área bajo la curva de cada modelo se han estimado mediante el test de DeLong. En las Figuras 12, 13 y 14 puede observarse la morfología de las mismas para preeclampsia precoz.

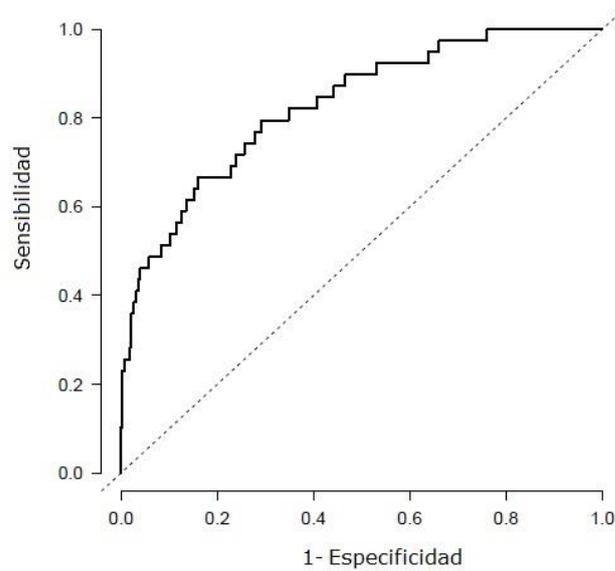


Figura 12.

*Curva ROC del algoritmo para PE precoz publicado por Scazzocchio al aplicarlo en nuestra muestra.*

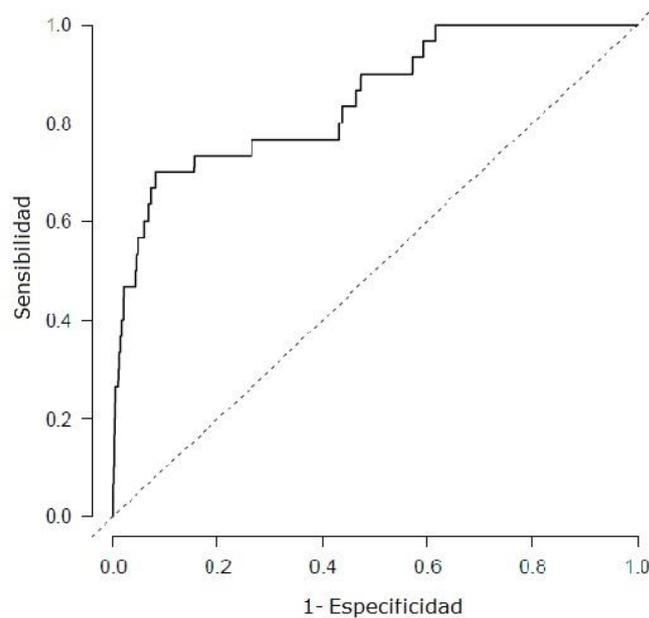


Figura 13.

*Curva ROC del algoritmo para PE precoz publicado por Akolekar al aplicarlo en nuestra muestra.*

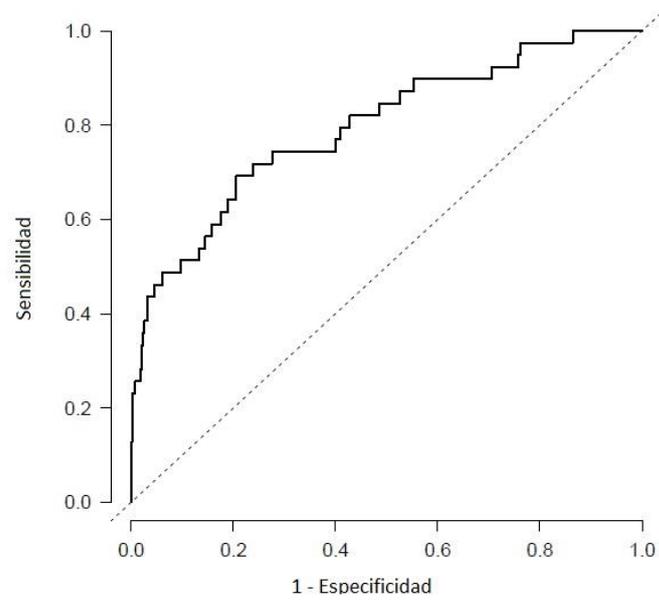


Figura 14.

*Curva ROC del algoritmo publicado para PE precoz por Poon al aplicarlo en nuestra muestra.*

En las Figuras 15, 16 y 17 están representadas las curvas ROC de los distintos algoritmos para PE tardía.

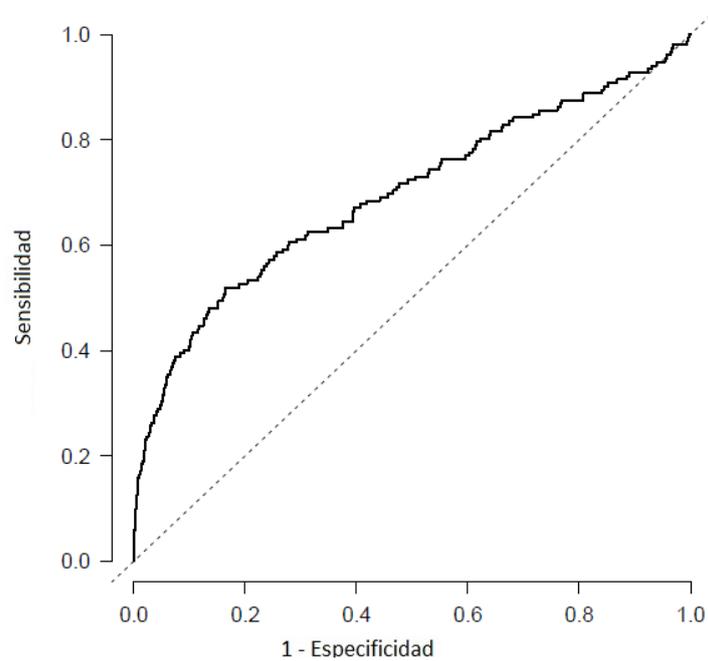


Figura 15.

*Curva ROC del algoritmo para PE tardía publicado por Scazzocchio al aplicarlo en nuestra muestra.*

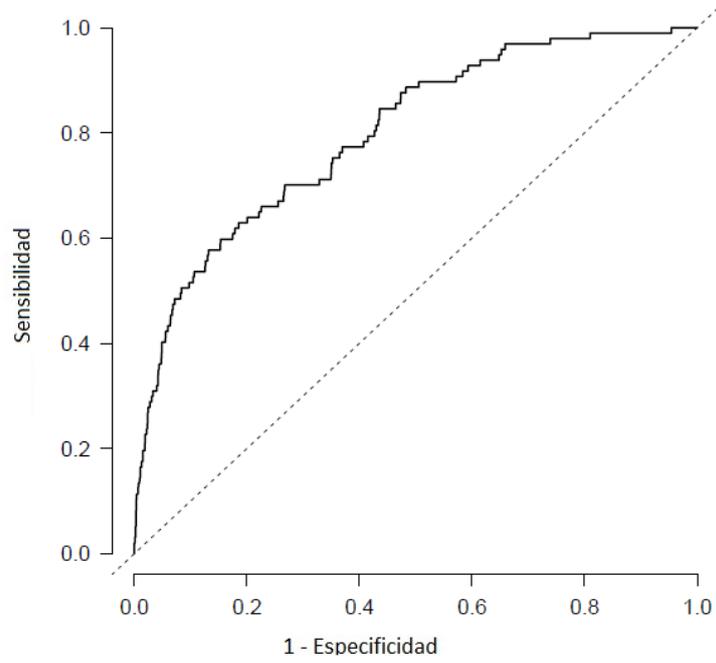


Figura 16.

*Curva ROC del algoritmo para PE tardía publicado por Akolekar al aplicarlo en nuestra muestra.*

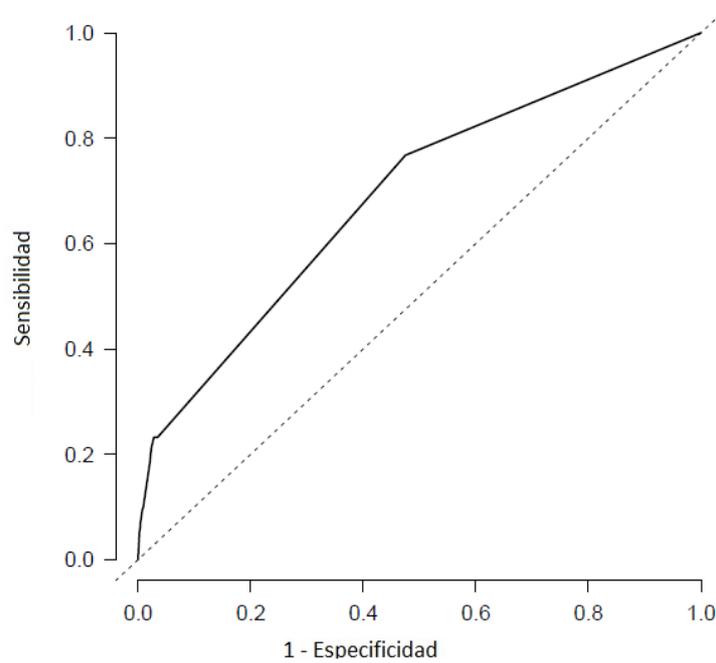


Figura 17.

*Curva ROC del algoritmo para PE tardía publicado por Poon al aplicarlo en nuestra muestra*

## 2.1 DETECCIÓN DE PREECLAMPSIA PRECOZ

En la Tabla 9 se comparan las áreas bajo la curva de los distintos modelos. La capacidad diagnóstica de los modelos es muy parecida, no existiendo diferencias significativas entre su capacidad predictiva.

Tabla 9.

*Comparativa de las áreas bajo la curva ROC (AUC) de los distintos algoritmos.*

<b>Modelos comparados</b>	<b>p-valor</b>
<i>Akolekar vs Scazzocchio</i>	0.32
<i>Akolekar vs Poon</i>	0.19
<i>Scazzocchio vs Poon</i>	0.83

Las tasas de detección para PE precoz de los distintos algoritmos están representadas en la Tabla 10 para diferentes tasas de falsos positivos.

Tabla 10.

*Tasas de detección para preeclampsia precoz de los distintos algoritmos para diferentes tasas de falsos positivos (TFP).*

	<b>Tasa de detección</b>		
	<b>TFP</b>		
	<b>5%</b>	<b>10%</b>	<b>15%</b>
<b>Scazzocchio</b>	46%	51%	62%
<b>Akolekar</b>	56%	70%	70%
<b>Poon</b>	30%	41%	49%

## 2.2 DETECCIÓN DE PREECLAMPSIA TOTAL

Las tasas de detección para PE total de los distintos algoritmos están representadas en la Tabla 11 para diferentes tasas de falsos positivos.

Tabla 11.

*Tasas de detección para preeclampsia total de los distintos algoritmos para diferentes tasas de falsos positivos (TFP).*

	Tasa de detección		
	TFP		
	5%	10%	15%
<b>Scazzocchio</b>	27.6%	35.9%	44.2%
<b>Akolekar</b>	33.1%	51.6%	60.6%
<b>Poon</b>	27.4%	31.2%	40.7%

### 3. Objetivo secundario I: Validación externa de los modelos

En la Tabla 12 están representadas las tasas de detección para PE precoz y las áreas bajo la curva publicadas en los artículos originales en los que se desarrollaron los algoritmos, junto a las mismas determinaciones obtenidas en nuestro estudio.

**Tabla 12.**

*Tasas de detección (TD) y áreas bajo la curva (AUC) publicadas en los artículos originales y obtenidas en nuestro trabajo para los distintos algoritmos para preeclampsia precoz.*

\* No publicada.

	TD para 10% TFP		AUC	
	Publicada	Validada	Publicada	Validada
<b>Scazzocchio</b>	80,8%	51%	0,96	0,83
<b>Akolekar</b>	92,5%	70%	-*	0,85
<b>Poon</b>	94.6%	41.2%	0.96	0.82

Si en lugar de establecer una tasa de falsos positivos fija, se observan los resultados obtenidos utilizando los puntos de corte de estimación de riesgo sugeridos por los autores de los algoritmos (riesgo superior a 1/100 para Akolekar y Poon, y 1/75 para Scazzocchio), es posible estimar las tasas de detección que obtendríamos en nuestro centro siguiendo las recomendaciones. Estas tasas de detección están representadas en las tablas 13, 14 y 15.

**Tabla 13.**

*Capacidad predictiva del algoritmo publicado por Akolekar utilizando el punto de corte riesgo superior a 1 en 100.*

LR = Likelihood ratio. VP= Valor predictivo

	Estimación e IC 95 %
<b>Sensibilidad (%)</b>	40% (23, 59)
<b>Especificidad (%)</b>	98 % (98, 99)

LR positivo	24.9 (15.59, 39.79)
LR negativo	0.61 (0.46, 0.82)
VP positivo (%)	8% (4, 14)
VP negativo (%)	100% (100, 100)

Tabla 14.

*Capacidad predictiva del algoritmo publicado por Scazzocchio utilizando el punto de corte riesgo superior a 1 en 75.*

LR = Likelihood ratio. VP= Valor predictivo.

	Estimación e IC 95 %
Sensibilidad (%)	59 (42, 74)
Especificidad (%)	87 (86, 87)
LR positivo	4.45 (3.42, 5.81)
LR negativo	0.47 (0.32, 0.69)
VP positivo (%)	1 (1, 2)
VP negativo (%)	100 (100, 100)

Tabla 15.

*Capacidad predictiva del algoritmo publicado por Poon utilizando el punto de corte riesgo superior a 1 en 100.*

LR = Likelihood ratio. VP= Valor predictivo.

	Estimación e IC 95 %
Sensibilidad (%)	54 (37, 70)
Especificidad (%)	87 (86, 87)
LR positivo	4.00 (2.98, 5.37)
LR negativo	0.53 (0.38, 0.75)
VP positivo (%)	1 (1, 2)
VP negativo (%)	100 (100, 100)

En la Tabla 16 pueden verse las tasas de detección para PE total en los artículos originales en los que se desarrollaron los algoritmos, junto a las mismas determinaciones obtenidas en nuestro estudio.

Tabla 16.

*Tasas de detección (TD) publicadas en los artículos originales y obtenidas en nuestro trabajo para los distintos algoritmos para preeclampsia total para un 10% de tasa de falsos positivos TFP)*

TD para 10% TFP		
	Publicada	Validada
Scazzocchio	39.6	35.9
Akolekar	74.6	51.6
Poon	57.0	31.2

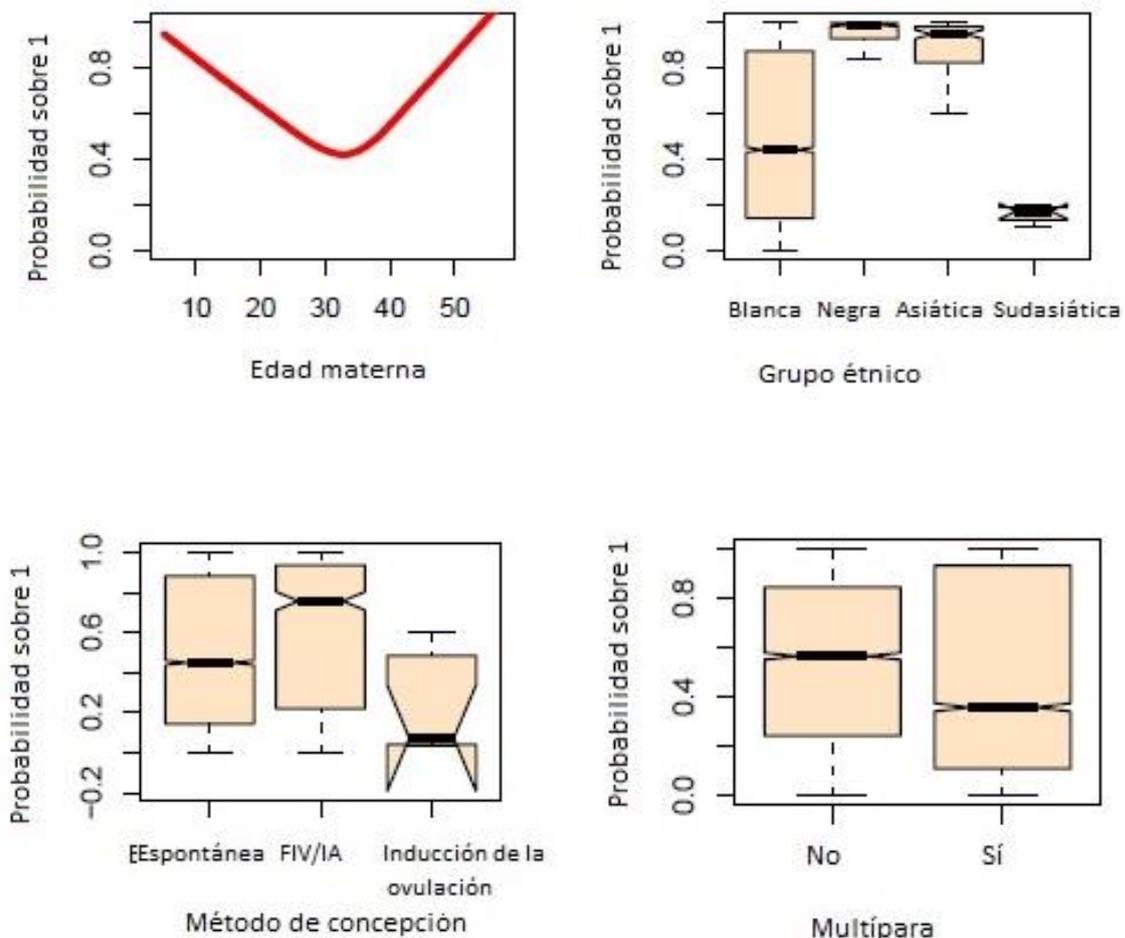
## 4. Objetivo secundario II: Desarrollo de un modelo propio

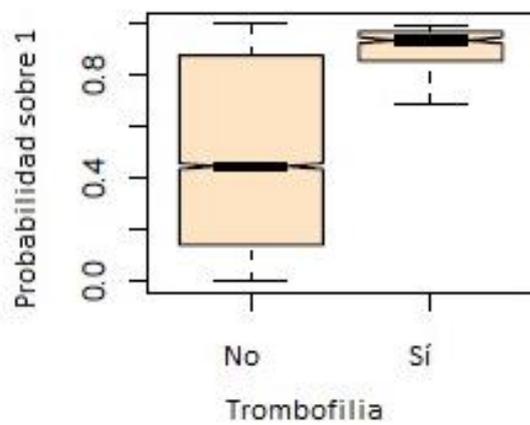
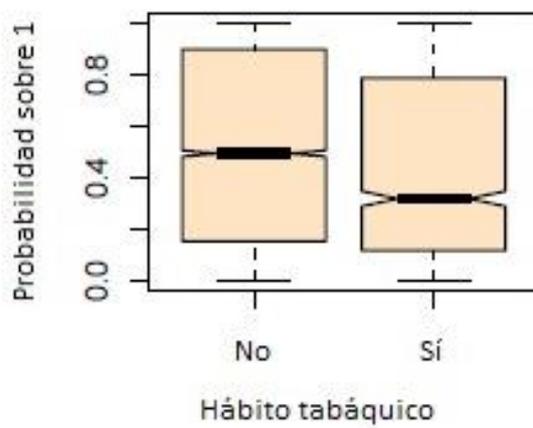
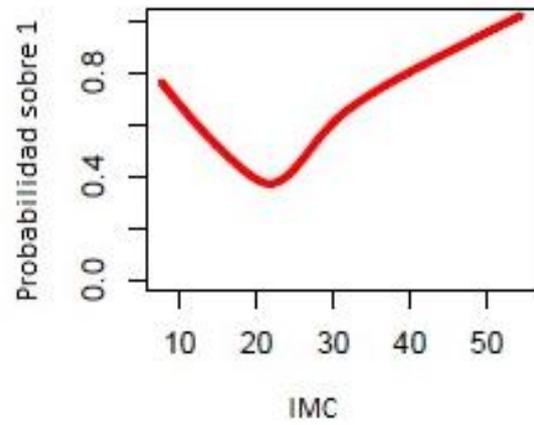
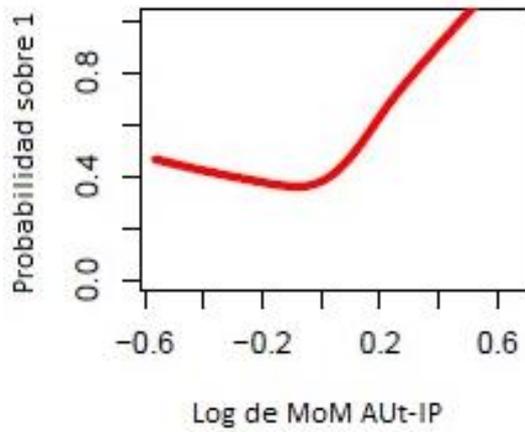
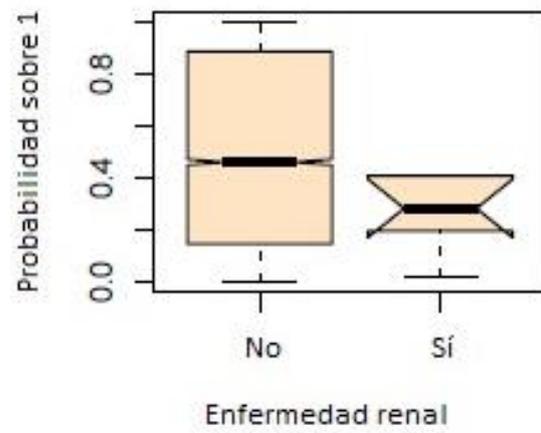
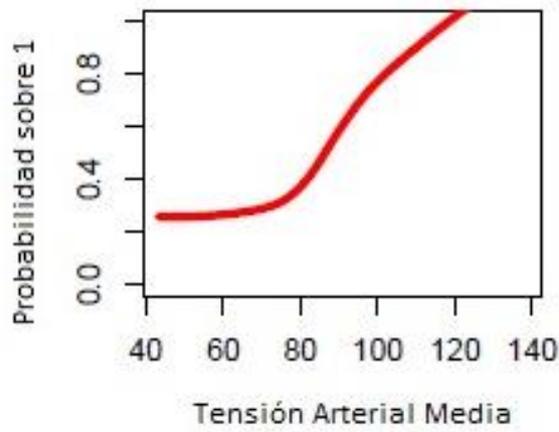
### 4.1 CÁLCULO DE RIESGO DE PE PRECOZ

#### 4.1.1 EXPLORACIÓN DE LAS VARIABLES

Como paso previo para desarrollar el modelo predictivo para PE precoz, se utilizó el algoritmo predictivo Random Forest para detectar posibles interacciones o relaciones no lineales.

La Figura 18 muestra como la relación de algunas variables no es lineal. Por ejemplo, la edad disminuye la probabilidad de PE precoz hasta los 30 años para luego aumentar dicha probabilidad, mientras que el incremento de la PAPP-A disminuye la probabilidad de manera prácticamente lineal.





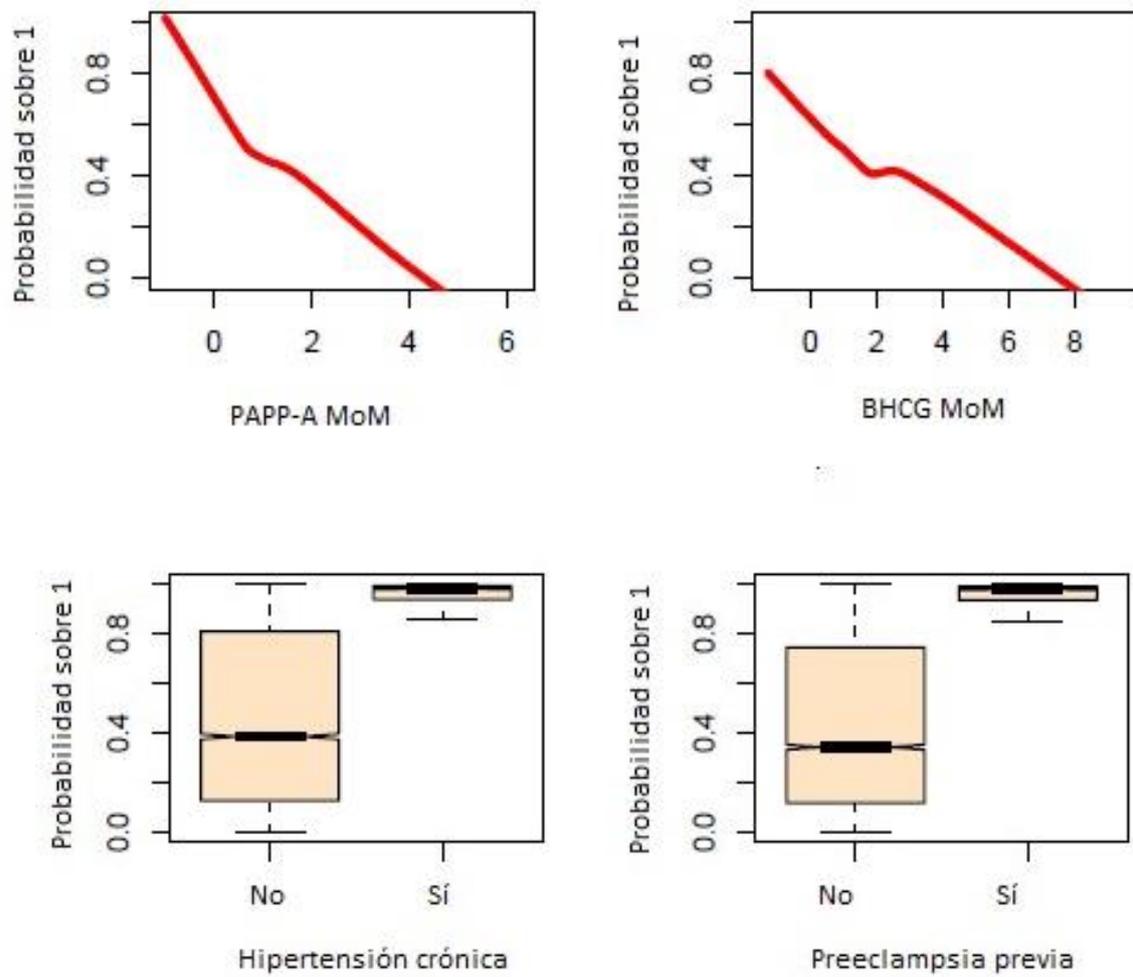


Figura 18.

*Estimación de densidad de las variables para preeclampsia precoz.*

#### **4.1.2 ALGORITMO PARA PREECLAMPSIA PRECOZ**

Una vez explorado el efecto de las variables de manera preliminar, la construcción del modelo predictivo final de PE precoz debe recoger el efecto no lineal de las variables obteniendo como resultado:

$$Pr(PE) = \frac{e^{LP}}{1 + e^{LP}}$$

Donde

$$LP = -11.68 + 0.023 \cdot IMC + 0.00014 \cdot IMC^2 + 0.63 \text{ si raza negra} - 0.589 \text{ si múltipara} + 1.067 \text{ si HTAc} + 2.063 \text{ si PE previa} + 1.389 \text{ si trombofilia} + 0.058 \cdot PAM - 0.24 \cdot \log PAPP\text{-A MoM} - 0.364 \cdot \log B\text{-HCG MoM} + 3.724 \cdot \log \text{ de AUt-IP MoM} + 9.207 \cdot \log (AU\text{-IP MoM})^2$$

Este modelo incluye las variables IMC y su término cuadrático, raza, multiparidad, HTAc, PE previa, trombofilia, PAM, el logaritmo de PAPP-A MoM, el logaritmo de B-HCG MoM y el logaritmo de AUt-IP MoM junto con su término cuadrático.

De las variables incluidas en el modelo, el IMC, HTAc, PE previa, trombofilia y AUt-IP MoM son factores de riesgo, es decir, un aumento en el valor de estas variables aumentaría la probabilidad de padecer PE precoz. Por otro lado, la multiparidad, PAPP-A MoM, y B-HCG MoM son factores de protección, es decir valores más altos de estas variables reducirían la probabilidad de PE precoz. Finalmente, las pacientes de raza negra tienen mayor probabilidad de padecer PE que las blancas.

#### **4.1.3 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO PROPIO DE CRIBADO DE PE PRECOZ**

La capacidad predictiva aparente del modelo medida como el área bajo la curva ROC (AUC) es 0.87.

La validación interna mediante Bootstrap estima que la capacidad predictiva del modelo sobre datos nuevos es de AUC = 0.83.

En la Figura 19 podemos ver la representación gráfica de la curva ROC de nuestro modelo para PE total.

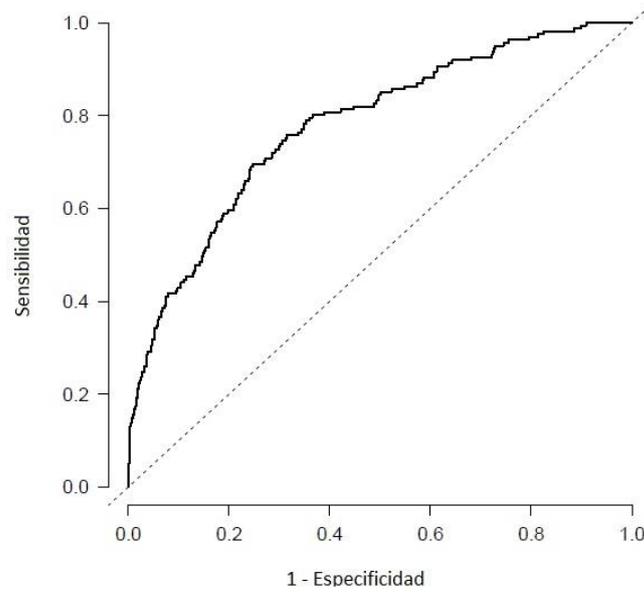


Figura 19.

*Curva ROC para preeclampsia total.*

La evolución de la tasa de detección del modelo se muestra en las Figura 20 y 21 y la Tabla 17. Se puede apreciar como la tasa de detección aumenta a medida que añadimos variables. Por ejemplo, el modelo con el IMC sólo, tiene una tasa de detección cercana al 35%, mientras que el modelo con IMC y PAM supera el 45%, el modelo con IMC, PAM y PAPP-A MoM alcanza el 55%, finalmente el modelo completo es el que mejor tasa de detección tiene, cercano al 70% para el 15% de falsos positivos.

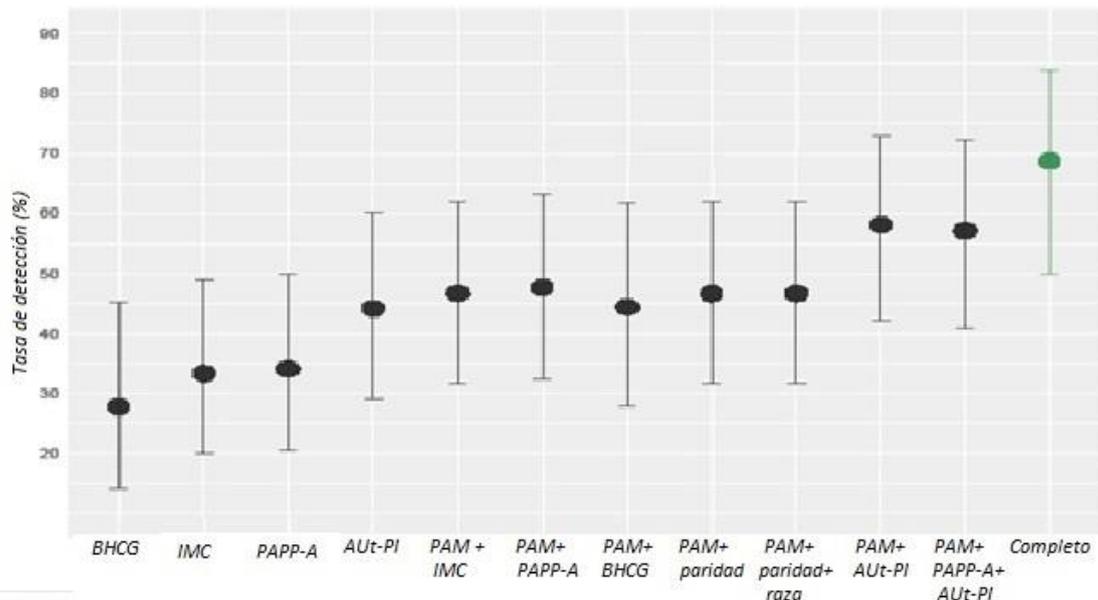


Figura 20.

*Evolución de la tasa de detección a medida que se añaden variables al modelo de preeclampsia precoz para una tasa de falsos positivos del 15%.*

En la Figura 21 se puede ver un esquema similar pero para una tasa de falsos positivos del 10%.

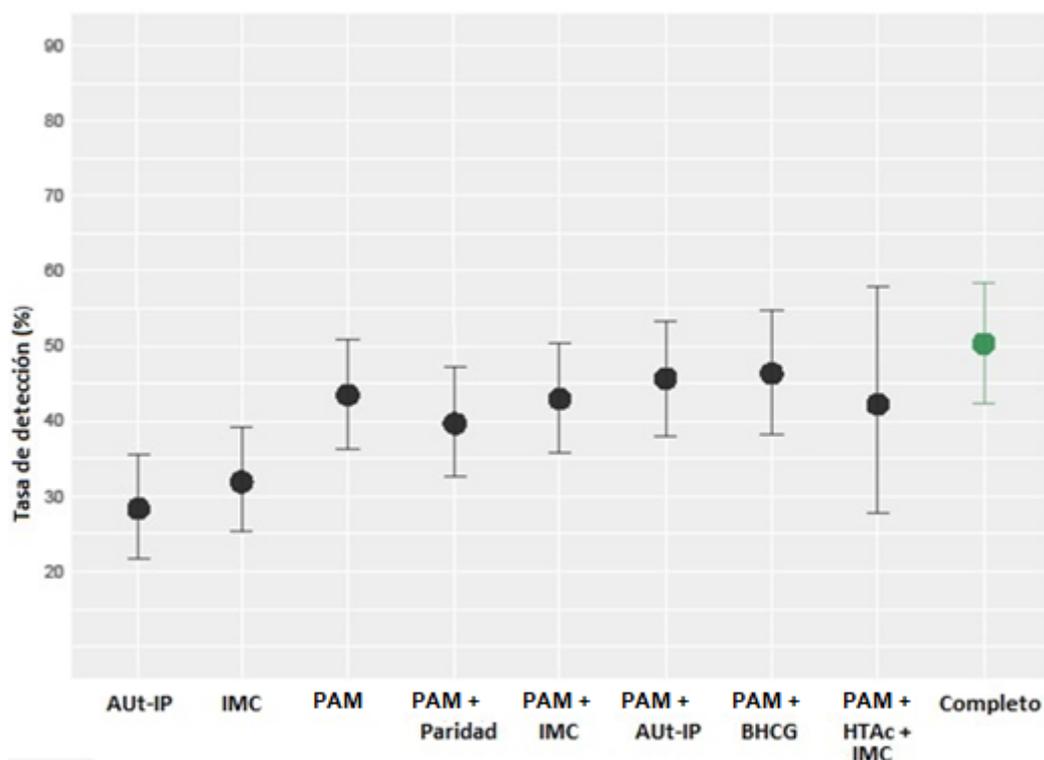


Figura 21.

*Evolución de la tasa de detección a medida que se añaden variables al modelo de preeclampsia precoz para una tasa de falsos positivos del 10%.*

En la tabla 8 se observa cómo, partiendo del cálculo de riesgo exclusivamente con factores de riesgo maternos, van aumentando tanto la tasa de detección como el área bajo la curva al ir añadiendo las distintas variables.

La tasa de detección se incrementa desde un 27% para el cribado basado sólo con factores de riesgo maternos al 64% del modelo completo, para un 10% de falsos positivos.

Tabla 17.

*Área bajo la curva ROC (AUC) y tasas de detección (TD) con un intervalo de confianza del 95%, y una tasa del 10% de falsos positivos, para preeclampsia precoz, cribando por factores de riesgo maternos, biomarcadores y su combinación.*

Método de cribado	PE precoz	
	AUC (95% IC)	TD % (95% IC)
Factores maternos	0.67 (0.58, 0.75)	27 (16, 40)%
<b>Factores maternos con</b>		
PAM	0.76 (0.69, 0.84)	40 (24, 53)%
AUt-IP	0.79 (0.72, 0.86)	44 (30, 60)%
PAPP-A	0.70 (0.63, 0.78)	27 (14, 41)%
B-HCG	0.68 (0.58, 0.78)	25 (11, 39)%
PAM, UtA-PI	0.85 (0.80, 0.90)	56 (42, 70)%
PAM, PAPP-A	0.78 (0.71, 0.85)	45 (30, 61)%
PAM, B-HCG	0.77 (0.69, 0.85)	44 (28, 61)%
AUt-IP, PAPP - A	0.80 (0.73, 0.86)	43 (29, 60)%
AUt-IP, B-HCG	0.80 (0.72, 0.87)	50 (32, 68)%
B-HCG , PAPP-A	0.71 (0.64, 0.79)	25 (11, 39)%
PAM, PAPP-A, AUt-IP	0.85 (0.80, 0.90)	55 (40, 69)%
PAM, PAPP-A, B-HCG	0.79 (0.72, 0.86)	42 (25, 58)%
AUt-IP, B-HCG , PAPP-A	0.80 (0.73, 0.88)	44 (26, 62)%
PAM, AUt-IP, B-HCG , PAPP-A	0.86 (0.81,0.91)	56 (38, 74)%
Modelo completo	0.87 (0.82, 0.91)	64 (46, 81)%

La evaluación del algoritmo desde otra perspectiva, quizás más práctica a nivel clínico, incidiendo en los distintos puntos de corte a utilizar en función de la tasa de falsos positivos que podamos asumir, se describe en la Tabla 18.

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

De esta forma, por ejemplo, para una TFP del 10%, deberíamos utilizar el punto de corte “riesgo superior a 1/210”, obteniendo una tasa de detección del 66%.

Tabla 18.

*Tasas de detección (TD) de preeclampsia precoz para diferentes puntos de corte en función de la tasa de falsos positivos (TFP).*

TD= Tasa de detección. LR= Likelihood ratio. VPP= Valor predictivo positivo. VPN= Valor predictivo negativo.

	Punto de corte	Prevalencia de positivos (%)	TD %	TFP %	LR +	LR -	VPP %	VPN %
Riesgo de PE precoz	>1/130	5.6	53	5	9.68	0.50	3.29	99.84
	>1/210	10.6	66	10	6.26	0.38	2.07	99.88
	>1/275	15.5	69	15	4.48	0.37	1.46	99.88

La capacidad predictiva aparente del nuestro nuevo modelo es AUC=0.87. Siendo 0.83 tras la validación Bootstrap. Aun así, no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar su capacidad predictiva, entendida como área bajo la curva, con la del resto de modelos (Tabla 19).

Tabla 19.

*Comparativa de las áreas bajo la curva ROC (AUC) de los distintos algoritmos frente al modelo propio*

. \* Validada mediante Bootstrap.

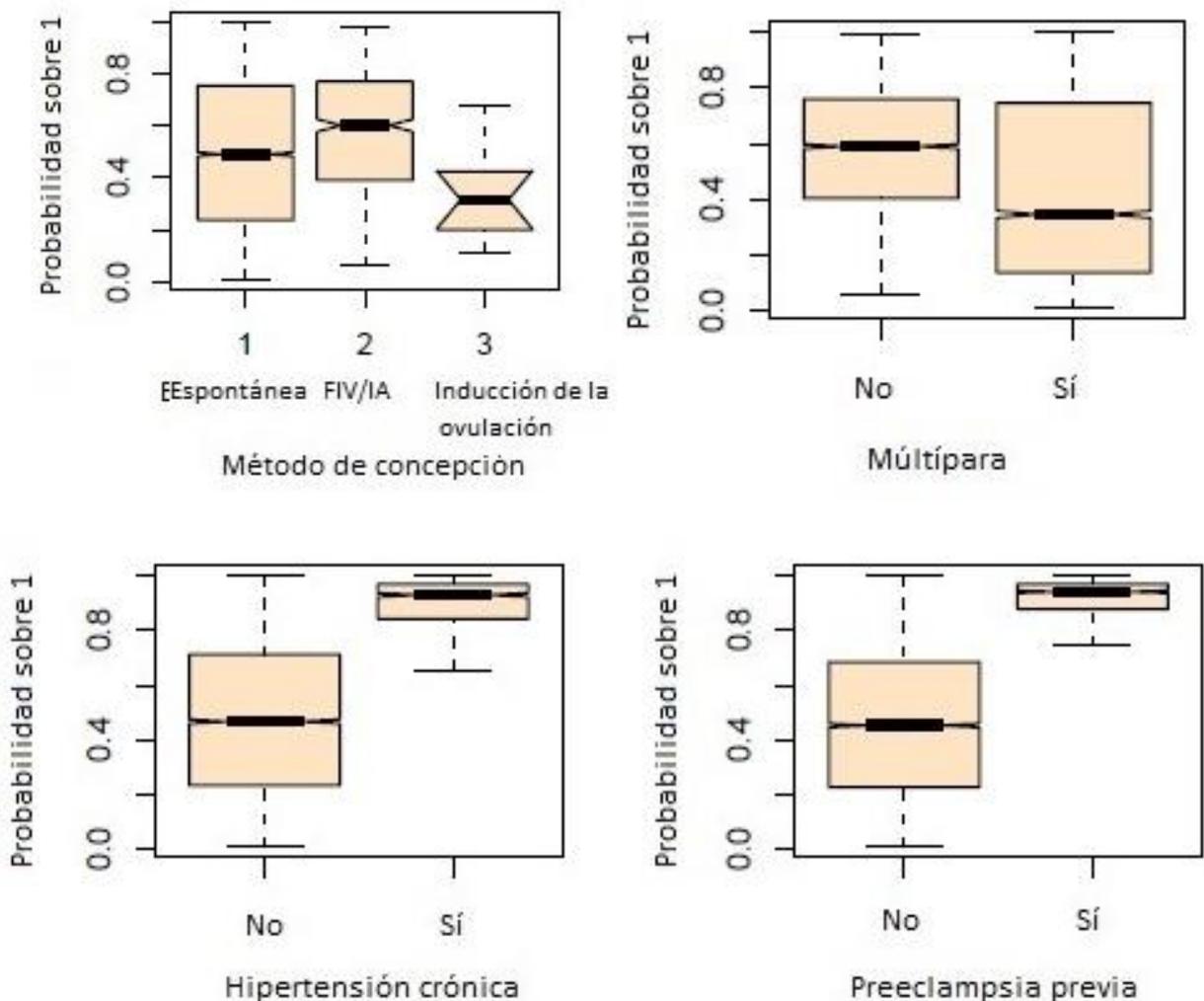
Modelos predictivos	AUC	p-valor (modelo propio vs. otros)
<b>Modelo propio</b>	0.87 (0.83*)	-
<b>Akolekar</b>	0.849	0.68
<b>Scazzocchio</b>	0.828	0.37
<b>Poon</b>	0.825	0.41

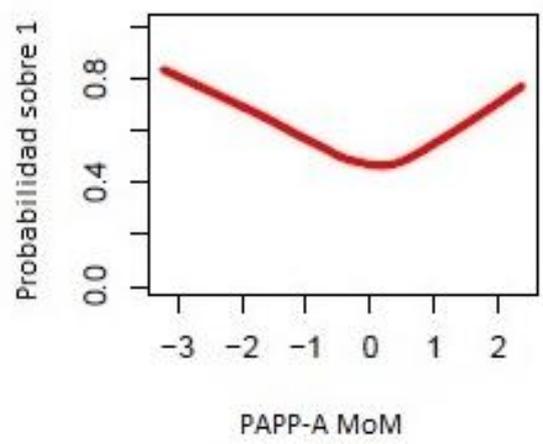
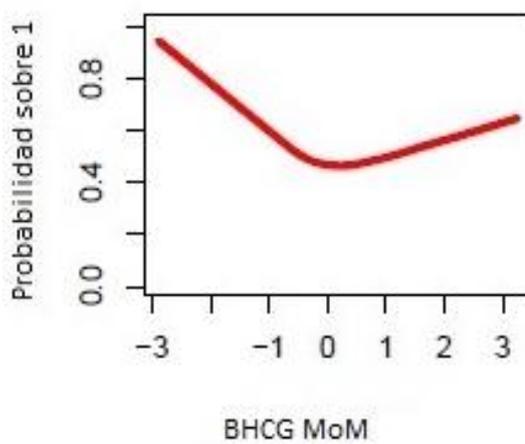
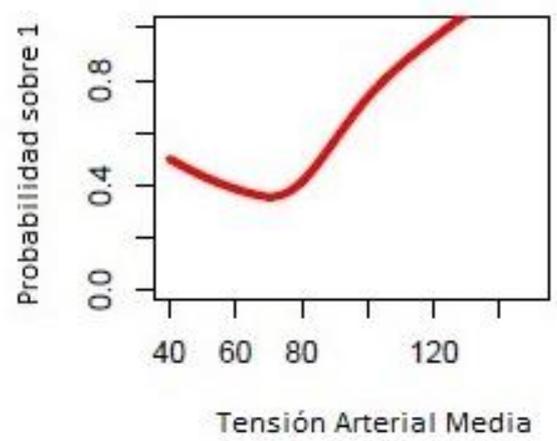
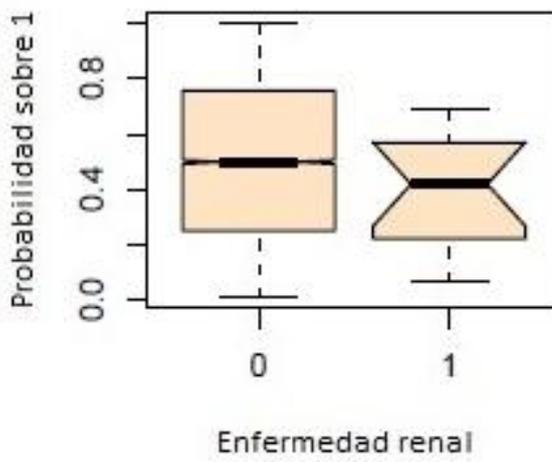
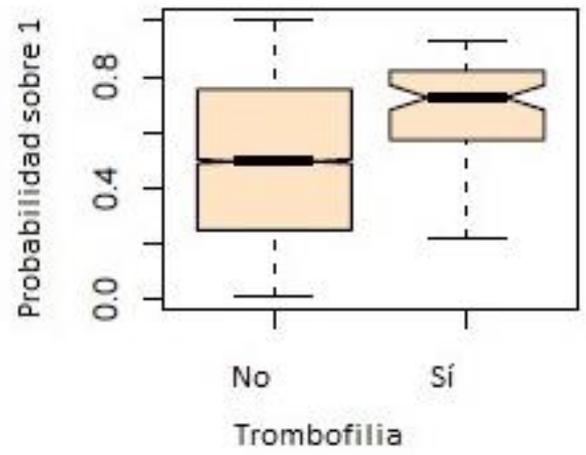
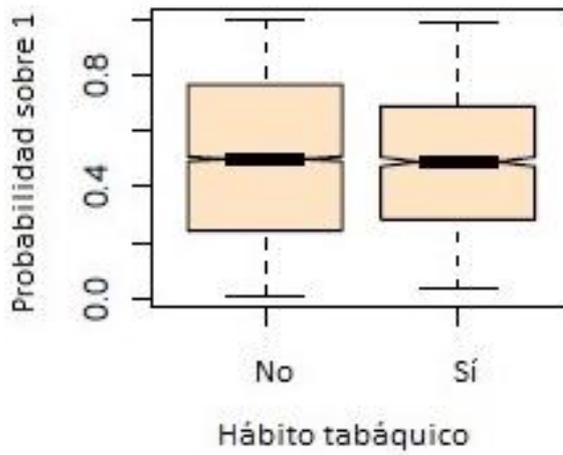
## 4.2 CÁLCULO DE RIESGO DE PE TOTAL

### 4.2.1 EXPLORACIÓN DE LAS VARIABLES

Nuevamente como paso previo para desarrollar el modelo para PE total, se aplicó el algoritmo Random Forest a título descriptivo para detectar posibles interacciones o relaciones no lineales.

La figura 22, muestra cómo la relación de las variables no es lineal. El aumento del IMC disminuye la probabilidad de PE hasta los 22 puntos, e incrementos del IMC cuando este es superior a 22 elevan la probabilidad de padecer PE





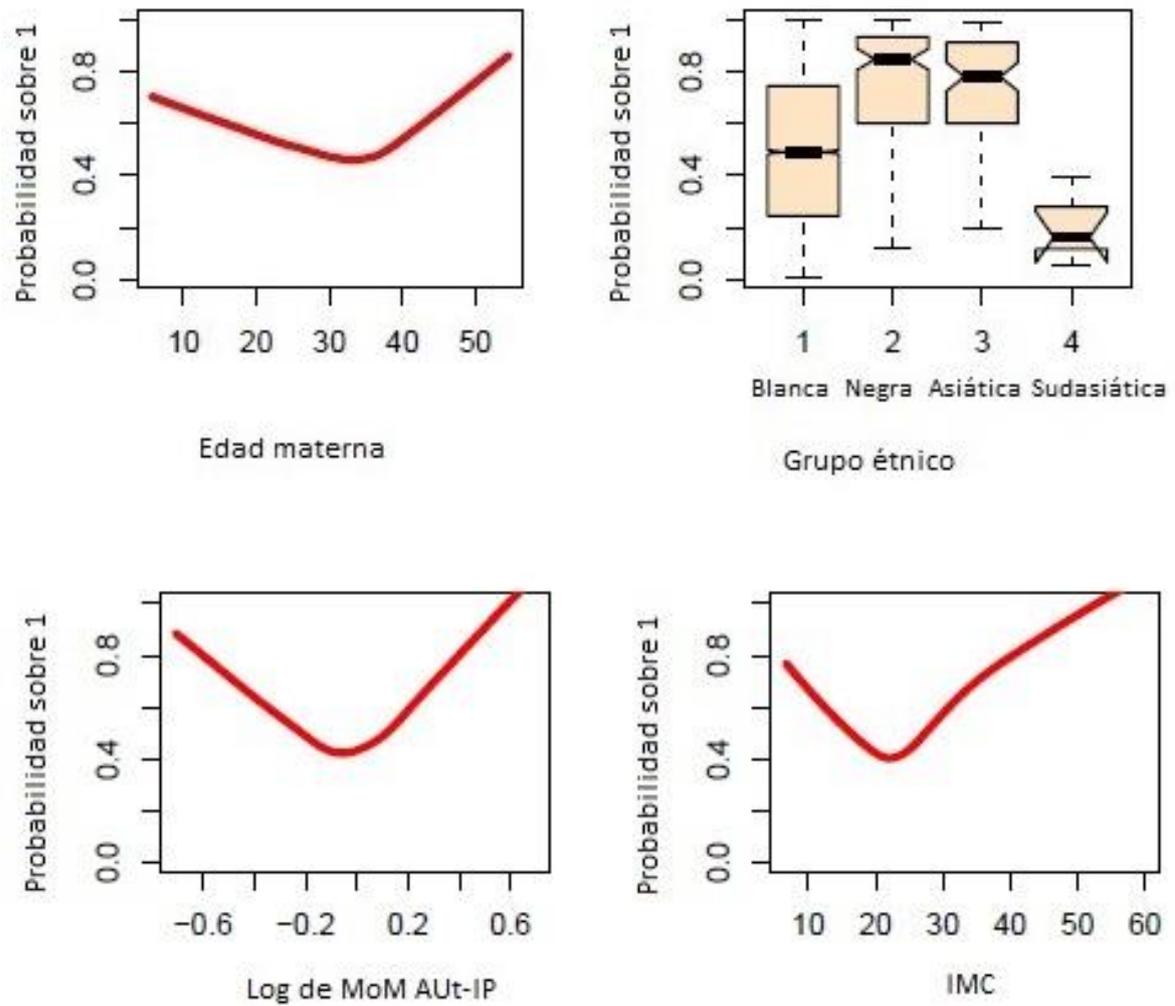


Figura 22.

*Estimación de densidad de las variables para preeclampsia en cualquier momento del embarazo.*

#### **4.2.2 ALGORITMO PARA PREECLAMPSIA TOTAL**

Una vez explorado el efecto de las variables de manera preliminar, la construcción del modelo predictivo final de PE general capaz de agrupar los distintos efectos es el siguiente:

$$Pr(PE) = \frac{e^{LP}}{1 + e^{LP}}$$

Donde :

$$LP = -2.42 - 1.203 \text{ si múltipara} + 0.7066 \text{ si HTAc} + 2.059 \text{ si PE previa} - 0.0504 * \max(0, 40.83 - \text{IMC}) + 0.1447 * \max(0, \text{IMC} - 40.83) - 0.0537 * \max(0, 111.9 - \text{PAM}) + 0.1992 * \max(0, \text{PAM} - 111.8) + 3.349 * \max(0, -0.03193 - \log \text{AUt-IP MoM}) + 5.46 * \max(0, \log \text{AUt-IP MoM} + 0.03193)$$

En este modelo se han seleccionado las variables multiparidad, HTAc, PE previa, IMC, PAM y AUt-IP MoM.

En el caso de las variables con relación no lineal (IMC, PAM y AUt-IP MoM), se añadió en el modelo un término de flexibilidad que selecciona el valor máximo entre 0 y la diferencia entre la variable y un valor.

#### **4.2.3 CAPACIDAD PREDICTIVA DEL MODELO PROPIO DE CRIBADO DE PE TOTAL**

La capacidad predictiva aparente del modelo, medida mediante el área bajo la curva ROC es 0.785.

La capacidad predictiva validada mediante Bootstrap es de AUC = 0.76.

En la Figura 23 podemos ver la representación gráfica de la curva ROC de nuestro modelo para PE total.

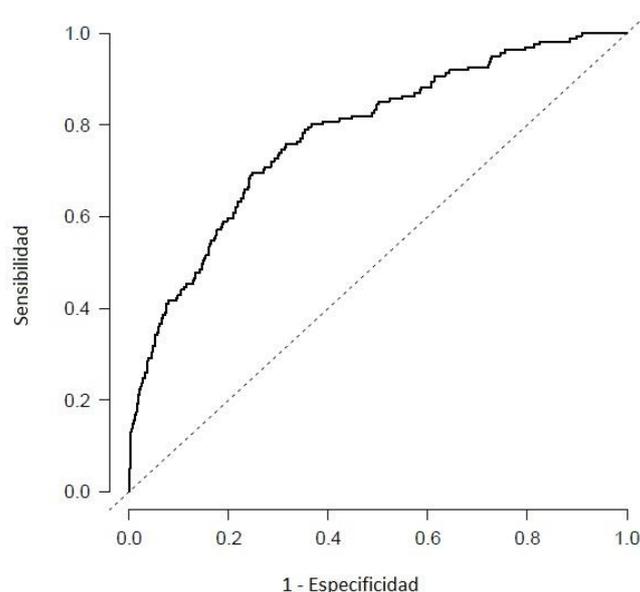


Figura 23.

#### ***Curva ROC para preeclampsia total.***

La evolución de la tasa de detección del modelo de PE total se muestra en las Figuras 24 y 25, y en la Tabla 20. Se puede apreciar cómo el modelo con tan solo una variable tiene una tasa de detección pobre, y aumenta a medida que añadimos más características.

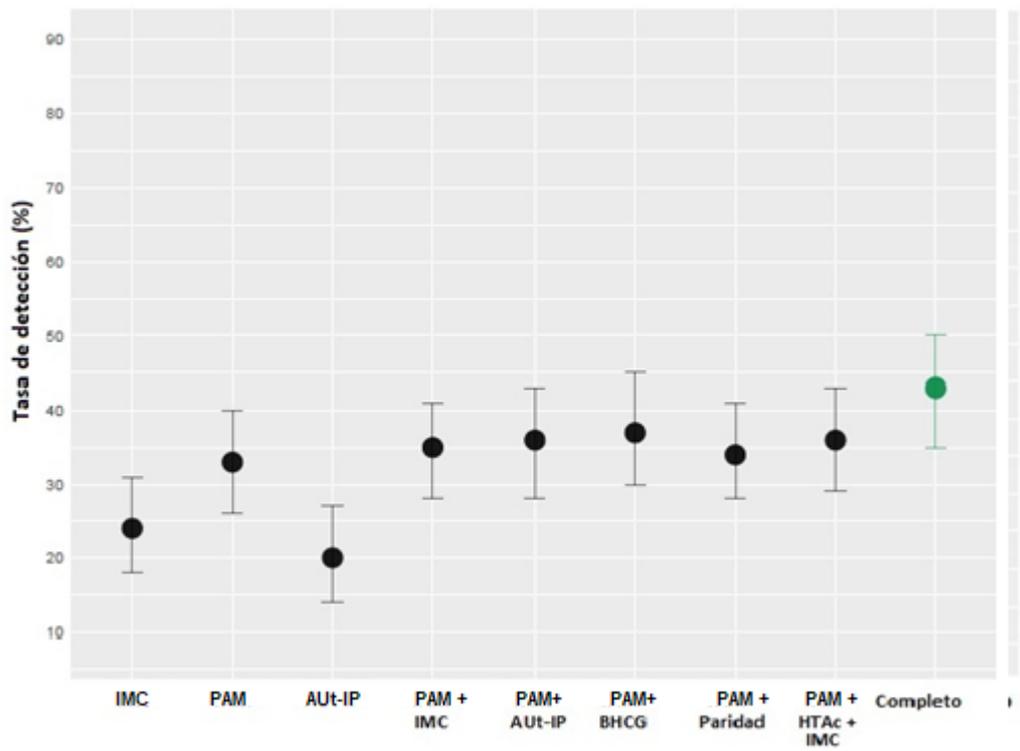


Figura 24.

*Evolución de la tasa de detección a medida que se añaden variables al modelo de preeclampsia general para una tasa de falsos positivos del 15 %.*

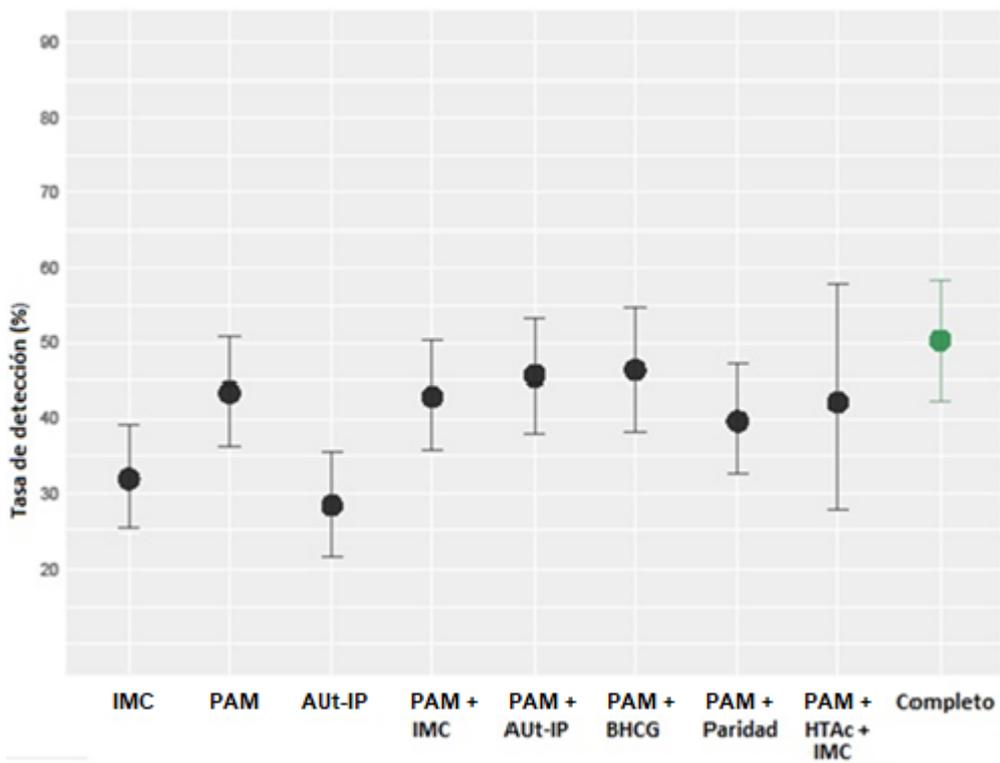


Figura 25.

*Evolución de la tasa de detección a medida que se añaden variables al modelo de preeclampsia general para una tasa de falsos positivos del 10 %.*

En la tabla 20 está esquematizada la evolución de la tasa de detección y el área bajo la curva al ir añadiendo progresivamente variables al algoritmo. Desde un 26% para cribado solo con factores de riesgo maternos al 43% del modelo completo para un 10% de falsos positivos.

Tabla 20.

*Área bajo la curva ROC (AUC) y tasas de detección (TD) con un intervalo de confianza del 95%, y una tasa del 10% de falsos positivos, para preeclampsia total, cribando por factores de riesgo maternos, biomarcadores y su combinación.*

Método de cribado	PE total	
	AUC (95% IC)	TD % (95% IC)
Factores maternos	0.7 (0.63 - 0.71)	26 (21 - 34)%
Factores maternos con		
PAM	0.74 (0.70 - 0.77)	36 (30 - 43)%
AUt-IP	0.68 (0.64 - 0.73)	28 (21 - 35)%
PAPP-A	0.67 (0.63 - 0.72)	29 (23 - 36)%
B-HCG	0.67 (0.62 - 0.71)	27 (19 - 34)%
PAM, AUt-IP	0.74 (0.70 - 0.78)	42 (34 - 49)%
PAM, PAPP-A	0.73 (0.70 - 0.77)	35 (28 - 42)%
PAM, B-HCG	0.72 (0.68 - 0.77)	34 (27 - 42)%
AUt-IP, PAPP - A	0.68 (0.64 - 0.73)	28 (21 - 35)%
AUt-IP, B-HCG	0.67 (0.63 - 0.72)	26 (19 - 33)%
B-HCG , PAPP-A	0.70 (0.62 - 0.71)	27 (21 - 35)%
PAM, PAPP-A, AUt-IP	0.74 (0.70 - 0.78)	41 (34 - 49)%
PAM, PAPP-A, B-HCG	0.73 (0.68 - 0.77)	34 (27 - 42)%

AUt-IP, B-HCG , PAPP-A	0.67 (0.62 - 0.72)	26 (20 - 33)%
PAM, AUt-IP, B-HCG , PAPP-A	0.74 (0.69 - 0.78)	41 (33 - 50)%
Modelo completo	0.79 (0.74 - 0.83)	43 (35 - 50)%

La evaluación del algoritmo desde otra perspectiva, incidiendo en los distintos puntos de corte a utilizar en función de la tasa de falsos positivos que podamos asumir, muestra una tasa de detección del 47% para una TFP del 10%, utilizando un punto de corte de riesgo de PE total superior a 1 en 46 (Tabla 21).

**Tabla 21.**

*Tasas de detección (TD) de preeclampsia total para diferentes puntos de corte de tasas de falsos positivos (TFP).*

TD= Tasa de detección. LR= Likelihood ratio. VPP= Valor predictivo positivo. VPN= Valor predictivo negativo.

	Punto de corte	Prevalencia de positivos (%)	TD %	TFP %	LR +	LR -	VPP %	VPN %
Riesgo total de PE	>1/32	5.6	37	5	7.07	0.67	9.01	99.12
	>1/46	10.2	47	10	4.79	0.59	5.92	99.22
	>1/60	15.3	54	15	3.63	0.54	4.59	96.06



---

## Discusión

---



## 1. Análisis descriptivo

### 1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

El tamaño muestral del que disponemos para este trabajo es extenso (16.521), lo cual ha podido conseguirse gracias a la organización asistencial de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital “Virgen de la Arrixaca”, donde se realizan la práctica totalidad de las ecografías del Área I, no solamente del primer trimestre, sino también del segundo y tercer trimestre. No existe un tamaño muestral recomendado para la validación de modelos predictivos, sin embargo algunos autores recomiendan al menos 100 eventos (162, 163). En nuestro trabajo alcanzaríamos esa cifra para PE total, no así para PE precoz, sin embargo, son escasos los trabajos en los que la obtienen (153, 155) y corresponden a estudios internacionales, multicéntricos.

Al observar las características demográficas de la población en la Tabla 6 podemos comparar los grupos de PE precoz, tardía y control. Los resultados son similares a los estudios publicados al respecto. Se pueden apreciar diferencias en el peso materno, siendo este mayor en las mujeres con PE, con una mediana de 68 kg para PE precoz y 69.75 kg para PE tardía frente a los 64 kg del grupo control, similar a lo publicado por otros autores (67). La presión arterial media para el grupo control es más baja que la del PE precoz y PE tardía, 79.71, 89.60 y 87.23, respectivamente. Se aprecia cómo el AUt-IP es mucho mayor en pacientes con PE precoz frente a las que no desarrollaron PE, no observándose esta diferencia en las pacientes con PE tardía, lo que es acorde a la literatura publicada (67, 69).

Respecto a la distribución étnica, las razas distintas a blanca aparecen en un porcentaje muy pequeño en todos los grupos, con 4 casos en cada grupo de PE, por lo que es difícil sacar conclusiones, aun así, en el grupo de PE precoz representan el 9%, y en el de tardía 3 veces menos, el 3%, lo que sería acorde a lo reportado en otros trabajos (68).

Observamos mayor porcentaje de gestaciones con inducción de la ovulación en las pacientes con PE tardía (8.57% frente a 4.44 y 5.13% de PE precoz y controles, respectivamente).

El hábito tabáquico sin embargo, en nuestra muestra, era más frecuente en las pacientes con PE tardía junto con los controles, lo que es acorde a la literatura (68), encontrando una disminución del mismo en el grupo con PE precoz (8.9% en PE precoz, 13.7 y 15 % en controles y PE tardía).

Las gestantes con PE tardía eran predominantemente nulíparas (63.5%), acorde a estudios previos publicados (68), a diferencia de las pacientes con PE precoz y los controles que eran predominantemente multíparas o apenas mostraban tendencia (48.9 y 44.8% de primíparas), de manera similar a lo encontrado en la literatura (164).

Las pacientes con PE tenían un porcentaje mayor de HTAc, especialmente el grupo con PE precoz que presentaba un 17.78% (1.1% pacientes controles, 8.6 pacientes con PE tardía). Lo mismo sucedió con las gestantes con antecedente de PE (1.78% pacientes controles, 26.83% pacientes con PE precoz, 14.17% pacientes con PE tardía).

El perfil de nuestras pacientes con PE precoz presenta, en líneas generales, PAM elevada, incremento del AUt-IP, PAPP-A baja, raza distinta a blanca, ausencia de hábito tabáquico y antecedentes de PE e HTAc, de acuerdo con la literatura (81, 126, 132).

Por el contrario, las pacientes con PE tardía presentaban con mayor frecuencia un peso superior, embarazos tras inducción de la ovulación y eran nulíparas. PAPP-A e AUt-IP no presentaban diferencias importantes con el grupo control (125).

## 1.2 INCIDENCIA DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS EN NUESTRA POBLACIÓN

La incidencia de THE encontrada en la muestra de población del Área I de Salud de la Región de Murcia fue del 2.27%, con una tasa de PE del 1.32%. Por lo tanto, podemos decir que nuestra frecuencia de PE es similar a la hallada por otros autores españoles (72, 73, 165, 166). Estos resultados confirman que la incidencia es baja en comparación con otros países (115, 122, 129-131, 141, 143, 153), o incluso otras zonas de España (75, 76).

La incidencia de DPPNI encontrada en nuestra muestra, del 0.23%, es similar a la publicada en la literatura (167, 168).

## 1.3 CONTROL DE CALIDAD DE LAS VARIABLES

Al comprobar si existía desviación en la mediana de los MoM, observamos cierta infraestimación en la determinación analítica de la PAPP-A (10%). Las variables AUt-IP y presión arterial media presentaban una desviación inferior, del 7 y 3% respectivamente. Nuestra mayor oportunidad de mejora estaría, por tanto, en la determinación en laboratorio de la PAPP-A y optimizando las medidas de la tensión arterial.

Son varios los factores que pueden afectar y desviar la medición de los biomarcadores como la PAPP-A, algunos específicos del embarazo y otros ambientales. Los específicos de la gestación, como la edad gestacional, el origen étnico de la madre, el hábito tabáquico, el método de concepción o la paridad pueden tenerse en cuenta para ajustar los MoM. Sin embargo, defectos de registro en alguno de estos parámetros (por ejemplo, una paciente que niegue ser fumadora siéndolo o una mala clasificación del grupo étnico por parte del facultativo) afectan a la mediana de los MoM. Por otra parte, cambios ambientales durante el proceso de extracción, almacenaje y análisis de las muestras hemáticas pueden alterar el resultado (169). Los propios sistemas de

medición pueden verse afectados por cambios de lote, por lo que la calibración de los mismos es necesaria.

Al contrario de lo que podríamos esperar, suponiendo cierta dificultad a la técnica, la mediana de los MoM del AUt-IP fue muy cercana a 1, con sólo una desviación del 3%. Estos resultados son acordes a la bibliografía, ya que la reproducibilidad del índice de pulsatilidad de arterias uterinas parece ser mejor a la de la PAM o las determinaciones de laboratorio (151, 170-172).

El impacto de las desviaciones en las medianas de los MoM afecta a las curvas ROC, asemejándose a un cambio en el punto de corte elegido, de esta forma, y poniendo como ejemplo el cribado de cromosopatías, una mediana de 0.8 MoM para PAPP-A y 1.2 para B-HCG aumentaría la tasa de falsos positivos para trisomía 21, y viceversa, como podemos ver en la figura publicada por Wright en 2011 (Figura 26) (173), efectos similares podrían verse en el cribado de PE.

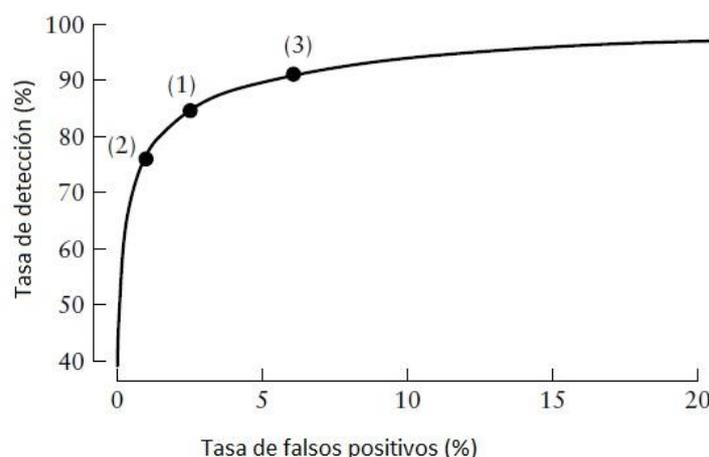


Figura 26.

*Cambios en el punto de corte para la curva ROC de cribado de cromosopatías con test combinado en función de la mediana de los MoM obtenida para los biomarcadores B-HCG y PAPP-A.*

El punto 1 corresponde a una mediana de los MoM para ambos parámetros de 1, el punto 2 a B-HCG 0.8 y PAPP-A 1.2, y el punto 3 a 1.2 y 0.8 para B-HCG y PAPP-A respectivamente. Extraído y modificado de Wright y cols (173).

Como hemos visto, la desviación en las mediciones puede ser debida a que las variables fueron obtenidas de forma retrospectiva, antes de que se hubiera generalizado el cribado de PE en nuestro hospital, y por tanto instaurado la necesidad de obtener las determinaciones de manera rigurosa. Aun así, la mediana de los MoM se aproxima mucho a 1, valor óptimo de la misma.

Monitorizar periódicamente las medianas de los MoM, como se ha realizado en esta tesis doctoral, permitiría optimizar la capacidad predictiva del cribado.

## 2. Objetivo principal: Comparativa de los tres modelos

Al observar la morfología de las curvas ROC de los tres algoritmos estudiados vemos diferencias en la misma, con una forma más convexa de los algoritmos de Scazzocchio y Poon, frente a la pendiente inicial y posterior meseta del algoritmo de Akolekar (Figuras 12, 13 y 14).

Cuando evaluamos la capacidad predictiva de los modelos comparando su área bajo la curva, más allá del simple contraste numérico, que nos sugiere diferencias, el test de Delong nos permite comparar y afirmar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas (Tabla 9), ya que todos los valores de p son superiores a 0.05, por lo que su capacidad predictiva global sería similar (174).

Si comparamos los modelos de Poon, Akolekar y Scazzocchio con nuestro nuevo modelo tampoco aparecen diferencias entre los mismos (Tabla 19).

Sin embargo, cuando observamos las tasas de detección para distintas tasas de falsos positivos, para un 10% el algoritmo de Akolekar funciona mejor (tasa de detección del 70%, frente al 51,41 y 64% de los modelos de Scazzocchio, Poon o nuestro modelo), diferencias que luego disminuyen al aumentar la tasa de falsos positivos al 15% (70, 62,49 y 69% para los modelos de Akolekar, Scazzocchio, Poon y nuestro modelo, respectivamente). Este comportamiento puede explicarse con la morfología de las curvas ROC.

Sucede de manera similar con el cribado de PE total, siendo las tasas de detección bajas para los tres modelos.

Como hemos visto, en la curva ROC del modelo de Akolekar se produce un ascenso rápido de la sensibilidad con especificidades altas (en lugar del aumento más progresivo de las otras curvas), que un poco después se convierte en una meseta, asemejándose más a los otros modelos.

Por lo tanto, a la luz de los resultados obtenidos, podríamos decir que a pesar de las diferencias en las poblaciones en las que han sido diseñados, los 4 modelos podrían aplicarse de manera indistinta en nuestra población.

### 3. Objetivo secundario I. Validación externa de los modelos

Para que un algoritmo de cribado pueda considerarse de utilidad clínica, su valor predictivo debe ser evaluado en poblaciones no habituadas al modelo, lo que se considera una validación externa. Las validaciones realizadas en casi todos los algoritmos han sido validaciones internas, con la misma población utilizada para desarrollar los modelos, esto lleva al fenómeno de *over-fitting* o sobreajuste, cuando el modelo se ajusta muy bien a los datos existentes pero tiene un pobre rendimiento para predecir nuevos resultados, es decir, en poblaciones distintas.

Validar los modelos en poblaciones geográficamente diferentes es una buena forma de conocer su reproductibilidad (175, 176). Además, la utilidad de un test predictivo depende en cierta medida de la prevalencia de la patología (61). Gran parte de los estudios realizados para cribado de PE se han llevado a cabo en población anglosajona o en poblaciones con una frecuencia de PE superior a la publicada en nuestro país.

Debido a esto, algunos autores se han decidido a estudiar la validez externa de estos modelos multiparamétricos en trabajos recientes, aplicando los algoritmos a poblaciones con distinta prevalencia de PE y características poblacionales. Las deficiencias en la reproducibilidad de los modelos encontradas en estos trabajos parecen subrayar la influencia de la frecuencia de PE, y el perfil de riesgo poblacional, en el resultado de los mismos, afectando a los valores predictivos positivo y negativo obtenidos (69). Es por ello que algunos de los autores aconsejan personalizar los puntos de corte para cada población en función de los resultados obtenidos y requeridos (151).

Cuando examinamos estos trabajos, debemos tener en cuenta que los valores de sensibilidad y especificidad, a pesar de definir completamente la validez de la prueba diagnóstica, presentan la desventaja de que no proporcionan información relevante a la hora de tomar una decisión clínica ante un determinado resultado de la prueba. Sin embargo, tienen la ventaja adicional de que son propiedades intrínsecas a la prueba diagnóstica, y definen su validez independientemente de cuál sea la prevalencia de la enfermedad en la población a la cual se aplica.

Por su parte, los valores predictivos (positivo y negativo) miden la eficacia real de una prueba diagnóstica en una población concreta. Son probabilidades del resultado, es decir, buscan responder a la inquietud sobre la probabilidad de que la persona efectivamente esté enferma ante un test positivo. Se trata de valores post-test y dependen de la prevalencia. Cuando la prevalencia de la enfermedad es baja, un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo así el valor predictivo negativo mayor. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en un bajo valor predictivo positivo. Son especialmente interesantes en este estudio porque nos ayudan a conocer la aplicabilidad de los tests en nuestro medio, observando el efecto de la baja incidencia de PE encontrada.

No obstante, el concepto de valor predictivo, a pesar de ser de enorme utilidad a la hora de tomar decisiones clínicas y transmitir a los pacientes información sobre su diagnóstico, presenta la limitación de que dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio por lo que no son extrapolables a otras poblaciones. Por ello, se hace necesario disponer de aproximaciones estadísticas alternativas para resumir la fortaleza diagnóstica de una prueba en particular, y que arroje una utilidad clínica determinada.

Con el fin de dimensionar el beneficio clínico de un test diagnóstico de forma independiente de la prevalencia resulta de mayor utilidad la aplicación del *likelihood ratio* (LR) o razón de verosimilitud. El LR se define como la razón entre la posibilidad de observar un resultado en los pacientes con la enfermedad en cuestión frente a la posibilidad de encontrar ese resultado en pacientes sin la patología.

Constituye una herramienta de gran utilidad para la toma de decisiones clínicas frente a la solicitud de algún test diagnóstico, porque son valores inherentes a este e independientes de la prevalencia de la enfermedad. Refleja la capacidad de un test diagnóstico para cambiar una probabilidad pretest a una nueva probabilidad posttest. Es decir, si un resultado positivo o negativo de ese test nos cambiará suficientemente el riesgo del que partía esa paciente como para que sea relevante solicitarlo. Las razones de verosimilitud nos permiten comparar los tests en distintas poblaciones.

En las tablas 13, 14 y 15 podemos ver cómo se comportan los tres algoritmos en nuestra muestra al aplicar los puntos de cortes propuestos por los autores en sus trabajos.

Los valores del LR que se consideran adecuados para un test dependen de la patología a detectar y los “costes” de considerar a una paciente falsamente negativa o positiva. Sin embargo existen algunas cifras de referencia que pueden verse en la tabla 22.

**Tabla 22.**

**Valores de referencia para el likelihood ratio (LR) (177, 178).**

LR positivo	LR negativo	Utilidad
>10	<0,1	Altamente relevante
5–10	0,1–0,2	Buena
2–5	0,5–0,2	Regular
<2	> 0,5	Mala

En general para los test de cribado nos interesa elegir pruebas con razón de verosimilitud negativa baja, de forma que la probabilidad de equivocarnos al dar un resultado negativo (gestación con bajo riesgo de PE) sea baja.

El LR para el test de Akolekar es 0.47, esta cifra podría considerarse “regular”, como vemos en la tabla, sin embargo, dada la baja incidencia de la PE precoz en nuestra población el VPN es muy bueno, siendo prácticamente nula la probabilidad de que cataloguemos como bajo riesgo a una paciente que desarrollará esta patología.

El algoritmo del grupo de Scazzocchio obtiene resultados similares, con LR negativo 0.47, y el mismo VPN.

Con el punto de corte de Poon, el algoritmo de la autora obtiene un LR negativo peor al de los otros dos autores (0.53, “malo” según la tabla anterior), sin embargo, con la frecuencia de PE encontrada esta variación no afecta al valor predictivo negativo.

Los resultados de los LR y los valores predictivos positivos para los tres autores, con esos puntos de corte son pobres, sin embargo, esto es habitual en los test de cribado, ya que no están concebidos como pruebas diagnósticas.

Debemos además tener en cuenta las características de la patología que estamos cribando. Para otros cribados como el de cromosomopatías se ha fijado la tasa de falsos positivos en solamente el 5%, ya que un resultado positivo supone la recomendación de realizar una prueba invasiva para el diagnóstico citogenético. Un resultado positivo en el cribado de la PE no supone la indicación de una prueba de riesgo, como sucede en el cribado de las aneuploidías. A falta de más estudios de coste-efectividad (9, 140, 179-181), en el cribado de la PE la repercusión de un falso resultado positivo es mucho menor que la de un falso negativo (81, 85, 182-186). Por ello, parece adecuado admitir tasas más altas de falsos positivos y por tanto valores predictivos positivos más bajos que en el cribado combinado de cromosomopatías con el fin de maximizar la sensibilidad.

Los valores predictivos obtenidos y las razones de verosimilitud, dado que los puntos de corte son distintos para los tres algoritmos (con distinta tasa de falsos positivos), tienen valor por si mismos para explicar el funcionamiento del test, pero no pueden compararse entre ellos. Por ello para poder comparar las validaciones es necesario dirigir nuestra atención a las áreas bajo la curva y la sensibilidad para una tasa de falsos positivos fija.

Las tasas de detección (sensibilidad) y áreas bajo la curva ROC obtenidas en esta tesis doctoral son inferiores a las publicadas por los autores en los artículos originales. Estos resultados quedan patentes en las tablas 12 y 16.

Los motivos por los que se produce el déficit de reproducibilidad observado podrían ser múltiples, algunos de ellos comunes a los tres algoritmos y otros específicos de cada uno de ellos.

- En primer lugar, el diseño del estudio es retrospectivo, lo que implica que algunas de las variables podrían no haberse controlado estrictamente. Este tipo de diseño de estudio no puede descartar que algunos casos de PE hayan quedado sin recoger. Para minimizar este hecho se revisó la historia clínica de las pacientes en los sistemas operativos de historia clínica (Selene®, SIEMENS-INDRA) y ecografía obstétrica (View Point®, GE Mountainview, CA, EEUU), buscando por términos clave como “preeclampsia”, “gestosis”, “eclampsia”, “hipertensión” o “trastorno hipertensivo del embarazo”. De igual manera se

buscaron los términos “AAS”, “Ácido acetil salicílico” o “Aspirina” para detectar las pacientes que estaban tomando el fármaco.

- En segundo lugar, y como ya hemos visto, la mediana de los MoM es cercana a 1, pero admite cierto rango de mejora. Los datos sobre los que se aplicaron los algoritmos son datos obtenidos en condiciones de “asistencia clínica habitual”, sin aplicar el rigor de la metodología de un ensayo clínico, en una etapa en la que el cribado de PE no se realizaba sistemáticamente. Se podría esperar una mejora en la tasa de detección controlando más estrictamente las variables y el seguimiento, auditando los resultados y evaluando la mediana de los MoM periódicamente. Sin embargo, este trabajo aporta una visión muy realista del cribado de PE, ya que en muchos centros no es posible un control tan estricto, especialmente durante los primeros años de implantación del cribado.
- En tercer lugar los tres algoritmos validados fueron desarrollados en muestras con una incidencia de PE superior a la nuestra, la incidencia en el trabajo de Akolekar fue del 2.6%, un 2.4% para Scazzocchio y un 2% para Poon. La incidencia llegaba a ser en algunos casos casi el doble de la que encontramos en nuestra muestra (1.32%).

### 3.1 CONTEXTO BIBLIOGRÁFICO DE LA VALIDACIÓN EXTERNA

Al comparar los resultados con otras validaciones externas publicadas se observan diferencias entre los algoritmos.

Para el algoritmo de **Poon**, en los artículos revisados, un trabajo con incidencia de PE similar (2.8%), encontró TD para PE precoz que se asemejan a las originales, con un 91.7% para 10% de TFP (141). Sin embargo, el grupo de Oliveira (187), con una incidencia de PE del 5.1-6.2%, obtuvo un 52% de TD, similar a la nuestra, por tanto.

Respecto a la PE total, los resultados encontrados en la bibliografía fueron dispares, ya que, aunque Park, en el trabajo previamente mencionado encuentra una TD del 35%, similar a la nuestra (141), para Farina, con una alta incidencia de PE en su muestra (7%), la TD incluso supera a la publicada en el artículo original, alcanzando el 84% (138).

Los tres trabajos comentados para la validación del algoritmo de Poon tienen una n inferior a la nuestra, siendo esta 3.066, 2.833 y 554 pacientes, para Park, Oliveira y Farina respectivamente.

Es importante destacar que el algoritmo publicado por Poon fue actualizado en trabajos posteriores del mismo grupo de investigación, entre ellos el publicado por Akolekar en 2013.

Los resultados obtenidos en la bibliografía validando el algoritmo de **Akolekar** son mejores que los de Poon para PE precoz. Sin embargo, son sólo dos trabajos y ambos

clasifican a las pacientes con PE en pretérmino y total (en lugar de PE antes de la semana 34 y tardía), y utilizan la fórmula con PIGF, es por ello que, aunque podrían hacerse inferencias con nuestras tasas de detección, los resultados no son comparables (142, 151). Rolnik, con una amplia muestra ( $n = 25.797$ ) y una incidencia de PE del 2.4%, encuentra resultados para PE precoz similares a los publicados, con un 76.7% de tasa de detección para 10% de TFP. Sin embargo, tanto este autor como Skrastad, no consiguen reproducir los resultados para cribado de PE total, con tasas de detección del 36.4 y 30% respectivamente (frente al 59.9% del artículo original).

Para el modelo de cribado de **Scazzocchio**, las validaciones externas muestran tasas de detección similares a las nuestras, salvo en el trabajo publicado por la misma autora en 2017 en el que incluso superan a las tasas de detección del artículo original (76). De esta forma podemos ver una TD para PE precoz del 43% para Oliveira (187) con AUC 0.77, un AUC de 0.83 para Allen (150) y tasas de detección del 85.7% para Scazzocchio, con AUC 0.94 (76).

En lo que respecta al cribado de PE total los resultados, también son similares a los nuestros, tanto para Oliveira, con un 31% de TD, como para Allen con un AUC de 0.69 (150), y ligeramente mejores a los publicados en la validación de Scazzocchio (76), en la que se reportaba una TD del 43.3%.

La  $n$  de las validaciones fue inferior a la de esta tesis doctoral, siendo 2.833, 4.203 y 2.168 pacientes para Oliveira, Scazzocchio y Allen respectivamente; y todas presentan incidencia de PE superior a la nuestra, un 5.1% para Oliveira, un 2.4% para Allen y un 4% para Scazzocchio.

Sólo dos importantes trabajos han validados algoritmos en muestras tan grandes como la nuestra, son los publicados por Rolnik en 2017 (155) y Tan en 2018 (153), con 25.797 y 16.747 pacientes cada uno. Ambos utilizaron algoritmos que incluían el potente marcador de riesgo PIGF, que no se realiza de manera rutinaria en la mayoría de los centros, aunque el trabajo de Tan publica también sus resultados para un algoritmo con factores de riesgo maternos, PAM, PAPP-A y AUT-IP. La incidencia en sus poblaciones fue prácticamente el doble a la encontrada en la nuestra (2.4% y 2.8%).

Es por todo ello que esta tesis doctoral puede aportar información sobre la utilidad del cribado de PE en el primer trimestre en población española, con una menor incidencia de PE y marcadores sencillos de utilizar en la práctica clínica diaria.

## 4. Objetivo secundario II: Desarrollo de un modelo propio de cálculo de riesgo

### 4.1 PREECLAMPSIA PRECOZ

La exploración de las variables mediante el algoritmo Random Forest mostró relaciones no lineales con la edad y el IMC.

En el caso de la edad el cambio de tendencia se producía alrededor de los 30 años, reflejando un descenso del riesgo al ir aumentando la edad hasta los 30 años, y a partir de este punto el aumento fue directamente proporcional a la edad. El aumento del riesgo a partir de los 30 años ha sido ya documentado en múltiples trabajos (188-191). Esta relación con las edades “extremas” de la maternidad es relevante, ya que en los países en desarrollo los embarazos adolescentes siguen siendo frecuentes, mientras que en los países desarrollados la edad de la maternidad está ascendiendo. Sucedió lo mismo con el IMC, cuyo punto de inflexión fue algo superior a los 20 kg/m<sup>2</sup>, los trabajos revisados encuentran una relación lineal con el IMC. (1, 90, 91, 192-194).

De manera similar a las conclusiones inferibles de la comparativa pacientes/controles, podemos ver en las representaciones gráficas del algoritmo Random Forest cómo las razas negra y asiática, las técnicas de reproducción asistida, la nuliparidad, la existencia de hipertensión crónica o antecedente de PE, la ausencia de hábito tabáquico, la trombofilia, la ausencia de enfermedad renal, un AUt-IP elevado, y los MoMs bajos de PAPP-A y  $\beta$ -HCG aumentarían la probabilidad de desarrollar PE precoz.

De las variables seleccionadas para el modelo es llamativa tal vez la relación encontrada con los MoM de B-HCG, ya que pocos algoritmos incluyen este parámetro. Sin embargo, su relación con la PE precoz ya ha sido estudiada en otros trabajos, y tiene plausibilidad biológica debido a que la B-HCG está implicada en la regulación del VEGFs, y por lo tanto con los desbalances angiogénicos asociados con la PE (128, 180, 195-197).

El área bajo la curva ROC obtenida con nuestro modelo (0.87) fue igual o superior a algunos de los trabajos publicados (114, 122, 125, 127, 131) (todos con AUC < 0.90, con un rango 0.78-0.89), aunque inferior a la obtenida con los modelos de cribado publicados por otros autores con AUC  $\geq$  0.90 (75, 113, 117, 119, 120, 126) y a los que añaden el marcador bioquímico PIGF, de manera esperable (129, 132, 145) (Figura 27).

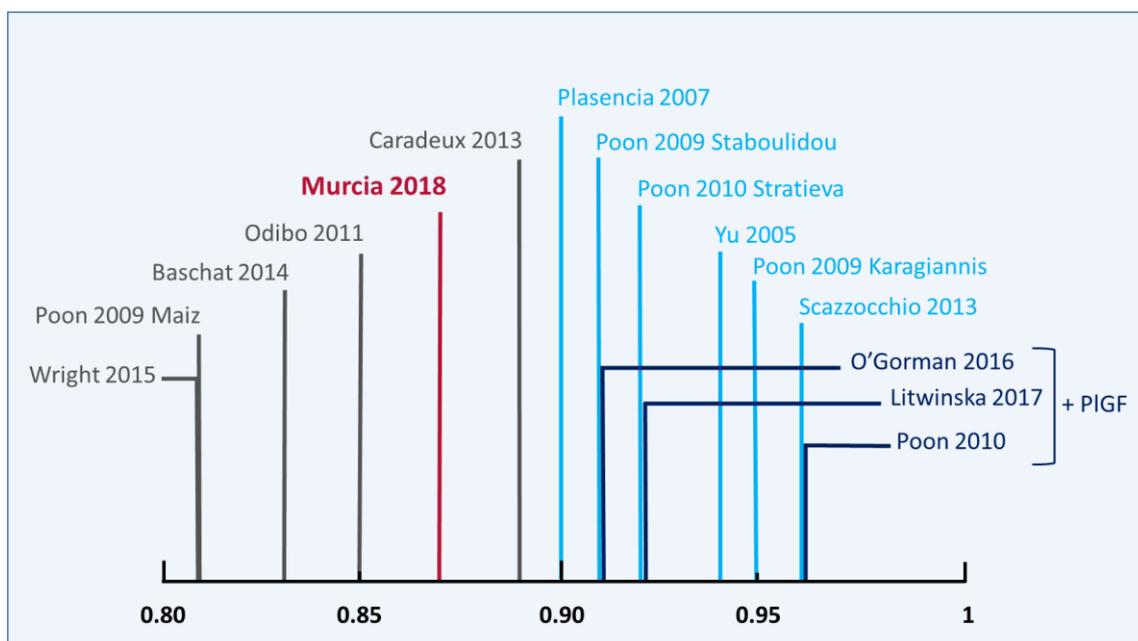


Figura 27.

*Áreas bajo la curva de los modelos de preeclampsia precoz.*

(113, 114, 117, 119, 120, 122, 125-127, 131-133, 145)

Como esperábamos, el área bajo la curva disminuyó al ser validada mediante Bootstrap, sin embargo tras este procedimiento, la cifra de 0.83 debe aproximarse mucho a la que se obtendría si lo aplicáramos fuera del estudio, mediante una validación externa.

Los únicos algoritmos encontrados desarrollados en población de similar incidencia son los publicados por Dilorenzo en 2012 con un 1.18% de frecuencia de PE (128), Pilalis en 2007, con un 1.5% (102), y Plasencia en 2007 con un 1.8% (113). Encontrando tasas de detección del 67% y 81.8% para PE precoz con un 10% de falsos positivos, para Dilorenzo y Plasencia respectivamente, y en el trabajo de Pilalis un área bajo la curva para PE total de 0.753 (Tabla 23).

Tabla 23.

*Modelos de cribado para preeclampsia precoz aplicados en muestras con baja incidencia de preeclampsia.*

AUC= Área bajo la curva. TD= Tasa de detección. TFP= Tasa de falsos positivos. (102, 113, 128)

Modelo	Incidencia de PE (%)	TD para 10% TFP (%)	AUC
Dilorenzo	1.18	67.0	-
Pilalis	1.50	-	0.753
Plasencia	1.80	81.8	0.908
<b>Murcia 2018</b>	<b>1.32</b>	<b>64.0</b>	<b>0.870</b>

Si comparamos con las tasas de detección obtenidas en las validaciones externas de otros modelos, nuestra AUC validada mediante Bootstrap sería superior o similar a las encontradas para los algoritmos de Plasencia 2007 (137), Parra- Cordero 2013, Scazzocchio 2013, Poon 2009b Karagiannis (150), Poon 2010 Stratieva, Caradeux (187), Akolekar 2008, Dilorenzo 2012, Plasencia 2008, Poon 2009a Staboulidou y Baschat 2014 (150) e inferior a la conseguida para el de Poon 2010 (141), Odibo 2011 (187), O’Gorman 2016 (149, 152).

De esta manera, se puede afirmar que los resultados obtenidos con nuestro algoritmo son similares a los publicados con la mayoría de modelos de cribado, aun habiendo sido desarrollado y validado en una población con baja incidencia de PE.

Con nuestro modelo, para alcanzar una tasa de detección cercana al 70%, precisaríamos aceptar un 15% de falsos positivos, utilizando el modelo completo. Lo que implicaría tratar como de alto riesgo de PE a todas las pacientes con un riesgo superior a 1 en 275.

Si por el contrario decidiéramos utilizar exclusivamente la historia clínica materna, sin tener en cuenta la presión arterial, la PAPP-A o el estudio Doppler de arterias uterinas, estaríamos detectando sólo el 27% de las pacientes con PE precoz, con un 10% de falsos positivos. Esta cifra es inferior a la del cribado sólo con presión arterial media (40%) o AUt-IP (44%).

Parece recomendable, por lo tanto, cribar con el mayor número posible de variables incluidas en el modelo, en lugar del cribado clásico por factores de riesgo maternos.

## 4.2 PREECLAMPSIA TOTAL

Como en la exploración realizada para el modelo de cálculo de riesgo para PE precoz, con el algoritmo Random Forest se observaron relaciones no lineales en las variables IMC, edad materna y log AUt-IP, y estas relaciones se han incorporado a la fórmula existente.

Se observa una relación lineal con la PAM de manera directamente proporcional al incremento de riesgo de PE total. También incrementan el riesgo la raza negra o asiática, las técnicas de reproducción asistida, la nuliparidad, la hipertensión crónica, la existencia de PE previa y la trombofilia. Estos factores de riesgo maternos han demostrado su relación con la PE en múltiples trabajos (89-93). Los MoM de B-HCG y PAPP-A, el hábito tabáquico y la existencia de enfermedad renal no parecen tener un efecto claro sobre el mismo. Como ya vimos, la patología renal aparecía en un porcentaje muy pequeño de las pacientes, por lo que su efecto podría estar infraestimado. Además, la variable engloba toda la patología renal encontrada, por lo que las diferentes afecciones podrían presentar distintas relaciones con el riesgo de PE. El estudio realizado por Asvold tampoco encuentra relación entre los niveles de B-HCG y la PE a término (180). Otros trabajos, de manera similar al nuestro, observan una

correlación escasa entre los niveles de PAPP-A en el primer trimestre y la PE no precoz (125, 127).

De manera esperable, el algoritmo obtenido alcanza un área bajo la curva ROC de 0.78, inferior a la del diseñado para PE precoz.

El porcentaje de gestantes con PE detectadas únicamente con historia clínica materna es bajo (26%), aunque muy similar al encontrado para PE precoz, para una tasa de falsos positivos del 10%.

En la Tabla 20 podemos ver cómo el mayor incremento en la capacidad predictiva se produce al incluir la variable tensión arterial media, con la que la tasa de detección pasaría al 36%. La siguiente variable que más aporta a la tasa detección sería el estudio Doppler de arterias uterinas, siendo la aportación de la PAPP-A y la B-HCG muy escasas.

Sumando todas las variables hasta llegar al modelo completo lograríamos un 43% de tasas de detección para un 10% de falsos positivos, obteniendo cierto beneficio al sumar biomarcadores pero sin llegar a una capacidad predictiva adecuada.

Para alcanzar estos resultados tendríamos que considerar de alto riesgo a todas las pacientes con un riesgo superior a 1 en 46, pudiendo obtener un 54% de tasa de detección asumiendo un 15% de falsos positivos y captando a todas las pacientes con riesgo superior a 1 en 60.

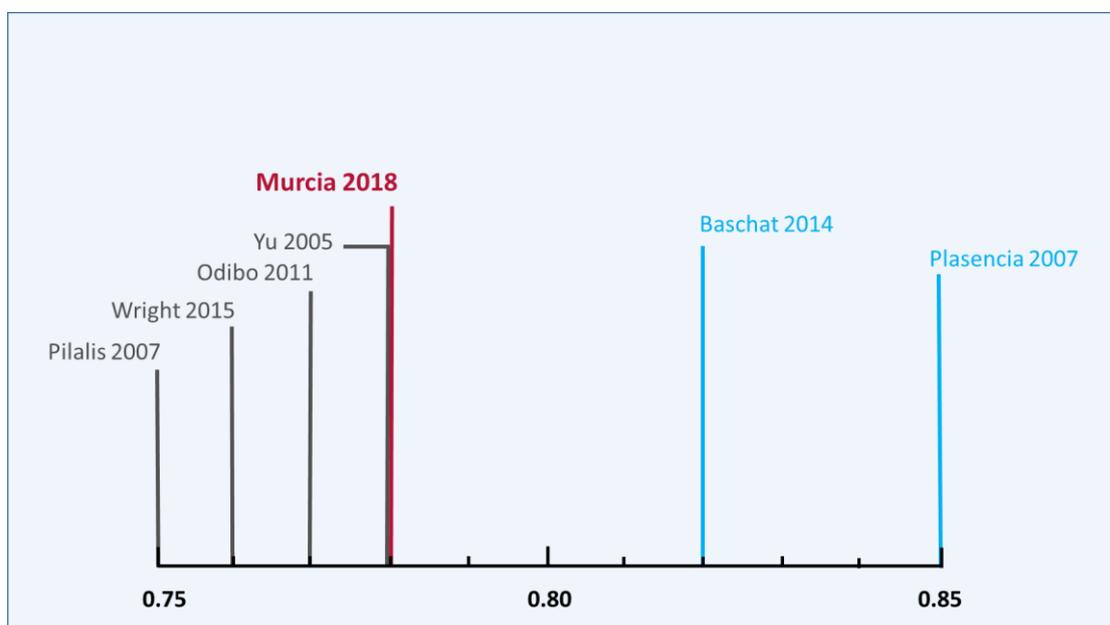


Figura 28.

*Áreas bajo la curva de los modelos de preeclampsia total.*

(102, 113, 114, 117, 127, 131)

Comparando nuestros resultados con las tasas de detección publicadas para PE total en la bibliografía, estos resultados son similares a los encontrados por algunos de los

trabajos con  $AUC \leq 0.8$  (102, 114, 117, 127, 128), e inferiores a otra parte de ellos con  $AUC > 0.80$  (113, 121, 129, 131), sin que se hayan encontrado en la bibliografía tasas superiores al 62%, con  $AUC=0.85$  (113). Algunos autores, como Demers (123), logran tasas de detección del 70% aceptando un 50% de falsos positivos. Los trabajos con tasas de detección superiores a la nuestra fueron realizados en muestras con una incidencia de PE superior al 2%, a excepción del publicado por Plasencia (113) (Figura 28).

Si comparamos el AUC de nuestro modelo una vez validado mediante Bootstrap, 0.76, con la obtenida en las validaciones externas publicadas, todos los trabajos encuentran AUC inferiores a la nuestra (76, 137, 138, 141, 142, 150, 187) salvo para los algoritmos publicados por Poon en 2010 Stratieva (138), Poon 2009b Karagiannis (150) y O’Gorman 2016 (149).

---

## Dificultades y limitaciones

---

La principal limitación de este estudio reside en la recogida de datos.

Dada la baja incidencia de PE, especialmente de PE precoz, era necesario un tamaño muestral amplio. Para obtener ese tamaño muestral de manera práctica y efectiva dadas nuestras posibilidades económicas y temporales, el diseño del estudio fue retrospectivo. Este tipo de estudios, como sabemos, puede infraestimar los casos, y supone la pérdida de algunas variables que pueden haber quedado sin medir correctamente o no hayan sido anotadas en la historia clínica de las pacientes.

Hay que añadir que además, el número de pacientes captadas durante la ecografía de cribado de cromosomopatías no se corresponde con el número de partos que asistimos, ya que algunas de nuestras gestantes deciden finalizar su embarazo en centros privados. Esto, junto con la falta de registro de algunos de los resultados obstétricos que sí se produjeron en nuestro hospital, hace que el porcentaje de datos perdidos sea del 15%.

A pesar del esfuerzo hecho para obtener una  $n$  grande, el número de casos de PE fue pequeño, sin que pudiéramos alcanzar el ratio habitualmente recomendado de 10 eventos por parámetro incluido en el modelo (198).



---

## Conclusiones

---



- A pesar de haber sido desarrollados en población con una incidencia superior de PE, los tres modelos estudiados funcionan de manera similar en nuestra muestra, pudiéndose aplicar de manera indistinta.
- La validación externa de los modelos en nuestra población obtuvo unas tasas de detección inferiores a las publicadas en los trabajos originales, esto podría deberse al propio diseño del trabajo y a la menor incidencia de PE encontrada en el sureste de España.
- Los algoritmos elaborados para cribado de PE total alcanzan resultados pobres, aunque superiores al cribado por factores de riesgo maternos exclusivamente.
- Los puntos de corte a establecer en cada centro dependen del número de pacientes positivas que se puedan asumir, debiendo ajustarse a la frecuencia de PE de cada población.
- Con los puntos de corte utilizados por los autores de los modelos, los valores predictivos positivos son bajos en nuestro centro. Sin embargo, el valor predictivo negativo de un resultado de cribado con bajo riesgo de PE nos permite derivar a las pacientes a un seguimiento de gestación normal o bajo riesgo con tranquilidad.
- El modelo desarrollado en esta tesis doctoral es comparable a los modelos estudiados.



---

## Bibliografía

---

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-99.
2. Ghulmiyyah L, Sibai B. Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Seminars in perinatology*. 2012;36(1):56-9.
3. Tang LC, Kwok AC, Wong AY, Lee YY, Sun KO, So AP. Critical care in obstetrical patients: an eight-year review. *Chin Med J (Engl)*. 1997;110(12):936-41.
4. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
5. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2001;97(4):533-8.
6. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(5):1035-40.
7. Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2013;25(2):124-32.
8. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ*. 2001;323(7323):1213-7.
9. Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2008;12(6):1-270.
10. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466-80.
11. Ogden E, Hildebrand, G. J., Page, E. W. . Rise of blood pressure during ischemia of gravid uterus. *Proc Soc Exp Bio Med*. 1940;43(1):49-51
12. Piering WF, Garancis JG, Becker CG, Beres JA, Lemann J, Jr. Preeclampsia related to a functioning extrauterine placenta: report of a case and 25-year follow-up. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1993;21(3):310-3.
13. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature reviews Immunology*. 2002;2(9):656-63.
14. Labarrere CA. Acute atherosclerosis. A histopathological hallmark of immune aggression? *Placenta*. 1988;9(1):95-108.
15. Robertson WB, Brosens I, Dixon HG. The pathological response of the vessels of the placental bed to hypertensive pregnancy. *The Journal of pathology and bacteriology*. 1967;93(2):581-92.
16. Staff AC, Dechend R, Redman CW. Review: Preeclampsia, acute atherosclerosis of the spiral arteries and future cardiovascular disease: two new hypotheses. *Placenta*. 2013;34 Suppl:S73-8.
17. Domisse J, Tiltman AJ. Placental bed biopsies in placental abruption. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1992;99(8):651-4.
18. Ball E, Bulmer JN, Ayis S, Lyall F, Robson SC. Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *The Journal of pathology*. 2006;208(4):535-42.
19. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyssen L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(3):193-201.
20. Caniggia I, Winter J, Lye SJ, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta*. 2000;21 Suppl A:S25-30.
21. Burton GJ, Hempstock J, Jauniaux E. Nutrition of the human fetus during the first trimester--a review. *Placenta*. 2001;22 Suppl A:S70-7.

22. Kanasaki K, Palmsten K, Sugimoto H, Ahmad S, Hamano Y, Xie L, et al. Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature*. 2008;453(7198):1117-21.
23. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S38-42.
24. Goldman-Wohl D, Yagel S. Preeclampsia--a placenta developmental biology perspective. *Journal of reproductive immunology*. 2009;82(2):96-9.
25. Redman CW, Sargent IL. Immunology of pre-eclampsia. *American journal of reproductive immunology*. 2010;63(6):534-43.
26. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S43-8.
27. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2011;25(3):287-99.
28. Vaughan JE, Walsh SW. Oxidative stress reproduces placental abnormalities of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2002;21(3):205-23.
29. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn*. 2009;29(7):691-6.
30. Herse F, Verlohren S, Wenzel K, Pape J, Muller DN, Modrow S, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension*. 2009;53(2):393-8.
31. Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *The Journal of clinical investigation*. 1999;103(7):945-52.
32. Herse F, LaMarca B. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *American journal of reproductive immunology*. 2013;69(4):413-8.
33. Stepan H, Wallukat G, Schultheiss HP, Faber R, Walther T. Is parvovirus B19 the cause for autoimmunity against the angiotensin II type receptor? *Journal of reproductive immunology*. 2007;73(2):130-4.
34. Parrish MR, Murphy SR, Rutland S, Wallace K, Wenzel K, Wallukat G, et al. The effect of immune factors, tumor necrosis factor-alpha, and agonistic autoantibodies to the angiotensin II type I receptor on soluble fms-like tyrosine-1 and soluble endoglin production in response to hypertension during pregnancy. *American journal of hypertension*. 2010;23(8):911-6.
35. Li J, LaMarca B, Reckelhoff JF. A model of preeclampsia in rats: the reduced uterine perfusion pressure (RUPP) model. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2012;303(1):H1-8.
36. Novotny SR, Wallace K, Heath J, Moseley J, Dhillon P, Weimer A, et al. Activating autoantibodies to the angiotensin II type I receptor play an important role in mediating hypertension in response to adoptive transfer of CD4+ T lymphocytes from placental ischemic rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2012;302(10):R1197-201.
37. Sacks GP, Studena K, Sargent K, Redman CW. Normal pregnancy and preeclampsia both produce inflammatory changes in peripheral blood leukocytes akin to those of sepsis. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(1):80-6.
38. Redman CW, Sargent IL. Microparticles and immunomodulation in pregnancy and pre-eclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2007;76(1-2):61-7.
39. Chaiworapongsa T, Romero R, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Park K, et al. Soluble adhesion molecule profile in normal pregnancy and pre-eclampsia. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2002;12(1):19-27.

40. Bretelle F, Sabatier F, Blann A, D'Ercole C, Boutiere B, Mutin M, et al. Maternal endothelial soluble cell adhesion molecules with isolated small for gestational age fetuses: comparison with pre-eclampsia. *BJOG*. 2001;108(12):1277-82.
41. Walsh SW. Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;152(3):335-40.
42. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *The New England journal of medicine*. 1989;321(6):351-6.
43. Cadavid AP. Aspirin: The Mechanism of Action Revisited in the Context of Pregnancy Complications. *Frontiers in immunology*. 2017;8:261.
44. Herráiz García I. Cribado combinado del primer trimestre para la predicción de la preeclampsia en gestantes con factores de alto riesgo.: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
45. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):649-58.
46. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2004;350(7):672-83.
47. Torry DS, Wang HS, Wang TH, Cudde MR, Torry RJ. Preeclampsia is associated with reduced serum levels of placenta growth factor. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;179(6 Pt 1):1539-44.
48. Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Risau W. Vascular endothelial growth factor induces endothelial fenestrations in vitro. *The Journal of cell biology*. 1998;140(4):947-59.
49. Sandrim VC, Palei AC, Metzger IF, Gomes VA, Cavalli RC, Tanus-Santos JE. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endogline in preeclampsia. *Hypertension*. 2008;52(2):402-7.
50. Cindrova-Davies T, Sanders DA, Burton GJ, Charnock-Jones DS. Soluble FLT1 sensitizes endothelial cells to inflammatory cytokines by antagonizing VEGF receptor-mediated signalling. *Cardiovascular research*. 2011;89(3):671-9.
51. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(5):707-16.
52. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature medicine*. 2006;12(6):642-9.
53. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2006;355(10):992-1005.
54. Sattar N, Bedomir A, Berry C, Shepherd J, Greer IA, Packard CJ. Lipoprotein subfraction concentrations in preeclampsia: pathogenic parallels to atherosclerosis. *Obstetrics and gynecology*. 1997;89(3):403-8.
55. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.
56. Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? *BMJ*. 2002;325(7356):157-60.
57. Gant NF, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1974;43(6):854.

58. Khalil A, Akolekar R, Syngelaki A, Elkhoul M, Nicolaides KH. Maternal hemodynamics at 11-13 weeks' gestation and risk of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(1):28-34.
59. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):984-9.
60. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy.* 2001;20(1):IX-XIV.
61. Gynecologists ACoOa. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology;* Nov2013. p. 1122-31.
62. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstetrics and gynecology.* 2004;103(4):769-77.
63. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstetrics and gynecology.* 2008;112(1):135-44.
64. SEGO P. Trastornos hipertensivos del embarazo. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50:. 2007;50(7):446-55.
65. Menzies J, Magee LA, Macnab YC, Ansermino JM, Li J, Douglas MJ, et al. Current CHS and NHBPEP criteria for severe preeclampsia do not uniformly predict adverse maternal or perinatal outcomes. *Hypertens Pregnancy.* 2007;26(4):447-62.
66. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG, American Society of H. ASH position paper: hypertension in pregnancy. *Journal of clinical hypertension.* 2009;11(4):214-25.
67. Valensise H, Vasapollo B, Gagliardi G, Novelli GP. Early and late preeclampsia: two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension.* 2008;52(5):873-80.
68. Lisonkova S, Joseph KS. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):544 e1-e12.
69. Khong SL, Kane SC, Brennecke SP, da Silva CF. First-trimester uterine artery Doppler analysis in the prediction of later pregnancy complications. *Dis Markers.* 2015;2015:679730.
70. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2003;22(2):143-8.
71. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Seminars in perinatology.* 2009;33(3):130-7.
72. Comino-Delgado R. Hypertensive states of pregnancy in Spain. *Clin Exper Hypert.* 1986;5(2):217-30.
73. Comino-Delgado R, Barahona M, Bartha M. Hipertensión y embarazo. Documentos de consenso de la SEGO 20072007.
74. Cortes Perez SPMF, JAGT, JA. Mora Cepeda, P. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2009;36(4):132-9.
75. Scazzocchio E, Figueras F, Crispi F, Meler E, Masoller N, Mula R, et al. Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(3):203e1-e10.
76. Scazzocchio E, Crovetto F, Triunfo S, Gratacos E, Figueras F. Validation of a first-trimester screening model for pre-eclampsia in an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(2):188-93.
77. Crovetto F, Figueras F, Triunfo S, Crispi F, Rodriguez-Sureda V, Dominguez C, et al. First trimester screening for early and late preeclampsia based on maternal characteristics, biophysical parameters, and angiogenic factors. *Prenat Diagn.* 2015;35(2):183-91.

78. Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Pan American Sanitary Bureau*. 1968;65(4):281-393.
79. Cuckle HS. First trimester pre-eclampsia screening: why delay implementation? *BJOG*. 2018;125(4):450.
80. Pedrosa AC, Matias A. Screening for pre-eclampsia: a systematic review of tests combining uterine artery Doppler with other markers. *Journal of perinatal medicine*. 2011;39(6):619-35.
81. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *The New England journal of medicine*. 2017.
82. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R, Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension*. 2009;53(5):812-8.
83. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia Screening: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2017;317(16):1668-83.
84. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):402-14.
85. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791-8.
86. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease*. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-57.
87. Roberge S, Giguere Y, Villa P, Nicolaides K, Vainio M, Forest JC, et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of severe and mild preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *American journal of perinatology*. 2012;29(7):551-6.
88. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia: analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(6 Pt 1):1322-9.
89. Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376(9741):631-44.
90. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2005;330(7491):565.
91. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *BJOG*. 2000;107(1):75-83.
92. Poon LC, Kametas NA, Chelemen T, Leal A, Nicolaides KH. Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach. *Journal of human hypertension*. 2010;24(2):104-10.
93. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, High Risk of Pre-eclampsia Identification G. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016;353:i1753.
94. Gomez O, Figueras F, Fernandez S, Bannasar M, Martinez JM, Puerto B, et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):128-32.
95. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstetrics and gynecology*. 2004;104(6):1367-91.
96. Gomez O, Figueras F, Martinez JM, del Rio M, Palacio M, Eixarch E, et al. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(6):802-8.

97. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, 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(6):583-6.
98. Parra M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Fernandez V, Munoz H, et al. Screening test for preeclampsia through assessment of uteroplacental blood flow and biochemical markers of oxidative stress and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(4):1486-91.
99. Zhong Y, Zhu F, Ding Y. Serum screening in first trimester to predict pre-eclampsia, small for gestational age and preterm delivery: systematic review and meta-analysis. *BMC pregnancy and childbirth.* 2015;15:191.
100. Abdi F, Aghaie Z, Rahnemaie FS, Alimoradi Z. A Systematic Review of First Trimester Biochemical and Molecular Predictive Tests for Preeclampsia. *Current hypertension reviews.* 2018;14(1):21-8.
101. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Human reproduction.* 2008;23(9):1968-75.
102. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):135-40.
103. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2014;34(7):618-27.
104. Thilaganathan B, Wormald B, Zanardini C, Sheldon J, Ralph E, Papageorgiou AT. Early-pregnancy multiple serum markers and second-trimester uterine artery Doppler in predicting preeclampsia. *Obstetrics and gynecology.* 2010;115(6):1233-8.
105. Llorba E, Crispi F, Verlohren S. Update on the pathophysiological implications and clinical role of angiogenic factors in pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy.* 2015;37(2):81-92.
106. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, Pepes S, Nicolaides KH. Maternal serum placental growth factor at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(6):732-9.
107. Akolekar R, Minekawa R, Veduta A, Romero XC, Nicolaides KH. Maternal plasma inhibin A at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Prenat Diagn.* 2009;29(8):753-60.
108. Nicolaides KH, Bindra R, Turan OM, Chefetz I, Sammar M, Meiri H, et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(1):13-7.
109. Perales A, Delgado JL, de la Calle M, Garcia-Hernandez JA, Escudero AI, Campillos JM, et al. sFlt-1/PIGF for prediction of early-onset pre-eclampsia: STEPS (Study of Early Pre-eclampsia in Spain). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):373-82.
110. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in P. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PIGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal diagnosis and therapy.* 2017;43(2):81-9.
111. Lees C, Parra M, Missfelder-Lobos H, Morgans A, Fletcher O, Nicolaides KH. Individualized risk assessment for adverse pregnancy outcome by uterine artery Doppler at 23 weeks. *Obstetrics and gynecology.* 2001;98(3):369-73.
112. Visintin C, Muggleston MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c2207.
113. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):742-9.
114. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(1):62e1-e10.

115. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):756-60.
116. Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(5):500-7.
117. Yu CK, Smith GC, Papageorgiou AT, Cacho AM, Nicolaides KH. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):429-36.
118. Plasencia W, Maiz N, Poon L, Yu C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks and 21 + 0 to 24 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(2):138-46.
119. Poon LC, Staboulidou I, Maiz N, Plasencia W, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):142-8.
120. Poon LC, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(5):497-502.
121. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, Poon LC, Nicolaides KH. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther.* 2012;32(3):171-8.
122. Caradeux J, Serra R, Nien JK, Perez-Sepulveda A, Schepeler M, Guerra F, et al. First trimester prediction of early onset preeclampsia using demographic, clinical, and sonographic data: a cohort study. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):732-6.
123. Demers S, Bujold E, Arenas E, Castro A, Nicolaides KH. Prediction of recurrent preeclampsia using first-trimester uterine artery Doppler. *American journal of perinatology.* 2014;31(2):99-104.
124. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-53.
125. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):23-33.
126. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):216-23.
127. Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta.* 2011;32(8):598-602.
128. Di Lorenzo G, Ceccarello M, Cecotti V, Ronfani L, Monasta L, Vecchi Brumatti L, et al. First trimester maternal serum PIGF, free beta-hCG, PAPP-A, PP-13, uterine artery Doppler and maternal history for the prediction of preeclampsia. *Placenta.* 2012;33(6):495-501.
129. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8-15.
130. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepulveda-Martinez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(5):538-44.
131. Baschat AA, Magder LS, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzer MG. Prediction of preeclampsia utilizing the first trimester screening examination. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):514 e1-7.

132. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103 e1- e12.
133. Litwinska E, Litwinska M, Oszukowski P, Szaflik K, Kaczmarek P. Combined screening for early and late pre-eclampsia and intrauterine growth restriction by maternal history, uterine artery Doppler, mean arterial pressure and biochemical markers. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University.* 2017;26(3):439-48.
134. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):126 e1- e13.
135. Meertens LJE, Scheepers HCJ, van Kuijk SMJ, Aardenburg R, van Dooren IMA, Langenveld J, et al. External Validation and Clinical Usefulness of First Trimester Prediction Models for the Risk of Preeclampsia: A Prospective Cohort Study. *Fetal diagnosis and therapy.* 2018:1-13.
136. Mone F, McAuliffe FM, Malone FD. Application of a preeclampsia screening algorithm in a low-risk nulliparous population. *Am J Obstet Gynecol.* 2018.
137. Herraiz I, Arbues J, Camano I, Gomez-Montes E, Graneras A, Galindo A. Application of a first-trimester prediction model for pre-eclampsia based on uterine arteries and maternal history in high-risk pregnancies. *Prenat Diagn.* 2009;29(12):1123-9.
138. Farina A, Rapacchia G, Freni SA, Pula G, Morano D, Rizzo N. Prospective evaluation of ultrasound and biochemical-based multivariable models for the prediction of late pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2011;31(12):1147-52.
139. Akolekar R, Syngelaki A, Sarquis R, Zvanca M, Nicolaides KH. Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factors, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):66-74.
140. Shmueli A, Meiri H, Gonen R. Economic assessment of screening for pre-eclampsia. *Prenat Diagn.* 2012;32(1):29-38.
141. Park FJ, Leung CH, Poon LC, Williams PF, Rothwell SJ, Hyett JA. Clinical evaluation of a first trimester algorithm predicting the risk of hypertensive disease of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(6):532-9.
142. Skrastad RB, Hov GG, Blaas HG, Romundstad PR, Salvesen KA. A prospective study of screening for hypertensive disorders of pregnancy at 11-13 weeks in a Scandinavian population. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica.* 2014;93(12):1238-47.
143. Oliveira N, Magder LS, Blitzer MG, Baschat AA. First-trimester prediction of pre-eclampsia: external validity of algorithms in a prospectively enrolled cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):279-85.
144. Foidart JM, Munaut C, Chantraine F, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal plasma soluble endoglin at 11-13 weeks' gestation in pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):680-7.
145. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;35(6):662-70.
146. Crispi F, Llurba E, Dominguez C, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(3):303-9.
147. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):128-34.
148. Zhu XL, Wang J, Jiang RZ, Teng YC. Pulsatility index in combination with biomarkers or mean arterial pressure for the prediction of pre-eclampsia: Systematic literature review and meta-analysis. *Annals of medicine.* 2015;47(5):414-22.

149. O'Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Wright A, et al. Accuracy of competing-risks model in screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(6):751-5.
150. Allen RE, Zamora J, Arroyo-Manzano D, Velauthar L, Allotey J, Thangaratnam S, et al. External validation of preexisting first trimester preeclampsia prediction models. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;217:119-25.
151. Rolnik DL, O'Gorman N, Roberge S, Bujold E, Hyett J, Uzan S, et al. Early screening and prevention of preterm preeclampsia with aspirin: time for clinical implementation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(5):551-6.
152. Guizani M, Valsamis J, Dutemeyer V, Kang X, Ceccoti V, Khalife J, et al. First-Trimester Combined Multimarker Prospective Study for the Detection of Pregnancies at a High Risk of Developing Preeclampsia Using the Fetal Medicine Foundation-Algorithm. *Fetal diagnosis and therapy.* 2017;43(4):266-73.
153. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743-50.
154. Poon LC, Zymeri NA, Zamprakou A, Syngelaki A, Nicolaides KH. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal diagnosis and therapy.* 2012;31(1):42-8.
155. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C, et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(4):492-5.
156. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* 1988;44(3):837-45.
157. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45(1):5-32.
158. Friedman JH. MULTIVARIATE ADAPTIVE REGRESSION SPLINES. *Annals of statistics.* 1991;19(1):1-67.
159. Zou H, Zhang HH. On the Adaptive Elastic-Net with a Diverging Number of Parameters. *Annals of statistics.* 2009;37(4):1733-51.
160. Hastie TT, Tibshirani R. Extended Comparisons of Best Subset Selection, Forward Stepwise Selection, and the Lasso. 2017. 1-53 p.
161. Fu WJ, Carroll RJ, Wang S. Estimating misclassification error with small samples via bootstrap cross-validation. *Bioinformatics.* 2005;21(9):1979-86.
162. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *Journal of clinical epidemiology.* 2005;58(5):475-83.
163. Collins GS, Ogundimu EO, Altman DG. Sample size considerations for the external validation of a multivariable prognostic model: a resampling study. *Statistics in medicine.* 2016;35(2):214-26.
164. Poon LC, Rolnik DL, Tan MY, Delgado JL, Tsokaki T, Akolekar R, et al. ASPRE trial: incidence of preterm pre-eclampsia in patients fulfilling ACOG and NICE criteria according to risk by FMF algorithm. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):738-42.
165. Cortes Perez F, Perez Milan JAGTyPMC. Epidemiología de los estados hipertensivos del embarazo. *Clin Invest Gin Obst.* 2009;36(4):132-9.
166. Conca Rodero MI. Análisis de la preeclampsia en el departamento de salud de Elche-Crevillente, Factores de riesgo y criterios para el cribado.: Universidad Miguel Hernández de Elche.; 2015.
167. Ruiter L, Ravelli AC, de Graaf IM, Mol BW, Pajkrt E. Incidence and recurrence rate of placental abruption: a longitudinal linked national cohort study in the Netherlands. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):573 e1-8.

168. Ananth CV, Keyes KM, Hamilton A, Gissler M, Wu C, Liu S, et al. An international contrast of rates of placental abruption: an age-period-cohort analysis. *PLoS one*. 2015;10(5):e0125246.
169. Cruz J, Cruz G, Minekawa R, Maiz N, Nicolaides KH. Effect of temperature on free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A concentration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(2):141-6.
170. Ferreira AE, Mauad Filho F, Abreu PS, Mauad FM, Araujo Junior E, Martins WP. Reproducibility of first- and second-trimester uterine artery pulsatility index measured by transvaginal and transabdominal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(5):546-52.
171. Marchi L, Zwertbroek E, Snelder J, Kloosterman M, Bilardo CM. Intra- and inter-observer reproducibility and generalizability of first trimester uterine artery pulsatility index by transabdominal and transvaginal ultrasound. *Prenat Diagn*. 2016;36(13):1261-9.
172. Rolnik DL, da Silva Costa F, Sahota D, Hyett J, McLennan A. Quality assessment of uterine artery Doppler measurement in first trimester combined screening for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018.
173. Wright D, Abele H, Baker A, Kagan KO. Impact of bias in serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A multiples of the median levels on first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;38(3):309-13.
174. Cerda J, Cifuentes L. Using ROC curves in clinical investigation: theoretical and practical issues. *Revista chilena de infectología : organo oficial de la Sociedad Chilena de Infectología*. 2012;29(2):138-41.
175. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker. *Heart*. 2012;98(9):683-90.
176. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, Royston P, Vergouwe Y, Altman DG, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691-8.
177. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *Jama*. 1994;271(9):703-7.
178. Hayden SR, Brown MD. Likelihood ratio: A powerful tool for incorporating the results of a diagnostic test into clinical decisionmaking. *Annals of emergency medicine*. 1999;33(5):575-80.
179. Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A Cost-Benefit Analysis of Low-Dose Aspirin Prophylaxis for the Prevention of Preeclampsia in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(6):1242-50.
180. Asvold BO, Eskild A, Vatten LJ. Human chorionic gonadotropin, angiogenic factors, and preeclampsia risk: a nested case-control study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2014;93(5):454-62.
181. Ortved D, Hawkins TL, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. The cost-effectiveness of first trimester screening and early preventative use of aspirin in women at high risk of early onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018.
182. Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *BMJ*. 2001;322(7282):329-33.
183. Kozar E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1623-30.
184. group Cc. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up of the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. CLASP collaborative group. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1995;102(11):861-8.

185. Simeone S, Lojo C, Garcia-Esteve L, Triunfo S, Crovetto F, Arranz A, et al. Psychological impact of first-trimester prevention for preeclampsia on anxiety. *Prenat Diagn.* 2015;35(1):60-4.
186. Petersen TG, Liew Z, Andersen AN, Andersen GL, Andersen PK, Martinussen T, et al. Use of paracetamol, ibuprofen or aspirin in pregnancy and risk of cerebral palsy in the child. *International journal of epidemiology.* 2018;47(1):121-30.
187. Oliveira N, Doyle LE, Atlas RO, Jenkins CB, Blitzler MG, Baschat AA. External validity of first-trimester algorithms in the prediction of pre-eclampsia disease severity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(3):286-92.
188. Hall DR, Swart R, Grove D, Odendaal HJ. The influence of maternal age on pregnancy outcome in patients with early onset, severe pre-eclampsia. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2001;21(3):246-9.
189. Eren EC, Ekiz A, Mumusoglu S, Yildirim D, Aydiner B, Bestel M, et al. Adverse perinatal outcomes of adolescent pregnancies in one center in Istanbul, Turkey. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology.* 2015;42(6):752-6.
190. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(6):634-43.
191. Rymer-Haskel N, Schushan-Eisen I, Hass Y, Rahav R, Maayan-Metzger A, Hendler I. Characteristics and severity of preeclampsia in young and elderly gravidas with hypertensive disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;228:120-5.
192. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *Jama.* 1991;266(2):237-41.
193. Syngelaki A, Bredaki FE, Vaikousi E, Maiz N, Nicolaides KH. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications. *Fetal diagnosis and therapy.* 2011;30(4):250-65.
194. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology.* 2003;14(3):368-74.
195. Towner D, Gandhi S, El Kady D. Obstetric outcomes in women with elevated maternal serum human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1676-81; discussion 81-2.
196. Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ, Lyell DJ, Blumenfeld YJ, El-Sayed YY, et al. Early-onset severe preeclampsia by first trimester pregnancy-associated plasma protein A and total human chorionic gonadotropin. *American journal of perinatology.* 2015;32(7):703-12.
197. Brouillet S, Hoffmann P, Chauvet S, Salomon A, Chamboredon S, Sergent F, et al. Revisiting the role of hCG: new regulation of the angiogenic factor EG-VEGF and its receptors. *Cellular and molecular life sciences : CMLS.* 2012;69(9):1537-50.
198. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of clinical epidemiology.* 1996;49(12):1373-9.

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

---

## Anexo I. Tablas

---

**Tabla 1.**

***Cribados con factores maternos a priori.***

Considerando PE precoz como <34s, excepto los marcados con \* que se considera PE pretérmino y a término).

PE= Preeclampsia. AUC= Área bajo la curva ROC. FP= Falsos positivos

Estudio	Variables	Número de pacientes	Incidencia de PE (%)	TD PE precoz para 10% FP (%)	AUC PE precoz
Plasencia 2007 (113)	Fc. maternos	6015	1.8	50	0.784
Wright 2015 (114)	Fc. maternos	120492	2.2	53.5	0.811
O’Gorman 2017* (115)	Fc. maternos	8775	2.7	41	-
	ACOG			89 con FP 64.2	
	NHS			39	

TD PE tardía para 10% FP (%)	AUC PE tardía	PE total para 10% FP (%)	AUC PE total	Estudio
43.5	0.801	46.7	0.806	Plasencia 2007 (113)
-	-	40.3	0.756	Wright 2015 (114)
37	-	-	-	O'Gorman 2017* (115)
90 con FP 64.2	-	-		
37	-	-		

**Tabla 2.**

***Cribado con factores maternos y estudio Doppler de arterias uterinas.***

Considerando PE precoz antes de la semana 34, salvo en los casos marcados \* que se clasificó en PE pretérmino y a término.

PE= Preeclampsia. AUC= Área bajo la curva ROC. FP= Falsos positivos. AUt-IP= Índice de pulsatilidad de arterias uterinas. PAM= Presión arterial media.

Estudio	Variables	Número de pacientes	Incidencia de PE (%)	TD PE precoz para 10% FP (%)	AUC PE precoz
Yu 2005 (117)	Fc. maternos y AUt-IP	30784	2	81.9	0.945
Pilalis 2007 (102)	Fc. maternos y AUt-IP	878	1.5	-	-
Plasencia 2007 (113)	Fc. maternos y AUt-IP en 1e trim	6015	1.8	81.8%	0.908
Plasencia 2008(118)	Fc. maternos, AUt-IP en 1e y 2º trimestre	3107	3	100%	0.983
Poon 2009 a Staboulidou (119)	Fc. maternos y AUt-IP	8366	2	81.1%	0.912
Poon, Karagiannis 2009b (120)	Fc. maternos, PAM y AUt-IP	8366	2	89.2	0.95
Wright 2012 (121)	Fc. maternos, PAM y AUt-IP	58884	2.4	89.7	-
Caradeux 2013 (122)	Fc. maternos, PAM y AUt-IP	627	4.6	62.5 (para 5% FP)	0.895
Demers 2014 *	Antecedente de PE y AUt-IP	1810	11.7	-	-

TD PE tardía para 10% FP (%)	AUC PE tardía	PE total para 10% FP (%)	AUC PE total	Estudio
47.6	0.798	56.6	0.78	Yu 2005 (117)
-	-	-	0.753	Pilalis 2007 (102)
51.8	0.838	61.7	0.852	Plasencia 2007 (113)
46.5	0.783	-	-	Plasencia 2008(118)
45.3%	0.812	-	-	Poon 2009 a Staboulidou (119)
57	0.86	-	-	Poon, Karagiannis 2009b (120)
71.5	-	56.6	-	Wright 2012 (121)
31.6 (para 5% de FP)	-	-	-	Caradeux 2013 (122)
93(para % 50 FP)	-	70(para %50 FP)	-	Demers 2014 *

**Tabla 3.**

***Cribados con factores maternos, Doppler y marcadores bioquímicos.***

PE= Preeclampsia. AUC= Área bajo la curva ROC. FP= Falsos positivos. AUt-IP= Índice de pulsatilidad de arterias uterinas. PAM= Presión arterial media. PAPP-A= Proteína plasmática asociada al embarazo. PIGF= Factor de crecimiento placentario. PP13= Proteína placentaria 13. B-HCG = Hormona gonadotrofina coriónica humana.

Estudio	Variables	Número de pacientes	Incidencia de PE (%)	TD PE precoz para 10% FP (%)	AUC PE precoz
Poon 2009 Kametas (82)	Fc. maternos, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.	627	2	93.1	-
Poon 2009 Maiz (125)	Fc. maternos, AUt-IP y PAPP-A.	8051	1.9	71.9	0.813
Poon 2010 Stratieva (126)	Fc. maternos, PAM, AUt-IP y PAPP-A.	8366	2	94.6%	0.925
Poon 2010 (145)	Fc. maternos, AUt-IP, PAM, BQ (PIGF en PE precoz, y PIGF, Activina-A, P-Selectina en PE tardía)	402	2	92.3	0.959
Odibo 2011 (127)	Fc. maternos, AUt-IP, PAPP-A y PP13	477	-	68	0.85
Di lorenzo 2012 (128)	Fc. maternos, AUt-IP, PIGf y B-HCG .	2118	1.18	67	-
Scazzocchio 2013 (75)	Fc. maternos, PAM, AUt-IP y PAPP-A	5170	2.6	80.8	0.96
Akolekar 2013 (129)	Fc. maternos, PAM, AUt-IP y PAPP-A	58884	2.4	92.5	-
	Fc maternos, PAM, AUt-IP, PAPP-A y PIGF.			96.3	-
Parra- Cordero 2013 (130)	Fc. maternos, AUt-IP y PIGF	359	3.1	46.7	-
Baschat 2014 (131)	Fc. maternos, AUt-IP, PAM y PAPP-A	2441	4.4	55	0.83

TD PE tardía para 10% FP (%)	AUC PE tardía	PE total para 10% FP (%)	AUC PE total	Estudio
44.9	-	-	-	Poon 2009 Kametas (82)
43.5	0.806	-	-	Poon 2009 Maiz (125)
57	0.863	-	-	Poon 2010 Stratieva (126)
65.6	0.876	-	-	Poon 2010 (145)
-	-	48	0.77	Odibo 2011 (127)
52	-	31	-	Di lorenzo 2012 (128)
39.6	0.71	-	-	Scazzocchio 2013 (75)
74.6	-	59.9	-	Akolekar 2013 (129)
76.6	-	59.9	-	
29.4	-	-	-	Parra- Cordero 2013 (130)
-	-	49	0.82	Baschat 2014 (131)

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

Estudio	Variables	Número de pacientes	Incidencia de PE (%)	TD PE precoz para 10% FP (%)	AUC PE precoz
O’Gorman 2016* (132)	Fc. maternos. AUt-IP, PAM, PIGF y PAPPa	35948	2.9	75	0.907
Litwińska 2017 (133)	Fc. maternos, AUt-IP y PIGF	320	-	-	0.92
	Fc. maternos y PAM			-	0.92
Sonek 2018 (134)	Fc. maternos, PAM, AUt-IP, PAPPa y PIGF	1068	4.31	85	-

TD PE tardía para 10% FP (%)	AUC PE tardía	PE total para 10% FP (%)	AUC PE total	Estudio
48	0.796	-	-	O’Gorman 2016* (132)
-	0.80	-	-	Litwińska 2017 (133)
-	0.93	-	-	
48	-	-	-	Sonek 2018 (134)

**Tabla 4.**

**Validación externa de algoritmos de cribado de preeclampsia precoz.**

Considerando PE precoz como <34s, salvo en los casos \* que se considera PE pretérmino.

PE= Preeclampsia. AUC= Área bajo la curva ROC. FP= Falsos positivo

Estudio	Población	Incidencia de PE (%)	Modelo predictivo validado	Tasa de detección publicada (% para 10% FP)
Herráiz 2009 (137)	152 pacientes mediterráneas de alto riesgo	13.2	Plasencia 2007 (113)	82
Park 2013 (141)	3066 pacientes australianas.	2.8	Poon 2010 Stratieva (126)	95
Oliveira 2014 (187)	1558 pacientes americanas	5.1-6.2	Parra-Cordero 2013 (130)	47
	2962		Scazzocchio 2013 (75)	81
	2962		Poon 2009b Karagiannis (120)	89
	2833		Poon 2010 Stratieva (126)	95
	871		Odibo 2011(127)	68
	2962		Caradeux (122)	63
Scazzocchio 2017 (76)	4203 pacientes mediterráneas	4	Scazzocchio 2013 (75)	75

Tasa de detección observada	AUC publicada	AUC validada	Estudio
42.9	0.908	0.779	Herráiz 2009 (137)
91.7	0.92	0.926	Park 2013 (141)
29	-	0.70	Oliveira 2014 (187)
43	0.96	0.77	
53	0.95	0.78	
52	0.92	0.80	
80	0.85	0.86	
30	0.895	0.69	
85.7	0.88	0.94	Scazzocchio 2017 (76)

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

Estudio	Población	Incidencia de PE (%)	Modelo predictivo validado	Tasa de detección publicada (% para 10% FP)
Allen 2017 (150)	1888 pacientes inglesas	2.33	Akolekar 2008 (106)	89.7
	929	1.51	DiLorenzo 2012 (128)	67
	2174	2.39	Plasencia 2008 (118)	100
	1924	2.29	Poon 2009 a (119)	94.6
	2168	2.4	Poon 2009b (120)	89.2
	2076	2.31	Parra-Cordero 2013 (130)	46.7
	2168	2.4	Scazzocchio 2013 (75)	80.8
	2186	2.38	Baschat 2014 (131)	55
O.Guizani 2017 (152)*	3239	2.5	O’Gorman 2016 (132)	75
Rolnik 2017 (155)*	25797	2.4	Akolekar 2013 (129)	76.6
O’Gorman 2017 (149)*	8775	2.7	O’Gorman 2016 (132)	75
Tan 2018 (153)*	16747	2.8	NICE (112)	-
			Mini-combined test (Fc. Maternos, PAM y PAPP-A) (132)	61
			O’Gorman 2016	75

Tasa de detección observada	AUC publicada	AUC validada	Estudio
-	0.941	0.718	<b>Allen 2017 (150)</b>
-	0.893	0.504	
-	0.931	0.706	
-	0.905	0.765	
-	0.954	0.833	
-	-	0.702	
-	0.96	0.831	
-	0.83	0.624	
83.3	0.907	0.937	<b>O.Guizani 2017 (152)*</b>
76.7	-	-	<b>Rolnik 2017 (155)*</b>
80	0.907	0.9241	<b>O’Gorman 2017 (149)*</b>
40.8	-	-	<b>Tan 2018 (153)*</b>
53.5	0.86	-	
82.4	0.90	-	

**Tabla 5.**

***Validación externa de algoritmos de cribado de preeclampsia tardía.***

Considerando PE tardía como >34s, salvo en los casos \* que se considera PE a término.

PE= Preeclampsia. AUC= Área bajo la curva ROC. FP= Falsos positivos.

Estudio	Población	Incidencia de PE (%)	Modelo predictivo validado	Tasa de detección publicada (% para 10% FP)
Herráiz 2009 (137)	152 pacientes mediterráneas de alto riesgo	13.2	Plasencia 2007 (113)	51.8
Farina 2011 (138)	554 pacientes mediterráneas	7%	Poon (Mínimo AUt-IP) (82).	45.3
			Poon (AUt-IP Medio) (82).	46.9
			Poon (Máximo AUt-IP) (82).	46.1
			Poon 2009 a (119)	41.1
			Poon 2010 (126)	57
Park 2013 (141)	3066 pacientes australianas	2.4	Poon 2010 (126)	57
Oliveira 2014 (187)	1558 pacientes americanas	5.1-6.2	Parra-Cordero 2013 (130)	29
	2833		Scazzocchio 2013 (75)	40

Tasa de detección observada	AUC publicada	AUC validada	Estudio
23.1	0.838	0.64	Herráiz 2009 (137)
38.5	-	0.731	Farina 2011 (138)
41	-	0.74	
43.6	-	0.74	
35.9	0.86	0.73	
84.6	0.86	0.929	
35.2	0.863	0.76	Park 2013 (141)
18	-	0.61	Oliveira 2014 (187)
31	0.71	0.69	

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

Estudio	Población	Incidencia de PE (%)	Modelo predictivo validado	Tasa de detección publicada (% para 10% FP)
Skrastad 2015 (142)	541 pacientes noruegas nulíparas	3.7	Akolekar 2013 (129)	53.6
			PREDICTOR posterior 2014 (142)	N/A
Scazzocchio 2017 (76)	4203 pacientes mediterráneas	4	Scazzocchio 2013 (75)	39.6
Allen 2017 (150)	2076 pacientes inglesas	2.31	Akolekar 2008 (106)	52
	2186	2.38	DiLorenzo 2012 (128)	52
	2168	2.4	Plasencia 2008 (118)	46.5
	1926	2.28	Poon 2009 <sup>a</sup> (119)	57
	2162	2.41	Poon 2009 <sup>b</sup> (120)	57
	2076	2.31	Parra – Cordero 2013 (130)	18.3(para 5% FP)
	1925	2.29	Scazzocchio 2013 (75)	29.4
	1932	2.28	Baschat 2014 (131)	39.6

Tasa de detección observada	AUC publicada	AUC validada	Estudio
30	-	0.739	Skrastad 2015 (142)
30	-	0.713	
43.3	0.75	0.72	Scazzocchio 2017 (76)
-	0.817	0.737	Allen 2017 (150)
-	NP	0.704	
-	0.779	0.659	
-	0.790	0.621	
-	0.863	0.828	
-	29.4	0.644	
-	0.71	0.699	
-	0.82	0.631	

Cribado de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos de cribado.

Estudio	Población	Incidencia de PE (%)	Modelo predictivo validado	Tasa de detección publicada (% para 10% FP)
Guizani 2017 (152)	3239	2.5	O’Gorman 2016 (132)	48
Rolnik 2017 (155)*	25797	2.4	Akolekar 2013 (129)	59.9
O’Gorman 2017* (149)	8775	2.7	O’Gorman 2016 (132)	48
Tan 2018 (153)*	16747	2.8	NICE (112)	-
			Mini-combined test(132)	45
			O’Gorman2016	48

Tasa de detección observada	AUC publicada	AUC validada	Estudio
36.4	0.796	0.742	Guizani 2017 (152)
43.1	-	-	Rolnik 2017 (155)*
43	0.796	0.7923	O’Gorman 2017* (149)
31.4	-	-	Tan 2018 (153)*
42.5	0.78	-	
43.5	0.79	-	



---

## Anexo II. Resolución Comité Ético de Investigación.

---



Dr. Antonio Piñero Madrona, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,

## INFORMA

Se ha recibido para evaluación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, el siguiente estudio:

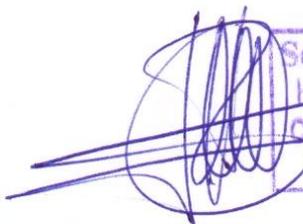
**Título: Cribado de Preeclampsia en el primer trimestre del embarazo: Comparativa de tres modelos**

Investigadora: Dra. Isabel Puig Marzal

Centro: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

Consideramos que dadas las características del estudio de referencia, éste no plantea problemas éticos para su realización.

Murcia, 28 de febrero de 2017

  
Servicio Murciano de Salud  
Hospital "Virgen de la Arrixaca"  
Comité Ético de Investigación Clínica  
MURCIA

Fdo. Dr. Antonio Piñero