



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA

Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100

MAESTRANTE

Pedro Mario Grimaldo Valenzuela

DIRECTOR DE TESIS:

M. en C. Francisco Javier Valadez Castillo

ASESORES:

**M. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno
D. en C. Vicente Esparza Villalpando
M. en C. José Alfredo Fernández Lara**

San Luis Potosí, S.L.P. Septiembre 2021



Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100 **by** Pedro Mario Grimaldo Valenzuela is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Francisco Javier Valadez
Castillo

ASESORES

M. en C. Úrsula Fabiola Medina Moreno

D. en C. Vicente Esparza Villalpando

M. en C. José Alfredo Fernández Lara

SINODALES

M. en C. Mauricio Pierdant Pérez
Sinodal Interno

M. en C. Amado Nieto Caraveo
Sinodal Interno

Dr. Paulo Felipe Meade Treviño
Sinodal Externo

Dr. Heriberto Lizaola Díaz de León
Sinodal Externo

M. en C. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Jefe de Investigación y Posgrado Clínico
Facultad de Medicina UASLP

**D. en C. Antonio Augusto Gordillo
Moscoso**
Coordinador de la Maestría en Ciencias en
Investigación Clínica

ÍNDICE

1. Lista de cuadros	4
2. Lista de figuras	5
3. Lista de tablas	6
4. Abreviaturas	7
5. Antecedentes	8
6. Pregunta investigación	17
7. Justificación	17
8. Hipótesis	17
9. Objetivos	18
10. Sujetos y metodología	19
11. Criterios de selección	20
12. Definición de las variables	21
13. Plan de trabajo	23
14. Metodología estadística	26
15. Control calidad de las mediciones	27
16. Factibilidad del estudio	28
17. Aspectos éticos	28
18. Organización	29
19. Cronograma de actividades	30
20. Resultados	31
21. Discusión	43
22. Conclusión	46
23. Anexos	47
24. Carta intención participación	65
25. Bibliografía	67

1. Lista de cuadros

Cuadro 1. Clasificación de preeclampsia

Cuadro 2. Estudios representativos de modelos combinados de predicción de preeclampsia

2. Lista de figuras

Figura 1 Anatomía de las arterias uterinas.

Figura 2 Falla de la transformación fisiológica de las arterias espirales implicada en preeclampsia.

Figura 3 Fisiopatología de preeclampsia.

Figura 4 Esquema del estudio.

Figura 5 Diagrama de flujo de pacientes para prueba de tamizaje

Figura 6 Centros participantes en el estudio

Figura 7 Diagrama de flujo de pacientes para prueba de tamizaje

Figura 8 Boxplots de variables continuas

Figura 9 Relación cuadrática de Edad y PAPP_A MoM

Figura 9 Curva ROC modelo simplificado

Figura 10 Curva ROC validación externa modelo simplificado

Figura 11 Curva ROC validación externa modelo saturado

Figura 12 Descripción gráfica de la red neuronal con el modelo final

3. Lista de tablas

Tabla 1 Datos demográficos de las variables continuas

Tabla 2 Variables relacionadas con preeclampsia

Tabla 3 Valores observados vs predichos

Tabla 4 Valores de desempeño diagnóstico de la prueba en población mexicana

Tabla 5 Comparativo de puntos de corte para el modelo simplificado

4. Abreviaturas

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ALT	Alanino Amino Transferasa
AST	Aspartato Amino Transferasa
FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
SMMF	Sociedad de Medicina Materno Fetal
FMF	Fundación de Medicina Fetal
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ODS	Objetivos del desarrollo sostenible
P	Preeclampsia
PAPP-A	Pregnancy-associated plasma protein A
PAPP-A MoM	Múltiplos de la Mediana de PAPP-A
PLGF	Placental Growth Factor
sFLT-1	Soluble fms-like tyrosine kinase
TGO	Transaminasa Glutámico oxaloacético
TGP	Transaminasa Glutámico Pirúvica
TAM	Tensión Arterial Media
TAM MoM	Múltiplos de la Mediana de la TAM
IP	Índice de Pulsatilidad Medio de Arterias Uterinas
IP MoM	Múltiplos de la Mediana del índice de pulsatilidad de arterias uterinas

Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100

1. Antecedentes.

La preeclampsia es una causa importante de muerte materna, de forma particular en los países en desarrollo (1). A nivel mundial se estima una incidencia entre el 2 y 10% (2). La hemorragia es la principal causa de muerte materna, la preeclampsia y la eclampsia se encuentran en segundo lugar, causan morbilidad materna y perinatal significativas y en los países en desarrollo su efecto es mayor en comparación con los países desarrollados (3).

En México de acuerdo a los datos de la subsecretaría de prevención y promoción de la salud, en la semana epidemiológica 33, se registraron 645 defunciones acumuladas, de las cuales 81 de ellas (6.5%) han sido debidas a enfermedades hipertensivas, edema y proteinuria en embarazo, parto y/o puerperio (4).

La organización Mundial de la Salud (OMS) en los objetivos para el desarrollo sostenible (ODS) 2030, ha propuesto como meta reducir la tasa mundial de mortalidad materna a menos de 70 por cada 100 000 nacidos vivos (5).

1.1 Definición y clasificación de preeclampsia.

La preeclampsia es un trastorno multisistémico específico del embarazo caracterizado por hipertensión ($\geq 140/90$ mm Hg) acompañada de proteinuria de nuevo inicio después de las 20 semanas de gestación. (6).

Debido a que un número significativo de mujeres desarrollan manifestaciones sistémicas de preeclampsia como; plaquetas bajas o enzimas hepáticas elevadas antes que se detecte la proteinuria, fue necesario hacer un cambio en la definición. (6)

En el 2013 el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) por sus siglas en inglés, tomando en cuenta que la preeclampsia es un trastorno evolutivo, modificó su definición incluyendo entonces los datos de severidad con o sin proteinuria y excluyendo el grado de proteinuria como un criterio de severidad y considera dos categorías en el diagnóstico: Preeclampsia con criterios de severidad y preeclampsia sin criterios de severidad (6).

La guía de práctica clínica utilizada en México recomienda clasificar como: 1. Preeclampsia sin criterios de severidad y 2. Preeclampsia con criterios de severidad y define a cada una de ellas de la siguiente manera (7): Cuadro 1.

Preeclampsia sin criterios severidad	Preeclampsia con criterios severidad
Hipertensión arterial (Tensión arterial sistólica \geq 140 y/o tensión arterial diastólica \geq 90, acompañada de:	Los mismos elementos para preeclampsia sin criterios de severidad, o en ausencia de proteinuria, al menos 1 de los siguientes:
Proteinuria \geq 300 mg en 24 horas, o	Creatinina sérica $>$ 1.1 mg/dl.
1+ de proteínas en tira reactiva en una muestra tomada al azar o	Trombocitopenia \leq 100000 cel/ mm ³
Relación proteína: creatinina $>$ 0.3	Elevación al doble de la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) = alanino amino transferasa (ALT) o de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) = aspartato amino transferasa (AST).
	Cefalea, alteraciones visuales o cerebrales persistentes.
	Epigastralgia.
	Edema agudo de pulmón.
	Dolor en hipocondrio derecho.
	Eclampsia.

Cuadro 1. Clasificación preeclampsia. Secretaría de Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2017

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha propuesto recientemente que la preeclampsia puede ser clasificada como:

- a. Preeclampsia de inicio temprano (con resolución de la gestación antes de las 34 semanas)
- b. Preeclampsia pretérmino (con resolución de la gestación antes de las 37 semanas)
- c. Preeclampsia de inicio tardío (con resolución de la gestación a las 34 semanas o después de las 34 semanas)
- d. Preeclampsia de término (con resolución de a gestación a las 37 semanas o después de las 37 semanas). (8)

1.2 Fisiopatología de preeclampsia

Conocer los mecanismos y los cambios que se dan por la acción del trofoblasto invasor, es relevante para entender la fisiopatología de la preeclampsia, cuyo fundamento es la remodelación incompleta de las arterias espirales (9) (Figura 1).

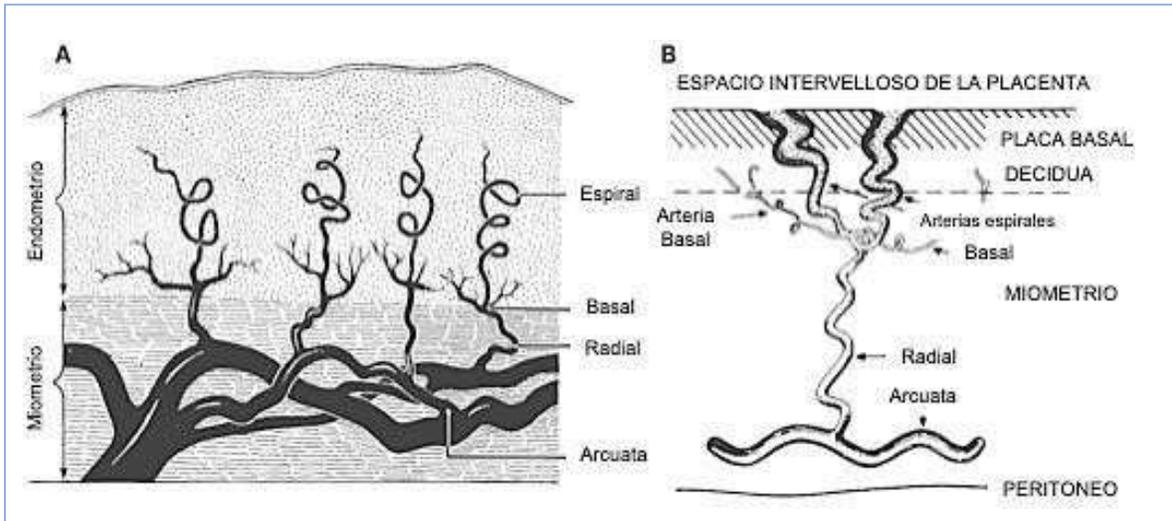


Figura 1. Anatomía de las arterias uterinas. En donde se observa la ramificación. (A) Ramsey consideró los segmentos miometriales completos como arterias radiales. (B) Las arterias espirales con sus segmentos miometriales y deciduales. Adaptado de Ramsey y Donner.

Se han descrito 5 etapas para la remodelación de las arterias espirales: (9).

Etapa 1. Es la etapa más temprana en la remodelación vascular, el endotelio se vacuoliza y se inflaman las células musculares individuales.

Etapa 2. Desorganización en mayor grado de la capa de músculo liso vascular.

Etapa 3. Aparición del trofoblasto endovascular.

Etapa 4. El trofoblasto se incrusta intramuralmente dentro de una capa de fibrina, que reemplaza al músculo liso vascular original.

Etapa 5. Reendotelización.

En el embarazo normal el flujo sanguíneo uterino aumenta para permitir la perfusión del espacio intervelloso de la placenta y para apoyar el crecimiento fetal. Este aumento de flujo es debido a la transformación fisiológica de las arterias espirales del útero, un proceso en el que el trofoblasto invade la pared arterial, destruye la capa media y modifican las arterias espirales de vasos de diámetro estrecho a vasos de gran diámetro, permitiendo así una adecuada perfusión placentaria. (10).

En la preeclampsia el componente miometrial de las arterias espirales no experimenta esa transformación fisiológica durante el segundo trimestre, debido a esto se producen arterias espirales estrechas, un patrón alterado del flujo sanguíneo y una perfusión útero-placentaria reducida y esto es lo que explica la isquemia útero-placentaria observada en la enfermedad. (10) figura 2.

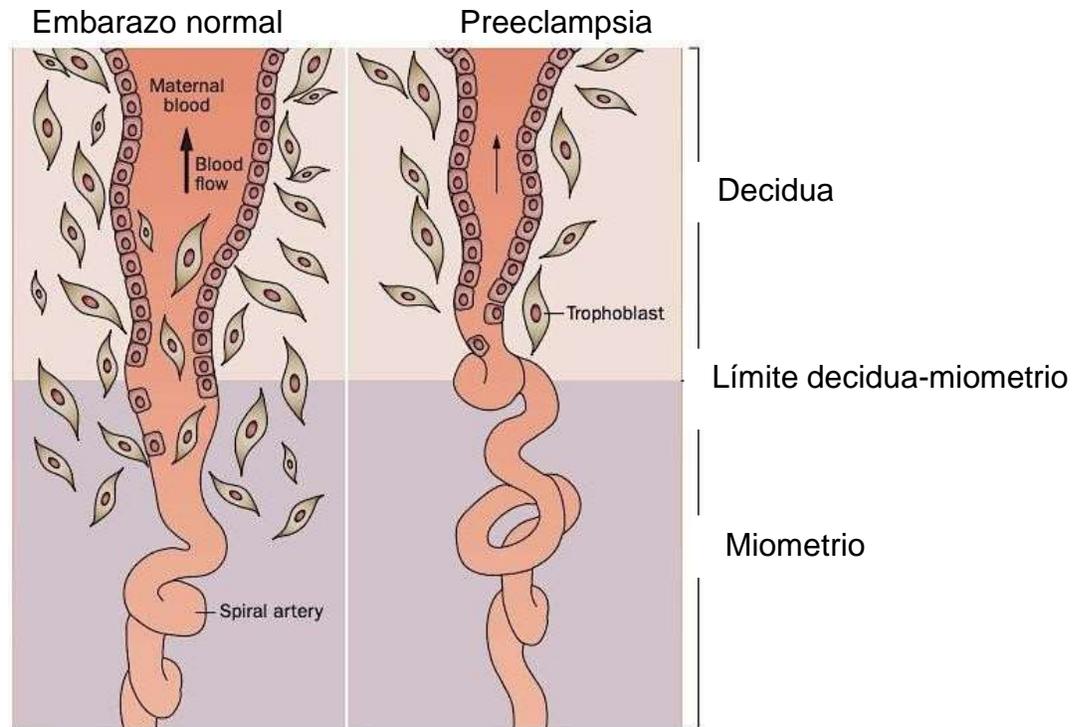


Figura 2. Falla de la transformación fisiológica de las arterias espirales implicada en preeclampsia

La isquemia placentaria entonces induce liberación de péptidos a la circulación materna que producen los síntomas clínicos de la enfermedad: otro concepto relacionado con la fisiopatología de la preeclampsia sugiere que la alteración en el flujo de sangre materna a la placenta origina áreas de infarto y entonces la placenta necrótica libera péptidos inflamatorios al espacio interveloso y a la circulación materna (10).

Como el trofoblasto invasor es responsable de la transformación de las arterias espirales, algunos investigadores han sugerido que una anomalía en su función podría resultar en una placentación superficial y una transformación inadecuada de las arterias espirales, lo que podría producir las manifestaciones de la preeclampsia (11).

El estrés oxidativo es consecuencia de un desbalance a nivel molecular y juega un papel importante en el desarrollo de la placenta, pero también en complicaciones como preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino, que son alteraciones debidas a una invasión trofoblástica deficiente; esto sugiere que la preeclampsia es consecuencia de múltiples factores asociados (11).

La preeclampsia tiene como etapa final un síndrome materno caracterizado por lesión endotelial en diferentes órganos acompañada de una respuesta inflamatoria exagerada que se genera por estrés oxidativo que provoca la liberación de sFlt-1 y

probablemente endoglina soluble; produciéndose un efecto metabólico y una fase aguda de respuesta (12).

Se ha postulado que la preeclampsia es una enfermedad que se presenta en dos etapas. La primera consiste en perfusión placentaria disminuida que conduce a una segunda etapa que es la parte clínica de la enfermedad. Se ha propuesto también que la disminución en la perfusión placentaria originada por una remodelación fallida de los vasos maternos no era suficiente para desarrollar preeclampsia, ya que en fetos con RCIU o en embarazos que se complican con parto pretérmino no siempre desarrollan preeclampsia, se pensó que los factores maternos de comportamiento y ambientales modificados por los cambios biológicos del embarazo son necesarios para producir preeclampsia (13).

Este concepto se ha actualizado y el hecho de conocer que existe un estado de placentación anormal podría dar mejores oportunidades para intervenir y de esta manera prevenir la segunda etapa, y que es posible que existan otros enlaces entre la primera y la segunda etapa y que de esta manera pudieran existir terapias para preeclampsia (13). Figura 3.

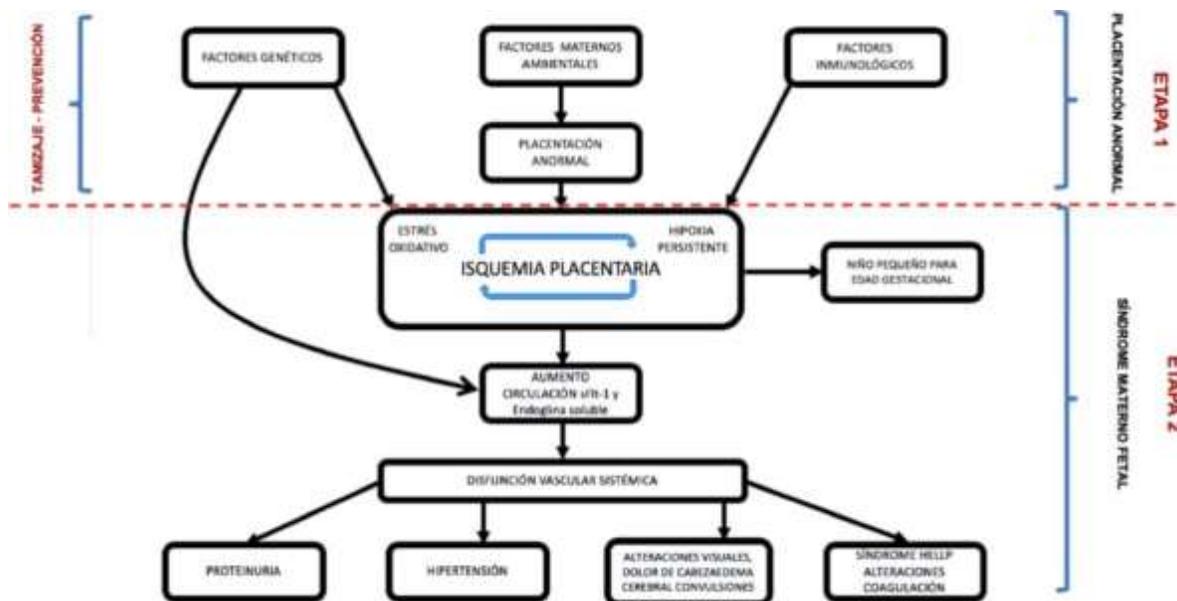


Figura 3. Fisiopatología preeclampsia. Adaptado de Preeclampsia Pathophysiology, Challenges, and Perspectives.

1.3 Métodos de tamizaje propuestos

Uno de los temas con mayor controversia relacionados con preeclampsia es el tamizaje; en que momento de la gestación se debe realizar, y que modelo de predicción ofrece mejores resultados.

Los modelos de predicción de preeclampsia por lo tanto buscan identificar que paciente tiene riesgo mayor para desarrollarla y al identificar a una paciente con riesgo aumentado ofrecer medidas preventivas y vigilancia especializada a lo largo de la gestación, para reducir el riesgo de complicaciones materno-fetales (14).

Se necesita una prueba de tamizaje con desempeño adecuado para predecir preeclampsia, las diseñadas hasta ahora tienen como principio las bases fisiopatológicas, y se han llevado a cabo con diferentes modelos y edades gestacionales (15).

En décadas de investigación de los métodos de tamizaje, se ha cambiado la definición del punto de corte de riesgo para preeclampsia, anteriormente el punto de corte utilizado para definir a una paciente con riesgo mayor era de 1/150, en la actualidad de acuerdo a FIGO el punto de corte para definir alto riesgo basado en un modelo multivariable es de 1/100 (8).

Las pruebas de tamizaje disponibles para determinar el riesgo para desarrollar preeclampsia son las siguientes:

1. Historia clínica materna
2. Tensión arterial materna
3. Doppler de arterias uterinas
4. Factores séricos maternos
5. Combinación de las pruebas anteriores

1. Historia clínica materna

Los factores maternos y antecedentes obstétricos se han utilizado para identificar a pacientes en riesgo para desarrollar preeclampsia; ACOG ha designado los siguientes factores como de riesgo incrementado para desarrollar preeclampsia: Primiparidad, Embarazo previo con preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal crónica, historia de trombofilia, embarazo múltiple, embarazo logrado con fertilización in vitro, historia familiar de preeclampsia, diabetes tipo I, diabetes tipo II, obesidad, Lupus eritematoso sistémico, edad materna avanzada (más de 40 años) (16).

En el Reino Unido NICE por sus siglas en inglés (National Institute for Health and Care Excellence) ha dividido estos factores como de alto riesgo: enfermedad hipertensiva en embarazo previo, enfermedad renal crónica, enfermedad autoinmune como lupus eritematosos sistémico o síndrome anti fosfolípido, Diabetes tipo 1 o 2 e hipertensión crónica; y de riesgo moderado: primer embarazo, edad mayor a 40 años, intervalo entre embarazo de más de 10 años, índice de masa corporal mayor o igual a 35 en la primera visita, historia familiar de preeclampsia y embarazo múltiple; al contar con dos o más de estos factores denominados de riesgo moderado, la paciente se consideraba como de alto riesgo (17).

Utilizando los factores maternos y antecedentes obstétricos como único método de tamizaje los estudios que evalúan sus resultados reportan tasa de detección de 41% para preeclampsia que se presenta antes de las 37 semanas (18).

2. Tensión arterial materna

En diversos estudios se ha utilizado la toma de tensión arterial como prueba de tamizaje para determinar que paciente se encuentra en riesgo de desarrollar preeclampsia y los resultados obtenidos han variado de manera importante; se han utilizado la tensión arterial sistólica, la tensión arterial diastólica y la tensión arterial media (19). En un meta análisis realizado para saber cuál de estos métodos tenía mejor desempeño, se concluyó que la tensión arterial media podía predecir mejor que pacientes desarrollarían preeclampsia. (20) En un estudio multicéntrico publicado en 2017 la tasa de detección de riesgo usando la tensión arterial media como único método de tamizaje es del 47% para preeclampsia pretérmino, con una tasa de falsos positivos del 10% (18).

3. Doppler de arterias uterinas

El Doppler de las arterias uterinas es otro método de tamizaje utilizado en la detección de pacientes en riesgo para desarrollar preeclampsia, en diversos estudios se han utilizado el índice de pulsatilidad, sus valores mínimos y máximos, el valor promedio de ambas arterias uterinas o índice promedio de pulsatilidad, el índice de resistencia; y se han probado tanto en primer como en segundo trimestre y los resultados han sido muy variados. Existe evidencia reciente en la que se comparan varios modelos de tamizaje, obteniendo como resultado que el índice de pulsatilidad promedio como método de tamizaje aislado para preeclampsia antes de la semana 37 con una tasa de falsos positivos del 10% fue del 55% (21) (22).

4. Factores séricos

Los marcadores séricos que se han buscado para determinar el riesgo de preeclampsia, se han investigado tomando en cuenta sus bases fisiopatológicas, intentando reflejar esos eventos; los dos marcadores séricos más utilizados son la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) una metaloproteína derivada del sincitiotrofoblasto que realza la función mitogénica del factor de crecimiento similar a la insulina, se cree que este sistema juega un papel importante en el crecimiento placentario y por lo tanto niveles séricos bajos de PAPP-A se han asociado a una incidencia mayor de preeclampsia; y el factor de crecimiento placentario (PLGF) glucoproteína que se une al receptor de crecimiento vascular endotelial, con funciones vasculogénicas y angiogénicas; en pacientes con preeclampsia las concentraciones séricas se han visto disminuidas (22).

El desempeño de ambos marcadores de manera individual fue evaluado para predecir preeclampsia antes de las 37 semanas con una tasa de falsos positivos del 5% y la tasa de detección reportada fue de 48% para PAPP-A y 54% para el PLGF (20), más adelante otro estudio arrojó resultados similares 47% para PAPP-A y 63% para el PLGF. O 'Gorman 2017 (18)

La FIGO apoya el tamizaje de riesgo para preeclampsia utilizando marcadores bioquímicos por encima del tamizaje realizado solo con factores de riesgo maternos (8).

5. Combinación de las pruebas anteriores

El método de tamizaje que se usa de manera más frecuente en la práctica clínica es el modelo multivariable desarrollado por la FMF (Fundación de Medicina Fetal) y en este año FIGO recomienda que se debe realizar tamizaje para preeclampsia en primer trimestre (semana 11-14) con base en el modelo combinado que se encuentra de forma gratuita y disponible en línea <https://fetal-medicine.org/research/assess/preeclampsia>, previo proceso de certificación (8).

Se presentan estudios representativos con base en modelo combinado y sus resultados: (18) (21) (23) (24) Cuadro 2.

Estudio	Parámetros	Preeclampsia temprana 5% / 10% tasa falsos positivos (tfp)	Preeclampsia tardía 5% /10% tasa falsos positivos (tfp)
Poon 2010	A priori, TAM, A Ut, y PAPP-A	84 / 95	sd / sd
Akolekar 2013	A priori, TAM, A Ut, PAPP-A, y PLGF	93 / 96	61 / 77
Parra Cordero 2013	A priori, A Ut, y PLGF	33 / 47	20 / 29
Crovetto 2015	A priori, TAM, IP medio A Ut, PLGF, y sFlt-1	87.7 / 91.2	68.3 / 76.4
O'Gorman 2017	A priori TAM, IP A Ut, PAPP-A,	69 5 % tfp	42 5% tfp
	A priori TAM, IP A Ut, PAPP-A, PLGF	80.5 5% tfp	43 5 % tfp
Fernández 2018	A priori TAM, IP medio A Ut	56	36

Cuadro 2. Estudios representativos con base en el modelo combinado. TAM: Tensión arterial media, A Ut: Arteria uterina, IP A Ut: Índice pulsatilidad de arteria uterina, PAPP-A: Pregnancy-Associated Plasma Protein, PLGF: Placental Growth Factor, sd: sin datos.

En 2017 O 'Gorman y colaboradores compararon el desempeño del tamizaje con base en factores de riesgo según lo recomendado por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) con el método propuesto por la Fundación de Medicina Fetal (FMF) el cual usa el teorema de Bayes combinando el riesgo a-priori de factores maternos,

derivado de un modelo logístico multivariable, con los resultados de varias combinaciones de mediciones biofísicas y bioquímicas.

Se incluyeron 8775 pacientes y el estudio concluye que la tasa de detección para preeclampsia antes de semana 37 con una tasa de falsos positivos del 10% del modelo propuesto por ACOG y NICE fue del 39 % comparado con el modelo propuesto por la FMF utilizando factores maternos tensión arterial media, índice de pulsatilidad medio de la arteria uterina, PAPP-A del 69% y al incluir el PLGF la tasa de detección encontrada fue del 80% (18).

1.4 Prevención

Una intervención útil para prevención de preeclampsia en pacientes con una dieta con baja ingesta de calcio, es la suplementación de más de 1 gr de calcio al día (25).

Con la hipótesis de que en preeclampsia existe disminución en la producción de prostaciclina y aumento en la producción de tromboxano (vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria) se pensó que al ofrecer aspirina en dosis bajas podría prevenir su desarrollo (26).

Un meta análisis realizado hace más de una década concluye que la administración de agentes anti plaquetarios reducía en 10% el riesgo de desarrollar preeclampsia, usado 75 mg o menos de aspirina iniciándola a las 12 semanas, sin embargo, no se encontró evidencia suficiente como para recomendarlo en la práctica clínica (27).

En la actualidad el ACOG y la Sociedad de Medicina Materno Fetal (SMMF) en sus guías de manejo recomiendan como profilaxis para preeclampsia el uso de dosis bajas de aspirina 81 mg/d para mujeres en alto riesgo de presentarla iniciando entre la semana 12 y 28 e idealmente antes de la semana 16 (28).

En un estudio multicéntrico realizado en 2017 ASPRE, ensayo clínico se aleatorizaron pacientes para recibir placebo vs 150 mg de aspirina administrada de forma vespertina para saber quiénes desarrollaban preeclampsia, se encontró que en el grupo al que se le ofreció aspirina se redujo el riesgo de desarrollarla en un 62% (OR 0.38%, 95 % IC 0.20-0.74) (29).

En un meta análisis realizado en 2018 se encontró que la administración de una dosis mayor a 100 mg siempre y cuando fuera administrada antes de la semana 16, reducía el riesgo de desarrollar preeclampsia antes de termino en un 67% (30)

De manera reciente un nuevo concepto involucra un área relacionada con las complicaciones del embarazo y el deterioro posterior de la salud de las madres y de sus hijos, este se ha definido como: enfermedades maternas no transmisibles, al ser el embarazo el centro de este programa, se han identificado varios puntos específicos de intervención, el primer trimestre es el que ofrece la plataforma más accesible para la identificación oportuna de complicaciones en el embarazo y de

esta manera poder predecirlas o prevenirlas. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra la preeclampsia (31).

2. Pregunta de investigación

¿Cuál será la precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando un punto de corte de 1 en 100?

3. Justificación

En México hasta la primera semana de junio 2019 el 18.8% de las muertes maternas han sido debidas a enfermedades hipertensivas. Su identificación oportuna y diagnóstico temprano es fundamental para disminuir las complicaciones de la carga de la enfermedad.

Se han desarrollado métodos de tamizaje de riesgo para preeclampsia entre semana 11 y 14 para identificar pacientes que pudieran verse beneficiadas con un control prenatal dirigido y establecer intervenciones para prevenir las complicaciones inherentes a la enfermedad, sin embargo, los resultados obtenidos no han sido homogéneos a nivel mundial.

La prueba de tamizaje que se utiliza de manera más común en México por los diferentes grupos de Medicina Materno Fetal es el modelo apoyado por FIGO utilizando un punto de corte de 1 en 100, desarrollado por la fundación de Medicina Fetal que incluye la combinación de: historia clínica, medición de tensión arterial media, medición del índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas y medición de PAPP-A; con el cual se toman decisiones en la práctica clínica, es necesario determinar si este modelo es efectivo, es aplicable a la población mexicana y si están justificadas tales decisiones debido a que impactan en el manejo clínico de las pacientes en riesgo para desarrollo de preeclampsia.

4. Hipótesis

El modelo combinado utilizado como prueba de tamizaje de preeclampsia realizada entre las 11-14 semanas de gestación en población mexicana tiene un 69% de precisión diagnóstica al utilizar el punto de corte de 1 en 100.

5. Objetivos

Objetivo general:

Evaluar la precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje de preeclampsia realizada entre las 11-14 semanas de gestación utilizando el punto de corte de 1 en 100.

Objetivos específicos:

1. Calcular el índice de pulsatilidad promedio de arterias uterinas + tensión arterial media + historia clínica materna + Proteína Plasmática asociada al embarazo PAPP-A de las 11 – 14 semanas de gestación.
2. Determinar la especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, LR positivo, LR negativo del modelo combinado para preeclampsia aplicado entre las 11-14 semanas de gestación.
3. Calcular el riesgo paciente específico de cada paciente para presentar preeclampsia con base en el modelo combinado.
4. Determinar mediante curva ROC el rendimiento de la prueba en nuestra población.

Objetivos secundarios:

1. Calcular la incidencia de preeclampsia en la población estudiada.
2. Calcular el número de pacientes que presentaron preeclampsia antes de la semana 34.
3. Determinar el número de pacientes que presentaron preeclampsia antes de la semana 37.
4. Determinar el número de pacientes que no presentaron preeclampsia
5. Diseñar modelo predictivo de regresión logística para preeclampsia en población mexicana basado en el modelo de la FMF.
6. Diseñar modelo predictivo de redes neuronales para preeclampsia en población mexicana basado en el modelo de la FMF.
7. Comparar ambos modelos con el modelo original.
8. Evaluar los niveles de factor 15 de diferenciación de crecimiento en pacientes de las 11-14 semanas de gestación.

6. Sujetos y metodología

Lugar de realización: Centros de Medicina Materno Fetal participantes

Lugar de la República	Médico Materno Fetal	Nombre del centro
San Luis Potosí SLP	Pedro Mario Grimaldo Valenzuela José Alfredo Fernández Lara	Salud Prenatal Centro de Diagnóstico Materno Fetal
Aguascalientes AGS	Eduardo Cisneros Bedoy	CEMEFET Centro de Medicina Fetal
Celaya GTO	José Jorge Dueñas Riaño	NATALIS
Tuxtla Gutiérrez Chiapas	Edgar Flores Molina	Prenatal Care Institute
Ciudad de México	Luz Engracia Cervantes Parra José Antonio Ramírez Calvo Héctor Oviedo Cruz	MEMFER Medicina Materno Fetal y Reproducción Fetogen Centro Médico para atención fetal especializada
Culiacán Sinaloa	Leticia Lara Ávila	Salud Fetal
Ciudad Juárez Chihuahua	Mizrain Leví Carrasco Márquez	NeoGen Medicina Fetal
Chihuahua Chihuahua	Alfonso Sánchez Valdés	Fetal Care
Colima Colima	Verónica Aideé Hernández Muñoz	CREAR Centro de embarazo de alto riesgo y medicina fetal
Guadalajara Jalisco	Ernesto Barrios Prieto	Medicina Fetal Guadalajara
León Guanajuato	José Juan Barrientos Romero	MEDFEL medicina fetal León
Mérida Yucatán	Valeria Marysol Barrón de La Cruz	NATALIS
Monterrey Nuevo León	Miguel Hernández de la Garza Hugo Francisco Pineda Alemán	Unidad de Medicina Materno Fetal Hospitalaria Prenatal Mty
Pachuca Hidalgo	Estela Milo Suárez Rosario Aréchiga	VIDA FETAL
Querétaro Querétaro	Daniel Saldívar Rodríguez Alberto Vázquez Salazar José Rogelio Cruz Martínez	Profetal Prenatal Medicina Fetal México
Salamanca Guanajuato	Oscar Pérez Garcilita	Medicina Fetal Salamanca

Universo de estudio:

Pacientes entre 11 y 14 semanas de gestación que acudan a los Centros de Medicina Materno Fetal para evaluación integral de primer trimestre.

Diseño del estudio:

Estudio de cohorte ambispectivo con seguimiento hasta la resolución de la gestación. Realizado de enero 2020 a julio del 2021.

7. Criterios de selección**Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con edad gestacional corroborada por ultrasonido de 11-14 semanas, que estén de acuerdo, acepten participar en el estudio y firmen hoja de consentimiento informado.
2. Pacientes con embarazo único y feto vivo.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes con embarazo múltiple
2. Pacientes con anomalías estructurales consideradas letales
3. Pacientes con ingesta de aspirina previa a la evaluación de primer trimestre

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con diagnóstico de aborto
2. Pacientes que se retiren del estudio
3. Pacientes de las que no se cuenten con los datos completos

8. Definición de variables

Variable dependiente: Preeclampsia

Variable independiente: Método de tamizaje combinado: (Historia clínica materna + tensión arterial media + Índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas + medición de PAPP-A (UI/I))

Código	Nombre	Definición	Escala de medición	Valor
P	Preeclampsia	<p>Hipertensión arterial (Tensión arterial sistólica ≥ 140 y/o tensión arterial diastólica ≥ 90 después de las 20 semanas de gestación, acompañada de:</p> <p>Proteinuria ≥ 300 mg en 24 horas, o</p> <p>1+ de proteínas en tira reactiva en una muestra tomada al azar o</p> <p>Relación proteína: creatinina > 0.3 y en ausencia de proteinuria al menos uno de los siguientes:</p> <p>Creatinina sérica > 1.1 mg/dl</p> <p>Trombocitopenia ≤ 100000 cel/mm³</p> <p>Elevación al doble de la transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) = alanino amino transferasa (ALT) o de la transaminasa glutámico pirúvica (TGP) = aspartato amino transferasa (AST)</p> <p>Cefalea, alteraciones visuales o cerebrales persistentes</p> <p>Epigastralgia</p> <p>Edema agudo de pulmón</p> <p>Dolor en hipocondrio derecho</p> <p>Eclampsia</p>	Dicotómica	Presente o Ausente

MC	Método de tamizaje combinado De primer trimestre	<p>Al conjunto de factores que son evaluados en el método de tamizaje combinado (Ver Anexo 1) proporcionado por la Fundación de Medicina Fetal, incluye:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Edad 2. Peso 3. Talla 4. Origen racial 5. Tabaquismo 6. Antecedente familiar de Preeclampsia 7. Método de concepción 8. Hipertensión crónica 9. Diabetes tipo 1 10. Diabetes tipo 2 11. Lupus eritematoso sistémico 12. Síndrome antifosfolípido 13. Paridad 14. Tensión arterial media 15. Índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas 16. Medición de PAPP-A en UI/L MoM 	Dicotómica	Presente o Ausente
-----------	--	--	------------	--------------------------

9. Plan de trabajo

1. Se realizó la estrategia de búsqueda de la información (anexo 2).
2. Se elaboró del anteproyecto de investigación.
3. Se realizó la presentación del proyecto de investigación en el seminario de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica
4. Se otorgó carta de aprobación del proyecto por el comité de la Maestría en Ciencias en Investigación Clínica.
5. Se sometió a evaluación y se obtuvo aprobación por el Comité Estatal de Ética e Investigación con número de registro: SLP/01-2020 (ver anexo 8).
6. Se inició reclutamiento de las pacientes a partir del 1 enero 2020.

A las pacientes que acudían a ultrasonido cursando embarazo entre 11 y 14 semanas que cumplieron los criterios de inclusión, fueron invitadas a participary fueron atendidas de acuerdo al siguiente protocolo de manejo:

7. Se les entregó una carta de consentimiento informado con la explicación clara de la evaluación a la que sería sometida.
8. La paciente completo la información requerida en la hoja de consentimiento informado (Ver Anexo 3).
9. La paciente completó el formato del cual se toman los datos de la historia clínica (Ver Anexo 4)
10. El médico materno fetal o la enfermera asistente tomaron la tensión arterial dos veces en cada brazo con baumanómetro Microlife 3 BTO- A2 de acuerdo al protocolo de toma de tensión arterial de la Fundación de Medicina Fetal (Ver Anexo 5)
11. La asistente o enfermera asistente midieron el peso y talla de la paciente.
12. El médico materno fetal adscrito a cada centro realizó el ultrasonido obstétrico de alta resolución con equipo general electric línea Voluson con transductor convexo multifrecuencia 2-9 Mhz, se realizó la medición del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas como parte de la evaluación de primer trimestre conforme al protocolo descrito por la Fundación de Medicina Fetal (Ver anexo 6). Para la correcta medición los médicos materno fetales que realizaron el ultrasonido obstétrico, se requirió de un proceso de certificación el cual consta de un proceso de verificación de las mediciones realizadas. Al finalizar se otorgó un certificado por la Fundación de Medicina Fetal (Ver anexo 7).
13. Para la obtención de la muestra sanguínea:
 - a. Ésta fue tomada por el médico materno fetal adscrito a cada centro o la enfermera asistente previo proceso de asepsia y antisepsia de la región (miembro superior derecho o izquierdo). Se obtuvo una muestra sanguínea de 5 ml de sangre venosa, que se recolectó en untubo BD Vacutainer® para análisis de suero.
 - b. El tubo con la muestra fue colocado en posición vertical en una gradilla por espacio de 30 minutos y posteriormente se centrifugó por un periodo de 10-15 minutos a una velocidad de 1300-1800 xg.

- c. Una vez obtenido el suero se almacenó y depositó en un recipiente transportador con burbuja aislante marca ULINE® (proporcionado por cada centro de diagnóstico). En caso de no haber sido enviada en ese momento, se almacenó en frío a una temperatura de 5 grados centígrados para su envío al día siguiente. Esta se etiquetó y se envió con los datos proporcionados por la paciente con la información obtenida en el documento que está referida en el anexo 4.
 - d. El envío fue a través de mensajería DHL® directo al laboratorio CEMAFE dirigida por el QFB. Marco Antonio Cortés Martínez responsable del laboratorio CEMAFE en donde se procesó la muestra de acuerdo al protocolo establecido (ver apartado de control de calidad de las mediciones)
14. El médico materno fetal adscrito a cada centro registró los datos obtenidos y al recibir los resultados de la prueba bioquímica, elaboró un informe por escrito con el cálculo de riesgo utilizando los parámetros anteriormente descritos.
 15. El resultado fue enviado al médico tratante por vía electrónica en un plazo no mayor de 12 días posteriores a la evaluación inicial.
 16. El médico materno fetal adscrito a cada centro o la enfermera asistente completaron la base con los datos. El investigador principal se encargó de solicitar el envío de datos de los centros participantes y dar seguimiento a las pacientes para conocer los desenlaces de la gestación.
 17. Posterior a la recolección de datos se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos.

9.1 Diagrama de flujo de los criterios de inclusión y seguimiento de las pacientes.

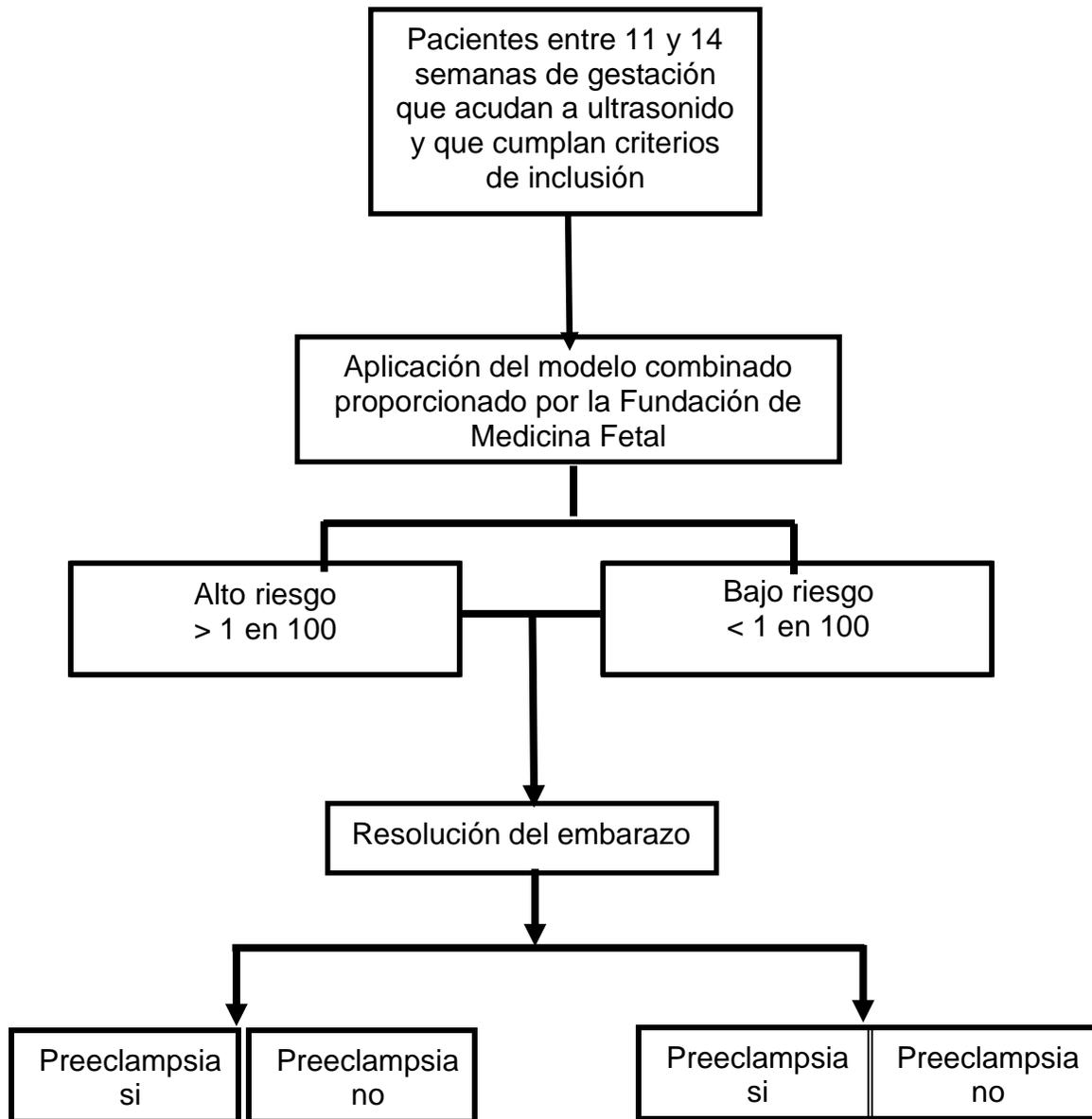


Figura 4. Esquema del estudio.

10. Metodología estadística

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa RStudio® 1.2.1335 2009-2019. Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión de las variables. Se calculó normalidad a través de qqPlot de residuales de Fox. El análisis descriptivo se hizo de acuerdo de la siguiente manera: las variables categóricas fueron descritas con frecuencias y porcentajes; las continuas en promedio y desviación estándar, las que no tuvieron una distribución normal se expresaron en medianas con rangos intercuartiles. Se realizaron pruebas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, LR positivo y LR negativo para las pacientes a quienes se les aplicó la prueba. Se realizó una curva ROC para determinar el rendimiento del modelo en la población estudiada.

11. Control de calidad de las mediciones

Determinación de tensión arterial media: Con la paciente sentada, con espalda apoyada, pies bien apoyados en el suelo, sin movimientos se procedió a tomar la tensión arterial dos veces en ambos brazos para obtener la tensión arterial media. La técnica completa se describe en el anexo 5.

Determinación de la medición de arterias uterinas: Se contó con la certificación por la FMF (ver anexo 6.)

Determinación de PAPP-A: Se realizó bajo el siguiente protocolo y equipo

Analizador: BRAHMS Kryptor compact PLUS

Muestra: suero o plasma EDTA.

Ensayo: Inmunofluorescencia, principio de sándwich y por tecnología TRACE TM (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission).

Analito: PAPP-A en IU/L.

Rango directo de medición: 0.004 a 90 IU/L

Calibrador: 1 punto. Calibración: con cada nuevo kit de reactivos.

Controles: 3 niveles; alto, medio y bajo para cada analito. Se controla antes de cada corrida.

Metodología aprobada por la FMF (Londres).

Acreditación ISO-15189 por EMA (Entidad Mexicana de Acreditación, A.C.).

Acreditación con reconocimiento internacional ILAC "Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorios.

Acreditado RIQAS.

Laboratorio CEMAFE S.A de C.V. está acreditado por la ema (entidad mexicana de acreditación a.c.) de acuerdo a los requisitos establecidos en la norma NMX-EC-15189-INMC-2015 / ISO 15189:2012; esto significa que cumple competentemente con los requisitos éticos, técnicos y de gestión. Las medianas de cada marcador angiogénico y de su cociente se mantienen ajustadas a la población; el algoritmo de riesgo está probado para embarazo de feto único y feto doble. (Ver anexo 10).

12. Cálculo del tamaño de la muestra

Se utilizó el programa RStudio® 1.2.1335 2009-2019. El cálculo del tamaño de la muestra se basó en la fórmula para determinar diferencia entre dos proporciones:

$(P_1+P_2)/2 ((1.96*\sqrt{2*a*(1-a)} +0.084*\sqrt{P_1*(1-P_1) +P_2*(1-P_2)}) ^2)/(P_2-P_1) ^2$ considerando una sensibilidad del 0.69 de acuerdo al estudio de O' Gorman et al. Se considera una reducción de la sensibilidad del 10% en nuestra población, por lo tanto, la muestra necesaria para encontrar esa diferencia será de 721.94 pacientes, si la sensibilidad resulta menor a este 10% se considerará la prueba significativamente diferente. (32).

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha/2} \sqrt{2 \times \bar{P} (1 - \bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 (1 - P_1) + P_2 (1 - P_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2},$$

Dónde:

$Z_{\alpha} = 95\%$

$Z_{\beta} = 80\%$

$P_1 = 69\%$

$P_2 = 59\%$

12.1 Tipo de Muestreo:

No probabilístico de casos consecutivos.

13. Factibilidad del estudio

Al tratarse de un estudio que se realizó en diversos centros de medicina fetal en el país con la participación de médicos materno fetales y al ser la evaluación integral de primer trimestre una prueba realizada de manera rutinaria;, resulta ser factible, en Salud Prenatal el centro en San Luis Potosí donde se realizó el estudio, se realizan en promedio 10 estudios de primer trimestre de forma mensual, esta cantidad de estudios es variable en cada centro y también está en promedio entre 8-15 estudios en el mismo periodo.

La evaluación integral del primer trimestre (semana 11-14) a partir del año 2016 es una prueba sugerida por la Norma oficial Mexicana NOM 007; de esta manera el médico ginecólogo refiere a las pacientes para su realización y por lo tanto el estudio no requiere financiamiento dado que es un estudio realizado de forma rutinaria.

14. Aspectos éticos

La investigación se realizará tomando en cuenta las normas establecidas para investigaciones de seres humanos marcadas por la OMS, a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012 , y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, que concuerda con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, y el Protocolo de Estambul (referencias: Código de Núremberg, 20 de agosto de 1947; Declaración Universal de Derechos Humanos, ONU, 1948; Declaración de Helsinki, AMM, 1964. Última enmienda octubre 2013; Informe Belmont, Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos de Investigación Biomédica y de Conducta, NIH USA, 18 de abril de 1979; Declaración Universal de los Derechos Humanos de las Generaciones Futuras, UNESCO, 1994; Guía de Buena Práctica Clínica (BPC), ICH E6 (R2) 1996. Última enmienda 09 de noviembre 2016; Convenio para la Protección de los Derechos Humanos y de la Dignidad del Ser Humano con respecto a las Aplicaciones de la Biología y la Medicina “Convención de Oviedo”, Consejo de Europa, 1997).

En el protocolo de investigación, prevalecieron los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, as como el bienestar y la conservación de su integridad física.

Este estudio es de riesgo mayor al miiimo, sin embargo, se garantiza que no se expuso al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles, inherentes a la maniobra experimental. Todas las dudas de la participación en el protocolo fueron resueltas antes de la firma del consentimiento informado (ver anexo 3).

Declaración de no conflicto de intereses

El investigador principal, los asesores y los médicos materno fetales que participan en este proyecto de investigación declaran no tener conflicto de intereses en su realización.

15. Organización

Recursos humanos:

- Investigador principal, asesores, asistentes.
- Médicos materno fetales con certificación por la Fundación de Medicina Fetal para evaluación de primer trimestre de la gestación (ver anexo 7).
- Médico materno fetal encargado del laboratorio en donde se procesarán las muestras (ver anexo 8).
- QFB responsable sanitario del laboratorio clínico (ver anexo 8).

Recursos materiales:

- Formato para la obtención de los datos necesarios de la historia clínica en forma impresa a cargo del investigador principal.
- Baumanómetro digital 3 BTO- A2 Microlife A cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.
- Báscula digital OMRON modelo HBF514 A cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.
- Estadímetro de pared Zaupe a cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.
- Equipo de ultrasonido de alta resolución marca General Electric línea Voluson a cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.
- Computadora MacBook Air a cargo del investigador principal.
- Kits de transporte de muestras A cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.
- Tubos para recolección de muestras, jeringas, torundas, alcohol, curitas para colocación en el sitio de punción a cargo de cada médico materno fetal en su centro de trabajo.

16. Cronograma de actividades

	marzo a junio 2019	julio a septiembre 2019	octubre a diciembre 2019	enero a septiembre 2020	octubre a febrero 2021	marzo a julio 2021
Elaboración del proyecto de investigación.						
Presentación del protocolo comité académico maestría						
Presentación del protocolo ante comité estatal						
Inicio del proyecto y recolección de datos entre los centros participantes						
Interpretación de los resultados y análisis estadístico						
Presentación con resultados del proyecto de investigación						

17. Resultados

El proyecto se realizó del 1 enero 2020 hasta el 20 julio 2021. Los centros de medicina fetal que participaron se localizan en: San Luis Potosí, Ciudad de México, Aguascalientes y Culiacán en Sinaloa. A continuación, se muestra la frecuencia de pacientes por centro. Destaca una mayor participación por San Luis Potosí (figura 6).

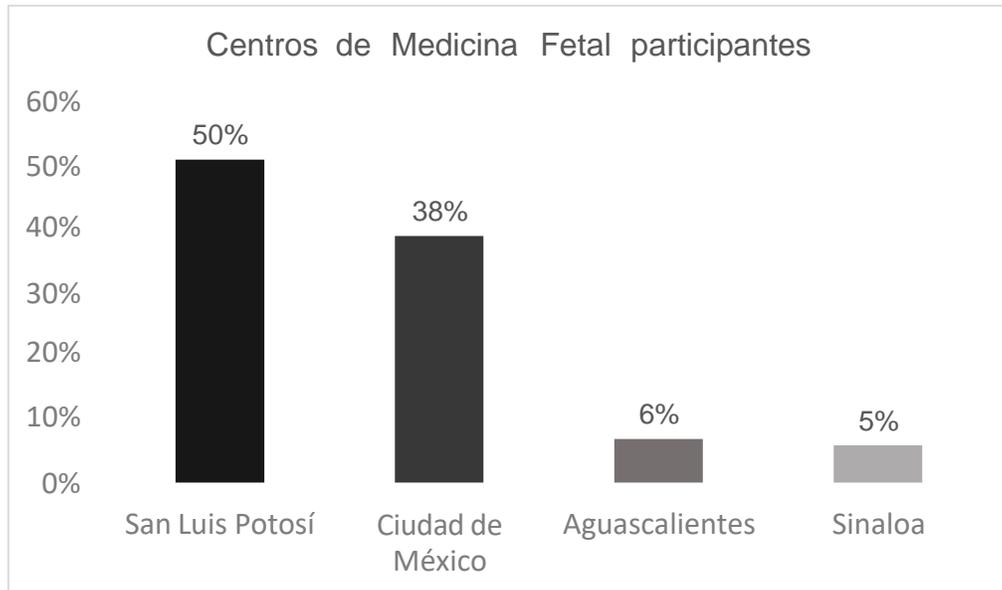


Figura 6. Centros participantes en el estudio

Se realizó la prueba de tamizaje para preeclampsia a un total de 883 pacientes (figura 6). De estos, se excluyeron a 69 pacientes de las cuales no se obtuvo resultado por que fue imposible obtener los datos de la resolución del embarazo, el número registrado cambió y/o el correo electrónico no fue contestado para la recolección). De estos, se eliminaron 18 por diagnóstico de óbito, placenta previa y parto pretérmino (<37 SDG). En total, se analizaron los datos de 796 pacientes.

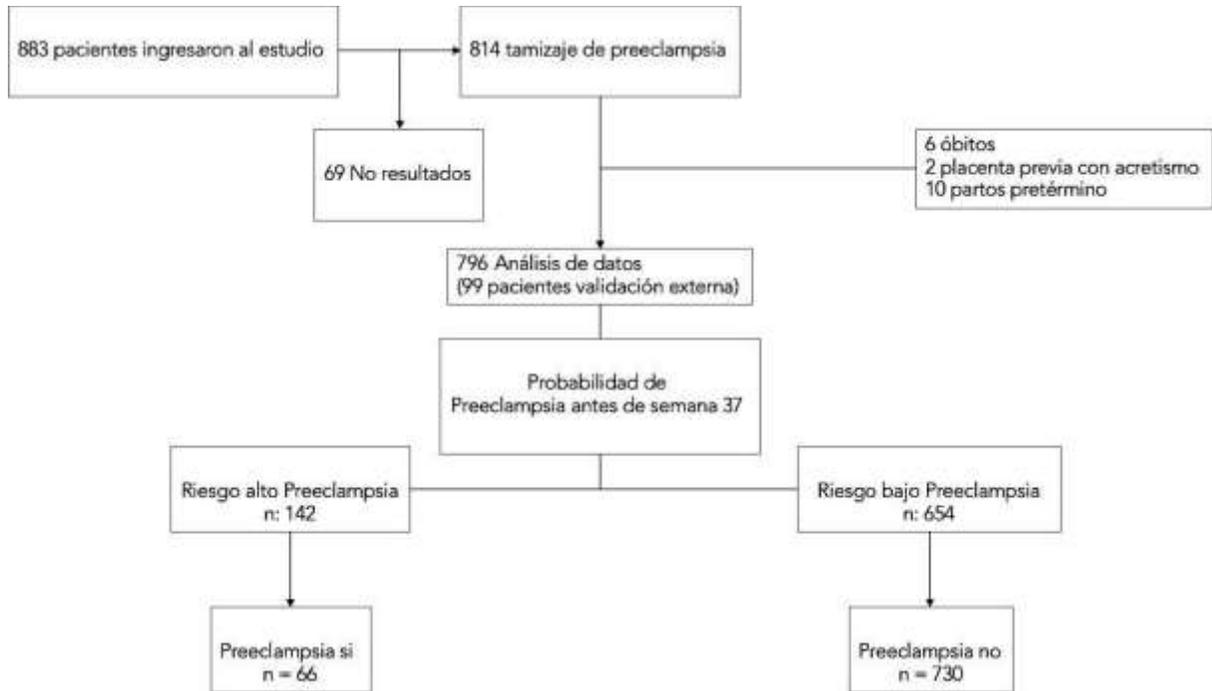


Figura 7 Diagrama de flujo de pacientes para prueba de tamizaje

17.1 Características basales de la población estudiada.

En el grupo pacientes estudiadas, el rango de edad al momento del tamizaje fue de 17 a 47 años. La prevalencia de preeclampsia en la población estudiada fue de 8.3% (66/796 pacientes), la edad gestacional de las pacientes incluidas fue de 13.1 ± 0.647 , con edad de tamizaje mínima de 11 y máxima de 14.2 Destacan, la media del peso que fue mayor para las pacientes con preeclampsia 70.9 ± 15.4 kg, la cual fue estadísticamente diferente comparado con las pacientes que no la desarrollaron ($p=0.005$); los resultados de lo demás datos demográficos de las pacientes incluidas se presentan en la tabla 1. Por ejemplo: el 7.6% de las pacientes que desarrollaron preeclampsia eran hipertensas vs 0.8% que no lo eran, $p<0.005$; solo 7.6% de las pacientes desarrollaron preeclampsia en embarazo previo (vs 2.38% que no lo hicieron, $p=0.03$), este antecedente tuvo impacto significativo en el desarrollo de preeclampsia en el embarazo actual. Otro de los factores fue el antecedente familiar de preeclampsia, que estuvo presente en el 4.5% de las pacientes que desarrollaron preeclampsia y solo en el 1.3% de las pacientes que no la desarrollaron, resultando no significativo, valor de $p= 0.08$.

	No Preeclampsia N=730	Preeclampsia N=66	Total N=796	Valor de P
Edad				0.7019 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	32.2 (5.06) 32.0 [17.0, 47.0]	32.6 (4.83) 33.0 [18.0, 44.0]	32.3 (5.04) 32.0 [17.0, 47.0]	
Peso				0.005 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	65.5 (11.8) 63.5 [39.0, 117]	70.9 (15.4) 67.8 [48.3, 114]	65.9 (12.3) 63.6 [39.0, 117]	
Talla				0.1586 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	161 (5.99) 160 [143, 178]	162 (5.79) 162 [147, 175]	161 (5.98) 160 [143, 178]	
Técnica Reproducción Asistida				0.0362 ^F
NO	705 (96.6%)	60 (90.9%)	765 (96.1%)	
SI	25 (3.4%)	6 (9.1%)	31 (3.9%)	
Paridad				0.0034 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	0.804 (0.798) 0 [0, 5.00]	0.333 (0.641) 0 [0, 3.00]	0.582 (0.790) 0 [0, 5.00]	
Tabaquismo				1 ^F
NO	727 (99.6%)	66 (100%)	793 (99.6%)	
SI	3 (0.4%)	0 (0%)	3 (0.4%)	
Diabetes mellitus				0.0364 ^F
NO	728 (99.7%)	64 (97.0%)	792 (99.5%)	
SI	2 (0.3%)	2 (3.0%)	4 (0.5%)	
Hipertensión arterial				0.0010 ^F
NO	724 (99.2%)	61 (92.4%)	785 (98.6%)	
SI	6 (0.8%)	5 (7.6%)	11 (1.4%)	
Síndrome antifosfolípido				1 ^F
NO	728 (99.7%)	66 (100%)	794 (99.7%)	
SI	2 (0.3%)	0 (0%)	2 (0.3%)	
Preeclampsia en embarazo previo				0.0292 ^F
NO	713 (97.7%)	61 (92.4%)	774 (97.2%)	
SI	17 (2.3%)	5 (7.6%)	22 (2.8%)	
Historia familiar de preeclampsia				0.0853 ^F
NO	720 (98.6%)	63 (95.5%)	783 (98.4%)	
SI	10 (1.4%)	3 (4.5%)	13 (1.6%)	
Etnicidad				0.701 ^F
Asiático	11 (1.5%)	0 (0%)	11 (1.4%)	
Caucásico	3 (0.4%)	0 (0%)	3 (0.4%)	
Mixto	716 (98.1%)	66 (100%)	782 (98.2%)	

P = chi cuadrada de Pearson, W = suma de rangos de Wilcoxon, F = Prueba exacta de Fisher

Tabla 1 Datos de variables continuas

17.2 Análisis de las variables relacionadas con preeclampsia.

En lo que respecta al análisis de variables relacionadas con preeclampsia, destaca que el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas fue mayor en las pacientes que desarrollaron preeclampsia 1.83 vs 1.53 en las que no la desarrollaron, el cual fue estadísticamente significativo ($p=0.0001$); el valor de los Múltiplos de la Mediana del índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas también fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron preeclampsia 1.22 vs 1.05 ($p=0.0006$); La tensión arterial media fue mayor en el grupo de paciente con preeclampsia 89.1 vs 80.7 ($p<0.005$); los múltiplos de la Mediana de la Tensión Arterial Media fueron mayores en el grupo de pacientes que desarrollaron preeclampsia 1.08 vs 0.985 con un valor de $p<0.005$); La proteína plasmática asociada al embarazo en su valor crudo fue menor en pacientes que desarrollaron preeclampsia 3.14 vs 4.58 con valor de $p<0.0001$; los múltiplos de la Mediana de la PAPP-A fueron menores en el grupo de pacientes con preeclampsia 0.861 vs 1.13 resultando ser estadísticamente significativo $p=0.0001$. Los resultados completos se muestran en la tabla 2.

	No Preeclampsia N=730	Preeclampsia N=66	Total N=796	Valor de P
Edad Gestacional				0.7185 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	13.1 (0.642) 13.0 [11.0, 14.2]	13.1 (0.710) 12.8 [11.2, 14.1]	13.1 (0.647) 13.0 [11.0, 14.2]	
IP M Arterias Uterinas				0.0001 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	1.53 (0.510) 1.48 [0.370, 3.29]	1.83 (0.662) 1.82 [0.590, 3.03]	1.55 (0.530) 1.49 [0.370, 3.29]	
IP MoM				0.0006 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	1.05 (0.362) 1.01 [0.284, 2.48]	1.22 (0.448) 1.22 [0.402, 2.10]	1.06 (0.373) 1.02 [0.284, 2.48]	
Tensión Arterial Media				<0.0001 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	80.7 (8.85) 80.0 [59.4, 120]	89.1 (11.7) 87.7 [66.0, 128]	81.4 (9.40) 80.3 [59.4, 128]	
Tensión Arterial Media MoM				<0.0001 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	0.985 (0.0934) 0.982 [0.715, 1.39]	1.08 (0.149) 1.05 [0.807, 1.61]	0.993 (0.103) 0.988 [0.715, 1.61]	
PAPP-A				<0.0001 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	4.56 (2.98) 3.87 [0.305, 19.2]	3.14 (2.49) 2.61 [0.538, 15.3]	4.46 (2.97) 3.70 [0.305, 19.2]	
PAPP_A MoM				<0.0001 ^W
Media (DE) Mediana [Min, Max]	1.13 (0.597) 1.00 [0.150, 4.19]	0.851 (0.497) 0.717 [0.151, 3.15]	1.11 (0.594) 0.974 [0.150, 4.19]	

IPM = Índice pulsatilidad medio, IP = Índice de Pulsatilidad, PAPP-A = Proteína Plasmática A asociada al embarazo, LCC = Longitud cráneo cauda, MoM = Múltiplos de la mediana, W = suma de rangos de Wilcoxon

Tabla 2 Variables relacionadas con preeclampsia

A continuación, se presenta las gráficas de caja y bigote de las variables continuas estadísticamente significativas para desarrollo de preeclampsia, (desarrollo de preeclampsia antes de semana 37). Destaca como se mencionó anteriormente el valor mayor del IP medio de arterias uterinas y el valor de la TAM tanto en valores crudos como en Múltiplos de la Mediana en las pacientes que desarrollaron preeclampsia comparado con las que no lo hicieron y el valor inferior tanto en valor crudo como en Múltiplos de la Mediana en la PAPP-A en pacientes con preeclampsia comparado con las que no desarrollaron preeclampsia. Figura 7 a, b, c, d, e, f.

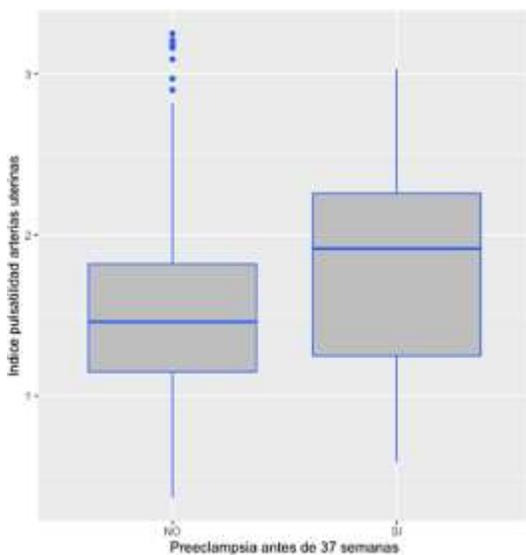


Figura 7a. Box plot Índice pulsatilidad arterias uterinas

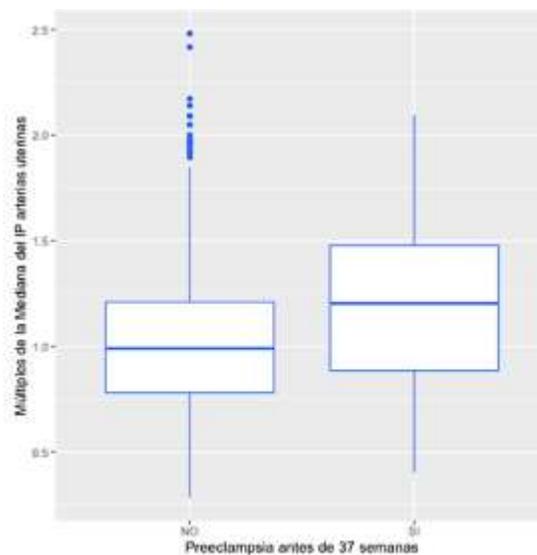


Figura 7b. Box plot Múltiplos de la Mediana índice pulsatilidad arterias uterinas

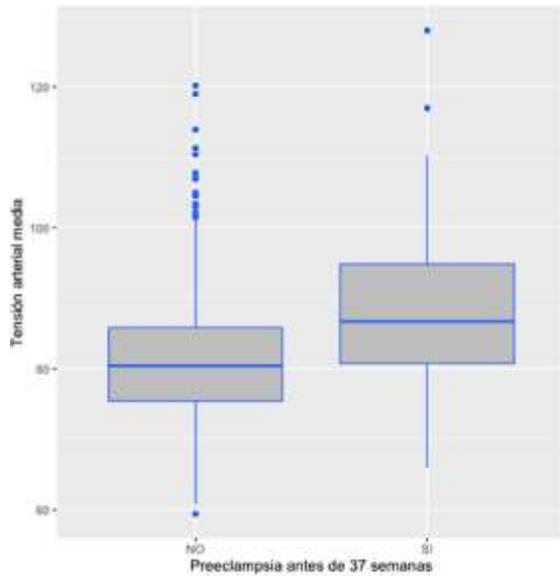


Figura 7c. Box plot Tensión arterial media

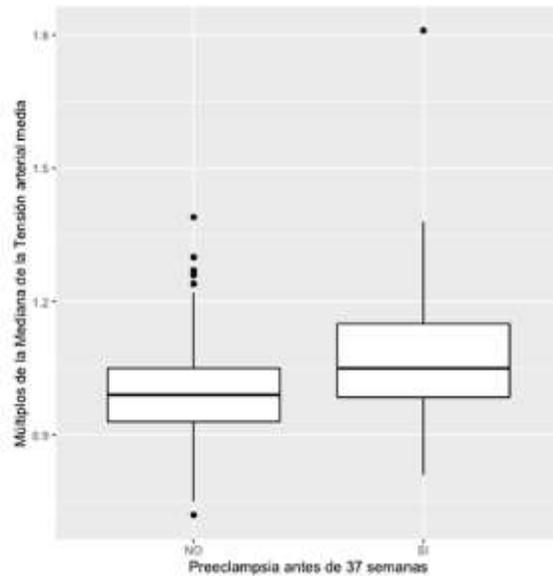


Figura 7d. Box plot Múltiplos de la Mediana Tensión arterial media

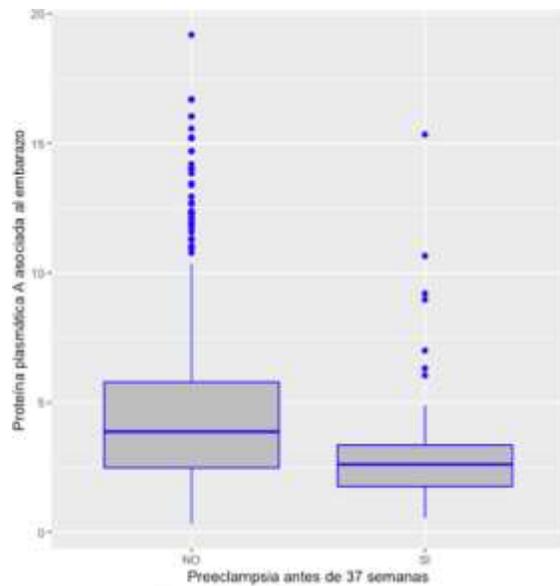


Figura 7e. Box PAPP-A

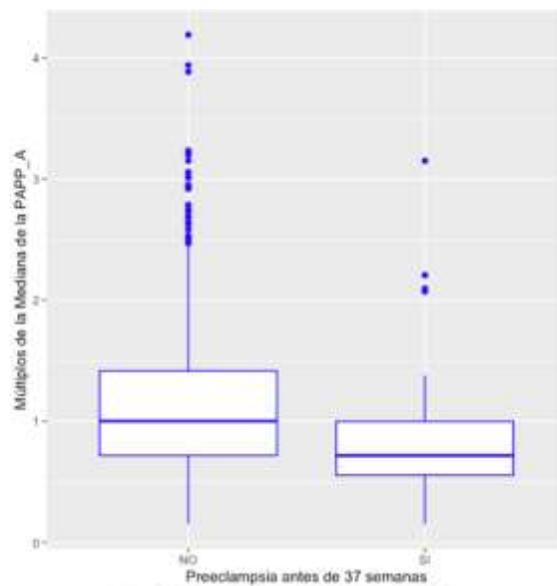


Figura 7f. Box plot Múltiplos de la Mediana PAPP-A

Figura 8 Boxplots de variables continuas

17.3 Evaluación de la precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje de preeclampsia

Utilizando el modelo de predicción de la fundación de Medicina Fetal (36) basado en factores maternos: Peso, talla, raza, tabaquismo, antecedente familiar de preeclampsia, método de concepción, antecedente de hipertensión crónica, Diabetes, lupus eritematoso sistémico, síndrome anti fosfolípido y paridad y combinación de biomarcadores: Tensión arterial media, índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas y medición de Proteína Plasmática A Asociada al embarazo, de las 796 pacientes que se incluyeron para el análisis final se observó:

La prueba de tamizaje identificó como de alto riesgo con punto de corte ($>1/100$), para presentar preeclampsia a 142 pacientes (17.8%), antes de la semana 37 (tabla 3).

	Preeclampsia si	Preeclampsia no	Total
Prueba con riesgo alto para desarrollar preeclampsia ($>1/100$)	43	99	142
Prueba con riesgo bajo para desarrollar preeclampsia ($<1/100$)	23	631	654
Total	66	730	796

Tabla 3 Valores observados vs predichos

A continuación, se muestran los valores de desempeño diagnóstico del modelo de la FMF en población mexicana. Destaca una sensibilidad de 65% que es similar a la reportada previamente por O' Gorman y estudios previos del grupo de la FMF, se incluye un estudio realizado en población mexicana (tabla 4).

	Modelo en población mexicana n = 796	Modelo de O' Gorman n= 8775	Modelo en población mexicana sin marcadores séricos n= 522
Precisión	84%	nd	nd
Sensibilidad	65%	69%	56%
Especificidad	86%	nd	93%
Valor Predictivo Positivo	30%	nd	5%
Valor Predictivo Negativo	96%	nd	99%
Prevalencia	8.2%	2.7%	5.9%

Tabla 4 Valores de desempeño diagnóstico de la prueba en población mexicana para preeclampsia antes semana 37. nd=no disponible.

17.4 Desarrollo de un modelo de predicción de riesgo para preeclampsia.

Se desarrolló un modelo de predicción utilizando la base de datos en la que se incluyeron 697 observaciones con 16 variables explicativas; es necesario comentar que el cálculo de tamaño muestral para cumplir con el objetivo del proyecto se hizo con base en una diferencia de proporciones; se realizó el ejercicio estadístico conociendo que la muestra en nuestro estudio era inferior a la requerida para desarrollar el modelo; aquí se muestran los resultados:

El modelo saturado incluyó 16 variables para calcular la probabilidad de presentación de preeclampsia antes de las 37 semanas, en el modelo se consideran los valores de dispersión de múltiplos de la mediana (MoM) para: índice pulsatilidad de las arterias uterinas, tensión arterial media y proteína plasmática asociada al embarazo, ya que se observó un mejor comportamiento en el desarrollo del modelo al comprarse con los valores crudos.

a) En el modelo inicial se incluyeron entonces:

$PE37n \sim Age + EG_LCC + TRA + Weight + Height + Smoke + DM + HTA + SxA + PEprev + Pehyst + Ethnicity + PAR + IPMoM + TAMMoM + PAPP_AMoM.$

El modelo inicial cumple con el criterio $VIF < 5$ para todos los términos dentro del modelo, se evalúan relaciones curvilineales, en donde edad y PAPP-A MoM podrían ajustarse a una relación cuadrática.

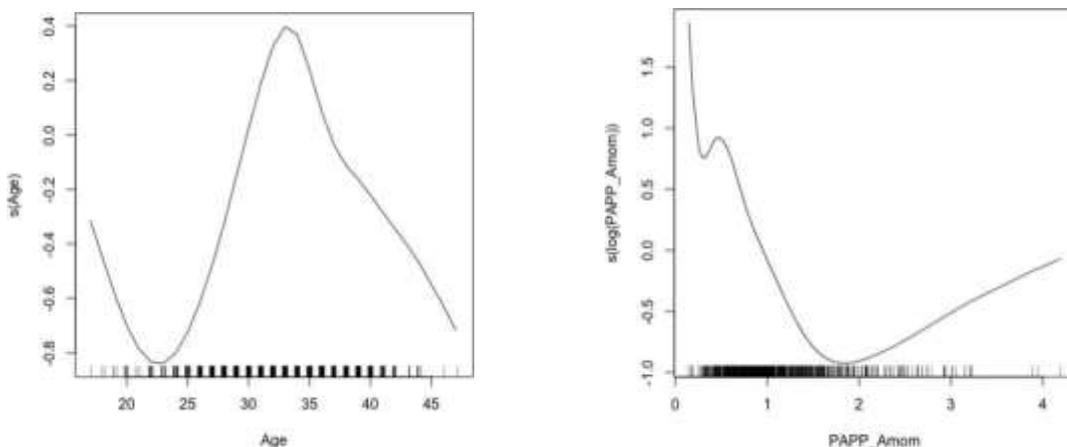


Figura 9 Relación cuadrática de Edad y PAPP_A MoM

En la simplificación del modelo resultan con significancia estadística las variables: TRA, PAR, IP MoM, TAM MoM, PAPP_A MoM; dentro del modelo se mantienen además las variables Age, DM, HTA, PE prev a pesar de que no son significativas estadísticamente, juegan un papel importante en la posibilidad de presentación de

preeclampsia, por lo cual se decide mantener dichas variables, resultando en el modelo final:

PE37n ~ Age + TRA + DM + HTA + PEprev + PAR + IPMoM + TAM MoM + PAPP_AMoM

El modelo final incluye 9 variables con los mismos grados de libertad, utilizando la función de enlace logit, considerando la proporción de preeclampsia observada que fue del 8.4% (59 casos de 697 pacientes), el cálculo muestral estimado considerando de 10-20 repeticiones por cada grado de libertad, dividido entre la proporción menor resulta en 1063 pacientes, un número más cercano a la n utilizada para este estudio.

El modelo final fue significativo comparado contra un modelo nulo (solo el intercepto) con $\chi^2 = 82.97$, con 9 grados de libertad y $p < 0.001$. Con un valor de pseudoR2 de 0.21, calculada con Hosmer y Lemeshow, Cox y Snell y Nagelkerke, con un valor de pseudoR2 validada mediante Harrell utilizando bootstrap de 0.19 con Somer- D=0.59, con un Área bajo la curva (AUC) de 0.8443 (Calculada a partir de Split- sample method).

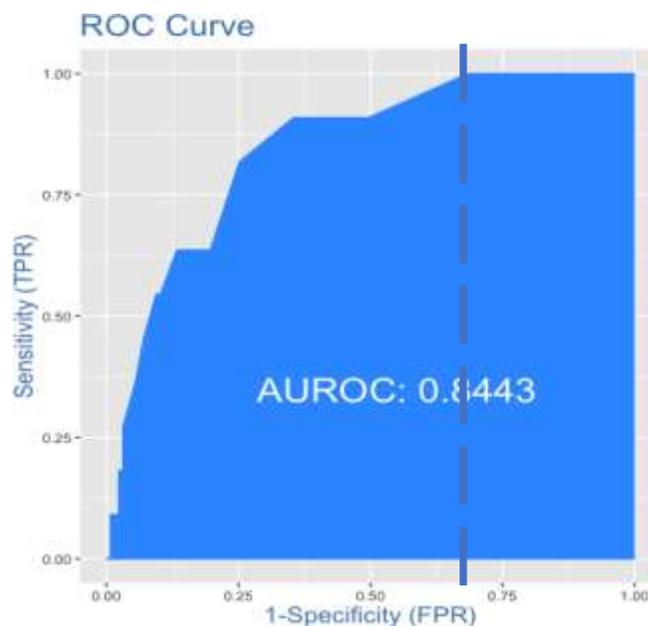


Figura 10 Curva ROC modelo simplificado

b) Validación interna del modelo

El proceso de validación interna se realizó mediante la técnica Split-sample dividiendo la base de datos 80% y 20% para la base de entrenamiento y de prueba respectivamente.

Considerando un punto de corte de probabilidad de presentar preeclampsia antes de las 37 semanas de 0.5, el error de clasificación fue de 0.087, con un valor sensibilidad de 0.90 y especificidad de 0.98 con un AUC de 0.53. Realizando 5 iteraciones aleatorias el valor promedio calculado de error de clasificación fue de 0.077, sensibilidad de 0.29, especificidad de 0.99 y de AUC de 0.54.

Considerando el punto de corte reportado para ser usado en este modelo 1/100, es decir, considerando una probabilidad >0.01 para presentar preeclampsia, el valor de error de clasificación fue de 0.072, con una sensibilidad de 0.27 y una especificidad de 0.98 con un AUC de 0.62. Realizando 5 iteraciones aleatorias el valor promedio calculado de error de clasificación fue de 0.768, de sensibilidad fue 0.98, de especificidad fue 0.15 y de AUC fue de 0.154.

Se utilizó también un punto de corte de 1/16 (probabilidad de 0.0625) en el cual se observó un error de clasificación de 0.38, con una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.59, con una AUC de 0.54. Realizando 5 iteraciones aleatorias el valor promedio calculado de error de clasificación fue de 0.29, de sensibilidad fue 0.79, de especificidad fue 0.68 y de AUC fue de 0.616.

Luego de varias pruebas se determinó un punto de corte con un mejor desempeño en este modelo se evaluó un punto de corte de 1/10 (probabilidad de 0.1), este punto de corte mostró un error de clasificación de 0.24 con una sensibilidad de 0.72 y una especificidad de 0.75, con una AUC de 0.65. Realizando 5 iteraciones aleatorias el valor promedio calculado de error de clasificación fue de 0.203, de sensibilidad fue 0.55, de especificidad fue 0.81 y de AUC fue de 0.62.

c) Validación externa del Modelo simplificado

Para la validación externa se reclutaron 99 pacientes adicionales, en esta base de datos se observaron 7 casos de preeclampsia. Se utilizó el modelo final previamente descrito con una n de 697 pacientes para calcular la probabilidad de preeclampsia en estas 99 pacientes; se utilizaron los puntos de corte previamente descritos. El modelo incluyó las siguientes variables:

PE37n ~ Age + TRA + DM + HTA + PEprev + PAR + IPMoM + TAMMoM + PAPP_AMoM

Para el modelo final aplicado a esta muestra de 99 pacientes el AUC del modelo es de 0.8758

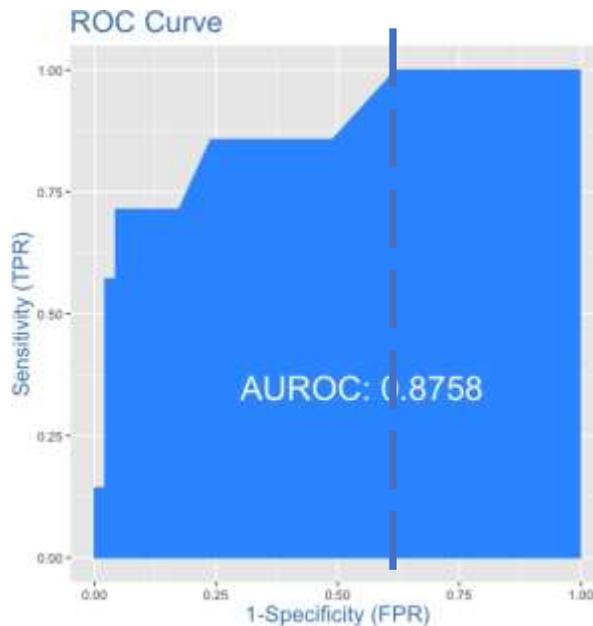


Figura 11 Curva ROC validación externa modelo simplificado

A continuación, se presentan la tabla comparativa de puntos de corte, sensibilidad, especificidad y AUC del modelo simplificado, destacando que el mejor punto de corte encontrado es de 1 en 10.

Punto de corte	Error de clasificación	Sensibilidad	Especificidad	AUC
0.5	0.06	0.14	1	0.57
1/10	0.23	0.85	0.76	0.70
1/16	0.44	0.87	0.53	0.49
1/100	0.81	1	0.11	0.11

Tabla 6. Comparativo de puntos de corte para el modelo simplificado.

d) Validación externa del modelo completo

Para la validación externa del modelo completo se reclutaron 99 pacientes adicionales, se utilizó el modelo saturado para calcular la probabilidad de preeclampsia en las 99 pacientes con los puntos de corte previamente descritos. Para el modelo final considerando la predicción de los 99 pacientes, el AUC es de 0.8804.

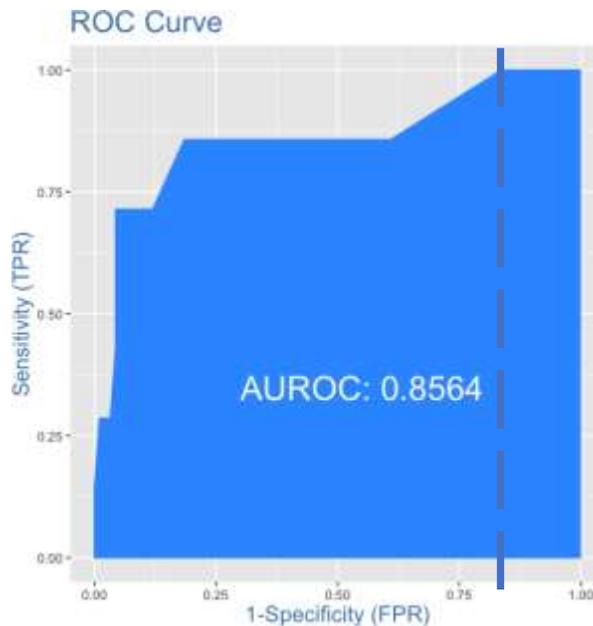


Figura 12 Curva ROC validación externa modelo saturado

Para el punto de corte de 0.5, el error de clasificación fue de 0.06, con una sensibilidad de 0.14 y especificidad de 1 con una AUC de 0.57.

Para el punto de corte de 1/16, el error de clasificación fue de 0.33, con una sensibilidad de 0.85 y especificidad de 0.65 con una AUC de 0.60.

Para el punto de corte de 1/100, el error de clasificación fue de 0.81, con una sensibilidad de 1 y especificidad de 0.11 con una AUC de 0.11.

Para el punto de corte de 1/10, el error de clasificación fue de 0.21, con una sensibilidad de 0.85 y especificidad de 0.76 con una AUC de 0.70.

17.5 Análisis exploratorio: Redes Neuronales aplicadas al diagnóstico de preeclampsia.

Finalmente se diseñó un modelo basado en redes neuronales para predicción de preeclampsia utilizando las variables del modelo de la Fundación de Medicina Fetal. Se utilizó la base de datos completa con las 697 observaciones, como capa de entrada se utilizaron las 9 variables explicativas del modelo simplificado, adicionalmente se utilizaron dos capas ocultas, ambas constituidas con 5 neuronas, con un algoritmo de aprendizaje "rprop (resilient backpropagation with backtracking)" con una función de activación logística establecida en un punto de corte de 0.1, con una capa de salida no lineal.

El modelo completo requirió un total de 701764 pasos para cubrir el modelo, con un error de 12.356 unidades mediante un cálculo de error de clasificación.

Para este modelo con un punto de corte de 1/10 (prob=0.1), el error de clasificación con la validación externa fue de **0.5556** con una sensibilidad de **0.86** y una especificidad de **0.86**, con un AUC de 0.38.

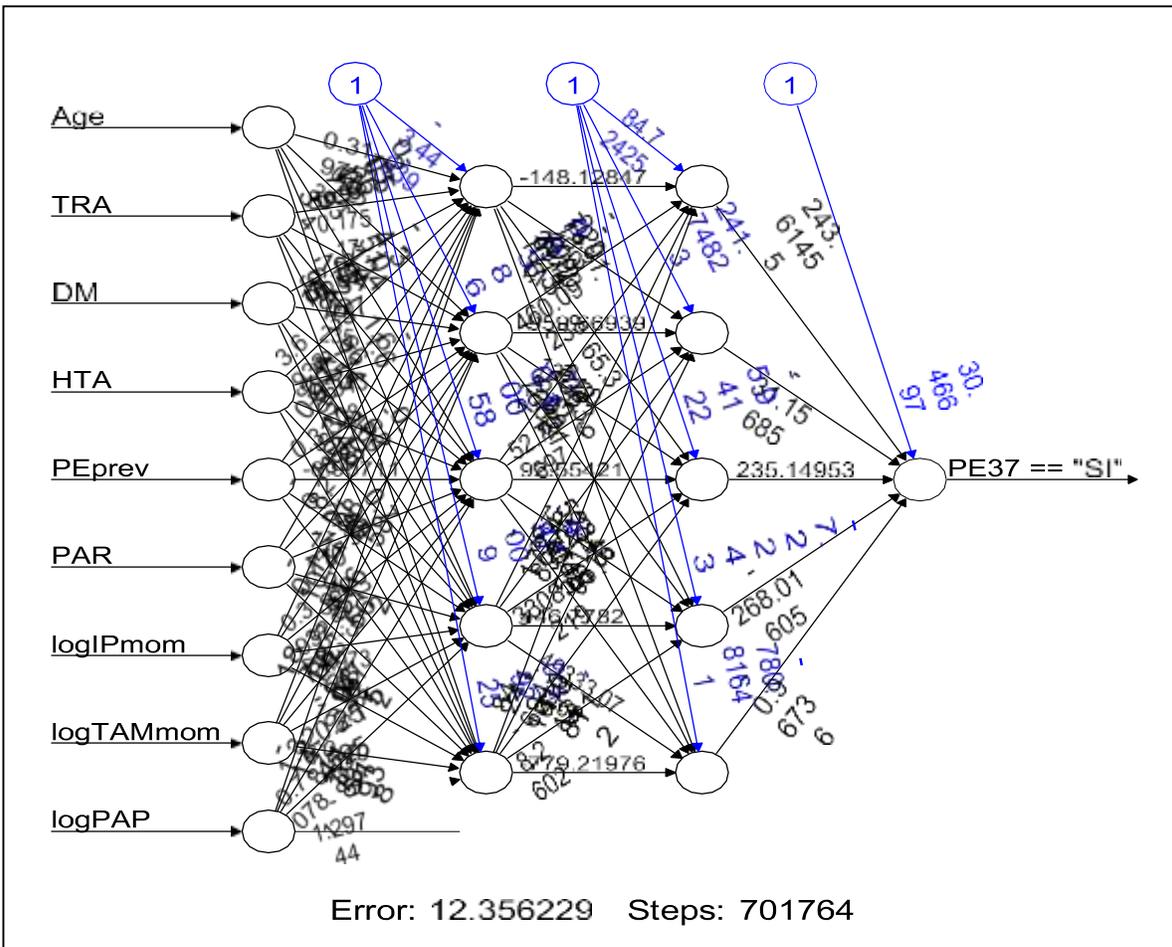


Figura 13 Descripción gráfica de la red neuronal con el modelo final

18. Discusión

La preeclampsia en la actualidad es la tercera causa de muerte materna en México. En nuestro estudio la proporción de preeclampsia observada que fue del 8.2% (66 casos de 796 pacientes; lo anterior coincide con lo reportado en la literatura, en donde la prevalencia de preeclampsia en países en desarrollo varía de 1.8% a 16.7% (2). Esto además coincide con los datos mostrados de la OMS, en donde se menciona que la preeclampsia es una enfermedad de mayor prevalencia en países en desarrollo como lo es México (2).

Debido a lo anterior por la mayor prevalencia en países en desarrollo y carga de enfermedad, la FIGO estableció recomendaciones para la realización de pruebas de tamizaje de preeclampsia. Además, señaló que esto debe ser adecuado a la disponibilidad de las pruebas en cada sitio del mundo (8), esta adecuación se ha realizado en nuestra investigación.

Dentro de las variables utilizadas en el modelo de predicción, se incluyen los factores de riesgo materno, lo mismo que historia de diabetes mellitus y el antecedente de haber sido sometidas a técnicas de reproducción asistida; lo cual coincide con lo reportado por Poon y colaboradores (37), obteniendo estas variables resultados estadísticamente significativos entre pacientes que desarrollaron preeclampsia y aquellas que no lo hicieron.

La PAPP-A ha sido utilizada de forma aislada en la predicción de preeclampsia; en el estudio de Vandenberghe (38) no se encontró diferencia entre las concentraciones de PAPP-A entre pacientes que desarrollaron y no preeclampsia, estos resultados no concuerdan encontrados por otros autores quienes si encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de PAPP-A disminuídas en pacientes que desarrollaron RCIU y preeclampsia de inicio temprano (Spencer et al., 2005; Cowans et al., 2007; Pilalis et al., 2007; Goetzinger et al., 2009). Lo anterior coincide con los resultados de nuestro estudio en donde si se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La PAPP-A es una glucoproteína que es predominantemente producida por la placenta, se ha sugerido que juega un rol importante en la implantación y de forma interesante sus niveles se encuentran elevados después del inicio de preeclampsia, sin embargo, sus concentraciones séricas en el embarazo temprano, están reducidas en aquellas mujeres que desarrollarán preeclampsia; lo cual está descrito en nuestro estudio.

En el estudio del grupo de la Fundación de Medicina Fetal publicado por Poon y colaboradores (35) en el que se incluyeron 8366 pacientes, se encontró que la TAM fue mayor en pacientes con preeclampsia temprana, preeclampsia tardía y en pacientes con hipertensión gestacional, comparados con el grupo de pacientes no afectadas con un valor de $p < 0.0001$; así mismo reportaron que el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas fue significativamente mayor en pacientes con preeclampsia temprana y preeclampsia tardía comparado con el grupo no afectado $p < 0.0001$. Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio, en

donde tanto el valor de la TAM como el índice de pulsatilidad de arterias uterinas fue mayor en el grupo de pacientes que desarrollaron preeclampsia.

En lo que respecta a la tasa de detección, es importante comentar que se ha intentado predecir preeclampsia utilizando estas variables (factores de riesgo materno), encontrando tasas de detección de 33%(22); una de las conclusiones en el uso de este método de tamizaje es que para que sea significativo debe usarse en el contexto del uso de algoritmos derivados de análisis de regresión logística. (37).

La evaluación de los resultados en nuestro estudio en población mexicana, resulta no ser inferior a lo reportado en la literatura; en el artículo de revisión publicado en 2014 por Poon y Nicolaidis reportan tasa de detección del 61% y 75% con tasa de falsos positivos del 5 y 10% respectivamente (22); en nuestro estudio la sensibilidad de la prueba fue del 65% con una especificidad del 86%. En el estudio publicado por O' Gorman en 2017 la tasa de detección utilizando un modelo combinado con las mismas variables que en nuestro modelo es del 69% para la presentación de preeclampsia antes de la semana 37(18).

En nuestro estudio se evaluó la precisión diagnóstica del modelo y se analizaron diferentes puntos de corte para mejorar el desempeño de la prueba, nuestro modelo encontró una precisión diagnóstica del 84% con Sensibilidad del 65%, Especificidad del 86%, VPP 30% y VPN del 96%; en el estudio publicado por O' Gorman(18) se reporta una tasa de detección del 69%, se compararon los resultados con los obtenidos en nuestro estudio para saber si existía diferencia en las proporciones de detección de riesgo en la prueba aplicada a población mexicana, encontrando un valor de $P= 0.17$; con base a una prueba de proporciones, concluyendo que no es estadísticamente significativa esa diferencia y por lo tanto que la sensibilidad no es inferior la prueba aplicada en población mexicana comparada a lo descrito en la población original.

En medicina privada en la república mexicana el modelo de tamizaje más utilizado es el que incluye historia clínica materna, toma de tensión arterial materna, evaluación del índice de pulsatilidad promedio de las arterias uterinas. Nuestro estudio es relevante porque se apega a lo sugerido por FIGO y demuestra que mejora la tasa de detección comparado con solo usar HC, TA e IP de arterias uterinas, por lo cual sería justificada su aplicación y estudio con un tamaño de muestra mayor en medicina institucional.

En 2018 Fernández utilizando uno de los métodos de tamizaje propuestos por la FMF en el que se incluía historia clínica, peso y talla materna, tensión arterial media materna y el índice de pulsatilidad medio de arterias uterinas, encontró tasa de detección del 56% que resultó ser menor a lo reportado por el grupo de la FMF; en nuestro estudio realizado en población similar, la tasa de detección fue mejor (65%) y coincidente con lo reportado por el grupo de la FMF (69%), esto resulta interesante dado que existe justificación para buscar su implementación universal incluyendo la inclusión de la PAPP-A y de esta forma buscar profilaxis y una vigilancia clínica

estrecha en este grupo de pacientes y por lo tanto reducir la carga de enfermedad de preeclampsia.

Por lo tanto ha sido útil para corroborar lo publicado por FIGO (8) y FMF en relación que la tasa de detección de riesgo para preeclampsia mejora al utilizar un modelo combinado (65%) comparado con utilizar solamente la historia clínica como modelo de tamizaje con tasas de detección inferiores al 40%, FIGO en 2019 publica que en países de bajos y medianos recursos como México se pueden usar las variaciones del modelo combinado, y por lo tanto es área de oportunidad los resultados de nuestro estudio como propuesta de inclusión de este modelo en medicina institucional.

Un punto novedoso en nuestro estudio es la propuesta de creación de redes neuronales para la predicción de riesgo de preeclampsia, las redes neuronales artificiales están teniendo un gran desarrollo e impacto en diversas áreas del conocimiento incluida la medicina (39) Una de las más utilizadas es la red basada en varias capas de neuronas de tipo perceptrón entrenadas mediante la técnica de retropropagación (backpropagation); utilizando las mismas variables que en el modelo original, al generar el modelo en nuestro estudio, demostró ser superior al tener una sensibilidad y especificidad del 86%. Lo anterior es relevante ya que es un modelo de predicción que amerita ser estudiado en un grupo mayor de pacientes y comparado con el modelo de la fundación de medicina fetal para un futuro uso en la práctica clínica.

Limitaciones

Dentro de las limitantes de nuestro estudio está el carácter ambispectivo, aunque las políticas de medición de variables fueron controladas por procesos de certificación y auditoria durante el tiempo que el estudio estuvo en curso.

Otra de las limitantes de nuestro estudio fue el número de pacientes tamizadas en el tiempo en curso de la investigación, esto fue influido por la pandemia por coronavirus con inicio en México en febrero del 2020, esto influyó a no concluir con algunos de los objetivos secundarios del estudio, y que muchos de los centros con intención a participar declinaran su deseo por este motivo.

Perspectivas a futuro

El realizar este estudio incluyendo variables bioquímicas y biofísicas además de la historia clínica materna, nos permitió conocer el desempeño de la prueba en población mexicana, con los resultados obtenidos poder justificar su uso en medicina institucional y continuar la investigación con tamaños de muestra mayores. Es necesario seguir en la búsqueda de la mejora de un modelo de tamizaje aplicable a toda la población mexicana, dado la prevalencia y carga de enfermedad de la preeclampsia; este estudio forma parte de una línea de investigación para preeclampsia en población mexicana.

Las redes neuronales se consideran un método alternativo en la predicción de riesgo para la presentación de preeclampsia y son motivo de investigación en este campo.

19. Conclusión

La proporción de pacientes que desarrollaron preeclampsia se encuentra dentro de lo esperado a nivel mundial para países en vías de desarrollo.

El modelo de tamizaje de riesgo de O' Gorman para preeclampsia, utilizando un punto de corte de 1 en 100 es aplicable a la población mexicana, dado que el desempeño de la prueba no es inferior a lo publicado en la población en la que se describió originalmente; es necesario considerar su propuesta en la medicina institucional dada la importancia que tiene la preeclampsia en el sistema de salud en México.

Las redes neuronales podrían representar una alternativa en la búsqueda de innovación en el tamizaje de riesgo con pruebas de mejor desempeño como alternativa a los modelos de tamizaje actuales, y son necesarios estudios de investigación con tamaños de muestra adecuados para su posible introducción en la aplicación clínica.

20. Anexos

Anexo 1

Risk assessment

Risk for preeclampsia

Risks can be derived from maternal history and any combinations of biomarkers. Useful markers at 11-14 weeks are mean arterial pressure (MAP), uterine artery PI (UTPI) and serum PLGF (or PAPP-A when PLGF is not available).

The values for PLGF and PAPP-A depend on maternal characteristics and reagents used for analysis and they therefore need to be converted into MoMs. In the application below you can either use the MoM values reported by the laboratory or provide the raw data and the MoM values will be calculated.

Please record the following information and then press Calculate.

Pregnancy type Singleton or twins <input type="text"/>	
Pregnancy dating Fetal crown-rump length <input type="text"/> mm (45-84 mm) Examination date <input type="text"/> dd-mm-yyyy	
Maternal characteristics Date of birth <input type="text"/> dd-mm-yyyy Height <input type="text"/> cm <input type="text"/> ft <input type="text"/> in Weight <input type="text"/> kg <input type="text"/> lbs Racial origin <input type="text"/> Smoking during pregnancy <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Mother of the patient had PE <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Conception method <input type="text"/>	Medical history Chronic hypertension <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Diabetes type I <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Diabetes type II <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Systemic lupus erythematosus <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Anti-phospholipid syndrome <input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No Obstetric history <input type="radio"/> Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks) <input type="radio"/> Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks)
Biophysical measurements Mean arterial pressure [‡] <input type="text"/> mmHg <input type="text"/> Mean uterine artery PI [‡] <input type="text"/> Date of measurement <input type="text"/> dd-mm-yyyy	Biochemical measurements Includes serum PLGF <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input type="radio"/> Raw data Includes serum PAPP-A <input checked="" type="radio"/> No <input type="radio"/> MoM <input type="radio"/> Raw data

Anexo 2

Estrategia de búsqueda

Protocolo de investigación: Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100

- Básica: Preeclampsia screening
 - 10700 resultados
 - Términos Mesh “Pre-eclampsia” AND “Mass screening”
 - 183 resultados
 - (((((Preeclampsia [MeSH Terms] Pre-eclampsia [Title/Abstract]) OR Pregnancy Toxemias [Title/Abstract]) OR Pregnancy toxemia [Title/Abstract]) OR Toxemia Pregnancy [Title/Abstract]) OR Edema-Proteinuria-Hypertension Gestosis [Title/Abstract]) AND Mass Screening [MeSH Terms] Mass Screening [Title/Abstract]) OR Mass screenings [Title/Abstract]) OR screenings [Title/Abstract])))))).
 - Términos DeCs ”Preeclampsia AND “Tamizaje masivo”
 - BVS 24 resultados
 - BIG 73 resultados
 - Science Direct 506 resultados
-
- Pub Med 30 artículos
 - BVS 10 artículos
 - Academic Search 10 artículos
 - Science direct 10 artículos
 - BIG 5 artículos

Anexo 3



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100

A través del presente documento le estamos invitando a participar en nuestro proyecto de investigación titulado: **“Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100”**

A realizarse en diferentes centros de diagnóstico prenatal en la República Mexicana: Aguascalientes, Celaya, Chihuahua, Ciudad de México, Ciudad Juárez, Guadalajara, Mérida, Monterrey, Culiacán, Salamanca, León, Colima, Pachuca, Querétaro y Tuxtla Gutiérrez; en San Luis Potosí se llevará cabo en el Centro especializado en Diagnóstico Materno Fetal: Salud Prenatal. Este proyecto de investigación se desarrollará durante los meses de septiembre 2019 a junio del 2021.

Información para el paciente

Una de las complicaciones que se pueden presentar durante el embarazo y que es importante porque es la segunda causa de muerte materna es la preeclampsia. Ésta se define como la elevación de la presión arterial por arriba de 140/90 después de las 20 semanas de gestación. La detección oportuna de las pacientes en riesgo permitiría identificar a aquellas con riesgo mayor para desarrollarla, y que podrían necesitar medidas de prevención y un control prenatal especial para evitar complicaciones relacionadas con la misma.

En el mundo se han buscado diferentes formas de saber quién realmente tiene un riesgo mayor para desarrollar la enfermedad, así, el objetivo de este proyecto es estudiar si es posible identificar con certeza si una paciente tiene o no más riesgo de desarrollar preeclampsia al llevar a cabo y combinar pruebas por historia clínica, ultrasonido, presión arterial media y una prueba sanguínea, que además sea posible utilizar en todas las pacientes embarazadas en México.

¿Por qué he sido elegida?

Usted ha sido elegida debido a que se encuentra entre las 11 y las 14 semanas de gestación y cumple con los siguientes criterios:

1. Embarazo con edad gestacional corroborada por ultrasonido de 11-14 semanas de gestación mediante medición fetal de la longitud cráneo-rabadilla.
2. Embarazo único con feto vivo.

Voluntariedad

Se le cuestionará si desea aceptar estas evaluaciones, si podemos almacenar sus datos, si podemos darle seguimiento al resultado de su embarazo, incluso si eventualmente decidiera no participar en el estudio. En ningún caso se harán pruebas de carácter experimental y la decisión de participar en el estudio es voluntaria y es necesario que conozca que si decide no participar en el mismo el seguimiento y vigilancia de su embarazo no se verá modificada.

De acuerdo con las normas bioéticas y de legislación vigente es necesaria su autorización para utilizar la información clínica, las mediciones fetales realizadas por ultrasonido así como las imágenes obtenidas del mismo y la muestra sanguínea que se va a obtener.

¿En qué consiste mi participación en el estudio?

Los pasos a seguir para su participación en este estudio serán:

- Llenará una breve encuesta- historia clínica en relación a los datos importantes que servirán para calcular el riesgo para preeclampsia.
- Se tomarán su peso y talla.
- Se realizará toma de su tensión arterial en ambos brazos, dos tomas en cada brazo.
- Se tomará una muestra de sangre 3 ml (equivale a una cucharadita cafetera), de alguno de sus brazos para medir Proteína Plasmática Asociada al Embarazo (PAPP-A) y Factor 15 de diferenciación de crecimiento, una proteína que se encuentra exclusivamente en la sangre de las mujeres embarazadas.
- Se realizará un estudio de ultrasonido fetal bajo estrictas normas de seguridad para su bebé como se hace de manera habitual.
- Se incluirá la estimación de la edad gestacional midiendo la distancia que existe del cráneo a la rabadilla de su bebé. El estudio se completa en aproximadamente 20-30 minutos y puede variar un poco dependiendo si su medición se dificulta tanto por los movimientos fetales o por la posición que tenga durante el estudio.
- Se entregará un informe con los resultados del estudio a usted y a su médico tratante.

¿Cuáles son los beneficios o riesgos de participar en este proyecto?

Beneficios

- Una vez realizado lo anterior de acuerdo a los resultados obtenidos, y tiene riesgo mayor de desarrollar preeclampsia, se seguirá el protocolo sugerido por FIGO y la Fundación de Medicina Fetal, se elaborará un informe que se enviará a su médico tratante y a usted en un plazo no mayor a 12 días a partir de la realización del estudio. Su bebé y usted recibirán un seguimiento más estrecho, evaluando la evolución y el desarrollo de su embarazo. Posteriormente para conocer cómo se resuelve su embarazo, revisaremos su historia clínica y/o nos pondremos en contacto con usted telefónicamente para conocer los resultados.

Riesgos

- El riesgo potencial al que usted se someterá es mayor al mínimo, dado que el proyecto incluye una toma de muestra sanguínea.
- No existen desventajas ni riesgos añadidos para su bebé al participar en este estudio. El ultrasonido es una técnica inofensiva que no implica ningún riesgo para la salud del bebé el cual se realiza de forma habitual en todos los embarazos.
- Con la toma de la muestra sanguínea, se pueden presentar una baja probabilidad de:
 - Dolor en el brazo al momento de la aplicación del torniquete (de material plástico) para obtener la muestra.
 - Dolor al momento de la punción de la vena de su brazo para la obtención de sangre. En caso necesario se podrá comunicar con su médico tratante o con nosotros a los teléfonos que se le proporcionan en este mismo documento para tratar dicho padecimiento.
 - Aumento de volumen en el sitio de punción, que se resuelve con presión o analgésico que podrá ser recomendado por su médico tratante o por los encargados del proyecto de investigación comunicándose a los teléfonos que se le proporcionan en este mismo documento.
 - Hematoma (moretón) en el sitio de punción que se puede resolver con el paso de los días sin necesidad de alguna otra medida o si así lo decide puede aplicar hielo en el sitio.
- En cualquier momento puede usted cambiar de opinión y decidir abandonar el estudio.

¿Mi participación en el estudio confidencial?

Toda su información obtenida durante el estudio será estrictamente confidencial y cualquier información que se publique no tendrá su nombre ni dirección, los datos obtenidos serán codificados y se asignará un número de folio, así que no podrá ser reconocida. Las muestras sanguíneas serán desechadas bajo estrictas normas de seguridad por el laboratorio responsable del procesamiento de las muestras.

¿Qué pasará con los resultados del estudio?

Siguiendo el análisis de información, tendremos conclusiones para publicar los resultados en revistas médicas científicas. Su nombre y datos personales no serán nunca identificados en estas publicaciones. Será un placer para nosotros proporcionarle una copia de cualquier documento publicado si usted así lo solicita.

¿Quién organiza el estudio?

Este es un estudio organizado por la maestría en ciencias en investigación clínica de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y por el centro especializado en diagnóstico materno y fetal “Salud Prenatal” como responsable y los centros especializados en diagnóstico materno fetal en el país descritos previamente en el protocolo, el nombre del investigador principal es el Maestro en ciencias Francisco Javier Valadez Castillo, y el Dr Pedro Mario Grimaldo Valenzuela y su teléfono de contacto para cualquier duda es 4441230404, 4441230405, 4442049729. Este estudio no está sustentado por alguna compañía médica o fundación.

El protocolo fue evaluado y autorizado por el comité estatal de ética en investigación. Para cualquier duda podrá comunicarse a los teléfonos 8341100 ext.21211.

He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre los posibles beneficios e inconvenientes de participar en el estudio, y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Acepto que mis datos sean tomados de la Historia clínica: Si____ NO____

Fecha: _____ / _____ / _____

Firma: _____ Paciente

Firma: _____ Médico

Firma: _____ Testigo

Firma: _____ Testigo de investigador.

Aviso de privacidad

Con fundamento en la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares Capítulo II de los Principios de Protección de Datos Personales artículo 15 y 16 ley publicada en el diario oficial de la federación el 5 de julio de 2010.

Por favor lea cuidadosamente y de forma responsable, la protección de sus datos personales

Para efecto de oír y recibir todo tipo de notificaciones con respecto a los derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición o revocación contenidos VII, VIII y IX del presente aviso de privacidad, se le proporciona los siguientes datos de contacto:

Título del estudio: Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100

Investigadores responsables: Dr. Francisco Javier Valadez Castillo. Dr. Pedro Mario Grimaldo Valenzuela.

Institución: Salud Prenatal Centro Especializado en diagnóstico materno fetal
Contacto: Dr. Pedro Mario Grimaldo Valenzuela Teléfono 4441230404, 4441230405 y 4442049729.

Información que se le solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de: Evaluar la precisión diagnóstica de una prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana, para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: nombre, correo electrónico y número de teléfono, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin.

Además del investigador principal, le aclaramos que la información de sus datos personales puede ser compartida y manejada por personas distintas a esta institución, solamente con fines del proyecto de investigación, de ser necesario puede llegar a ser compartida con los Investigadores de este equipo de estudio con la finalidad de difundir algunos de los datos recabados durante la investigación en medios de divulgación científica nacionales o extranjeros, manteniendo siempre anónimos sus datos personales.

Declaración de conformidad:

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

Anexo 4 Formato laboratorio

Laboratorio **CEMAFE** S.A. de C.V.
 Bioquímica Prenatal

Título: **CUESTIONARIO PARA DÚO-TEST (β-hCG-libre /PAPP-A) 8⁺⁺ - 14⁺⁺**
 Código: **CEMAFE-LAB-FOR-7**
 Edición: **0**
 Entra en vigor: **04 OCT 2018**
 Página: **1 de 2**

Nombre del Laboratorio/Clinica/Hospital donde se toma la muestra: _____
 Médico tratante: Dr (a) _____ Fecha de llenado: ____/____/____
 (día / mes / año)

Nombre de la embarazada: _____
 Nombre (s) / Apellidos

Fecha de nacimiento de la embarazada: ____/____/____ Edad: ____ años
 (día / mes / año)

Contacto: Teléfono: (_____) e-mail: _____ @ _____

¿De qué origen étnico se considera la embarazada?
 Caucásico (Europeo, Hispánico, Oriente Medio, Africa del Norte)
 Negro (Africano, Caribeño, Afro-americano)
 Asiática (Indio, Pakistání, Bangladeshi)
 Este Asiático-Oriental (Chino, Coreano, Japonés)
 Otra: _____

Fecha de última menstruación (FUM) ____/____/____ O bien: Desconocida.

¿Cómo considera su ciclo menstrual?
 Regular, FUM segura Menos de 3 ciclos desde el último embarazo
 Regular, FUM incierta Menos de 3 ciclos desde suspensión de anticonceptivos
 Irregular

¿Toma medicamentos? Sí No

Aspirina protect o junior (80-160 mg diarios), dosis: ____ desde: ____ hasta: ____
 Heparina (estándar o de bajo peso), dosis: ____ desde: ____ hasta: ____
 Progesterona (oral, vaginal o inyectada), dosis: ____ desde: ____ hasta: ____
 Prednisona (p. ej. meticortén), dosis: ____ desde: ____ hasta: ____
 Otro(s): _____

¿Hay/hubo algún hijo o feto previo con alteración cromosómica?
 Trisomía 21 Trisomía 18 Trisomía 13 Otro: _____ No

¿Cuántos embarazos previos cuenta Usted? ____ de los cuales: Ectópicos [____]

Abortos espontáneos / Muerte in útero en las primeras 15 semanas [____].

Mortinatos [____], de los cuales antes de las 37 semanas [____] o con 37 semanas o más [____], por favor indique de ellos:
 Nacidos vivos [____], de los cuales antes de las 37 semanas [____] o con 37 semanas o más [____], por favor indique de ellos:

- ¿cuántas semanas? [____]...¿peso? [____ g]... Espontáneo Inducido/Programado ... ¿vivo? Sí No
- ¿cuántas semanas? [____]...¿peso? [____ g]... Espontáneo Inducido/Programado ... ¿vivo? Sí No
- ¿cuántas semanas? [____]...¿peso? [____ g]... Espontáneo Inducido/Programado ... ¿vivo? Sí No
- ¿cuántas semanas? [____]...¿peso? [____ g]... Espontáneo Inducido/Programado ... ¿vivo? Sí No

Fecha de último parto: _____

Tabaquismo:
 Fumadora
 No fuma

Paró antes del embarazo ¿Fecha? ____/____/____ ¿Diarios? ____
 Paró durante el embarazo ¿Fecha? ____/____/____ ¿Diarios? ____

¿Padece la embarazada diabetes dependiente de insulina? Sí No
 ¿Padece la embarazada hipertensión crónica? Sí No

Av. Ejército Nacional 617 6º piso, despacho 603, Col. Granada, Del. Miguel Hidalgo,
 Ciudad de México, Teléfono: 5331-6661.

- ¿Padece la embarazada lupus eritematoso sistémico? Sí No
- ¿Padece la embarazada síndrome antifosfolípidos? Sí No
- ¿Padeció la embarazada pre-eclampsia en algún embarazo anterior? Sí No No aplica
- ¿Padeció la madre de la embarazada pre-eclampsia? Sí No
- ¿Es portadora la embarazada de algún defecto del tubo neural? Sí No
- ¿Tiene algún otro antecedente personal o familiar que considere relevante? Por favor indique cuál(es): _____

- ¿Se logró el embarazo con algún tratamiento de Reproducción Asistida?.....¿Inductores de ovulación? Sí No
- No (embarazo espontáneo) Donante semen
- FIV (fertilización in-vitro) Donante ovocitos
- ICSI Otra (GIFT, ZIFT, etc.): _____
- Clomifeno

(*) En caso de Reproducción Asistida, indique lo siguiente:

Fecha de extracción de ovocitos: ____/____/____ F. congelación: ____/____/____ Edad materna: ____ años

Fecha de implantación: ____/____/____ Si aplica, fecha de nacimiento de la donante ____/____/____ o su edad aprox.: ____ años

◆ Para ser llenado por personal del Laboratorio/Clinica/Hospital:

Fecha de muestra: ____/____/____

Estatura: ____/____/____ cm. Peso: ____/____/____ kg Edad de la gestación al momento de la muestra: ____ s ____ d.

Presión arterial (mmHg): Monitor Baumanómetro

Brazo izquierdo		Brazo derecho	
Sístole	Diástole	Sístole	Diástole

Nota: Sólo se transcriben las medidas y los marcadores que estén indicados explícitamente en cada informe impreso; si lo desea, puede enviar las respectivas copias para que el personal del laboratorio de referencia se encargue de ello. Se prefiere certificado FMF.

Ecografía 11-13 semanas: Realizada Programada: Fecha: ____/____/____

Ecografista: _____, FMFID: _____, o bien No tiene certificado FMF

¿Cuántos fetos son?

- Embarazo de un solo feto. Monocorial biamniótico.
- Bicorial-biamniótica. Monocorial monoamniótico.

Feto 1 ó único:

Longitud corona-cauda (LCC): ____/____/____ mm.

Frecuencia cardíaca fetal (FCF): ____/____/____ lpm.

Translucencia de la nuca (TN): ____/____/____ mm.

IP Ducto venoso (DV): ____/____/____

Hueso nasal: Presente Ausente/hipoplásico

Flujo tricúspide: Normal Reverso

Defectos mayores: holoprosencefalia onfalocele

hernia diafragmática defecto septal AV

megavejiga: ____/____/____ mm.

Feto 2 (si aplica):

Longitud corona-cauda (LCC): ____/____/____ mm.

Frecuencia cardíaca fetal (FCF): ____/____/____ lpm.

Translucencia de la nuca (TN): ____/____/____

____/____ mm. IP Ducto venoso

(DV): ____/____/____

Hueso nasal: Presente Ausente/hipoplásico

Flujo tricúspide: Normal Reverso

Defectos mayores: holoprosencefalia onfalocele

hernia diafragmática defecto septal AV

megavejiga: ____/____/____ mm.

Uterinas 11-13: IP izquierdo: ____/____/____ , IP derecho: ____/____/____ Longitud endocervical: ____/____/____ mm.

Anexo 5

Procedimiento para la toma de tensión arterial (19) (33) (34)

1. La paciente debe estar sentada de manera confortable con la espalda y brazos apoyados de modo que la mitad del brazalete en la parte superior esté al nivel de la aurícula derecha (punto medio del esternón) y rodear al menos el 80% de la circunferencia del brazo. No debe cruzar las piernas.
2. Se le pide a la paciente que se relaje tanto como sea posible durante el procedimiento de medición, idealmente deben transcurrir 5 minutos antes de la primera lectura.
3. Ni la paciente ni el observador deben hablar durante la medición.
4. La tensión arterial se tomará con dispositivos automatizados 3 BTO- A2 Microlife que se calibrarán antes y a intervalos regulares durante el estudio. Se utilizará un brazalete de adulto pequeño (<22 cm), normal (22-32 cm) o grande (33-42 cm) dependiendo de la circunferencia media del brazo.
5. Se mide la tensión arterial en ambos brazos en dos ocasiones, se registra las cuatro mediciones, se calcula la tensión arterial media con la fórmula $2 \text{ TAD} + 1 \text{ TAS}/3$ y se registra de forma automática en la base de datos.

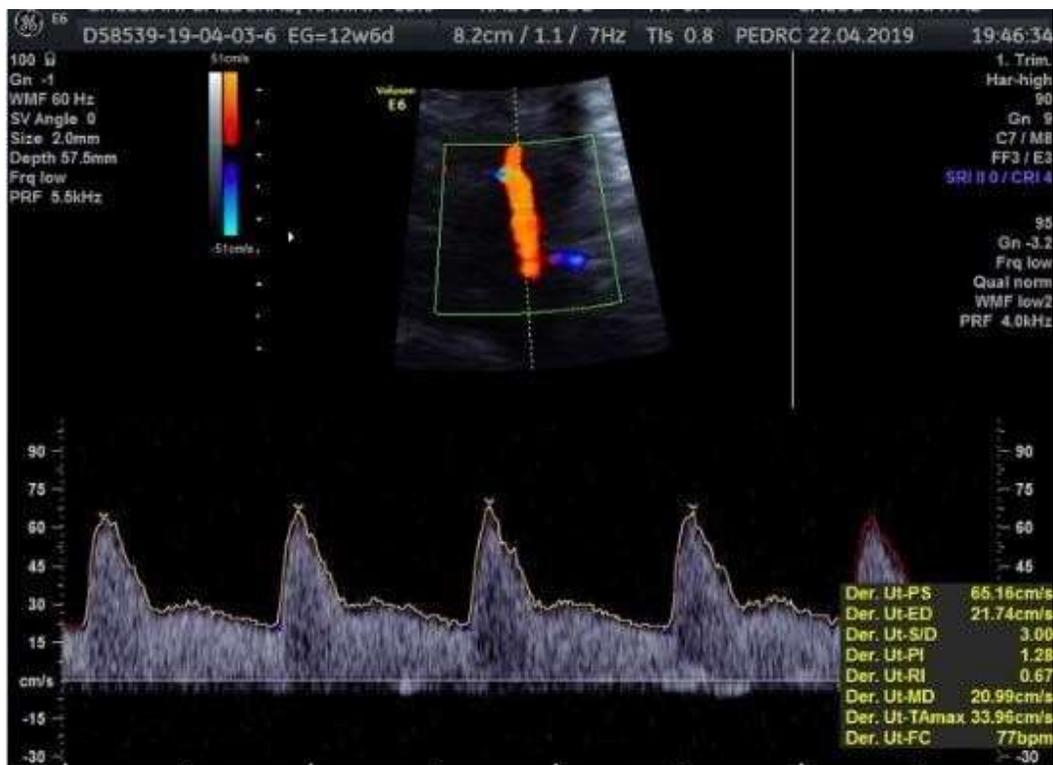


Posición correcta para la toma de tensión arterial. Adaptado de The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019;145(S1):1–33.

Anexo 6

Técnica de medición de las arterias uterinas (35)

1. Edad gestacional entre 11-14 semanas
2. Se obtiene por ultrasonido un corte sagital del útero y se identifica el canal cervical y el orificio cervical interno, posteriormente el transductor se debe inclinar suavemente de lado a lado, aplicar modo Doppler color para identificar cada arteria uterina a lo largo del cérvix y el útero al nivel de orificio cervical interno.
3. En el modo Doppler pulsado se ajusta el volumen muestra en 2 mm para cubrir todo el vaso y se debe asegurar que el ángulo de insonación se inferior a 30 grados.
4. Se deben obtener en el espectro del vaso al menos tres formas de onda consecutivas similares, se mide el índice de pulsatilidad que es obtenido automáticamente por el equipo, se calcula el índice de pulsatilidad medio de las arterias uterinas izquierda y derecha.



Anexo 7

Proceso de certificación para la correcta medición de las arterias uterinas

1. Realizar un curso teórico en línea disponible en la página www.fetalmedicinefoundation.com
2. Una vez realizado el curso teórico, el programa solicita el envío de tres imágenes para ser evaluadas por personal de la Fundación de Medicina Fetal, posteriormente se envía un archivo con los criterios de medición para conocer si de acuerdo al programa, el evaluador cumplió los requisitos para una adecuada medición. (IMAGEN)
3. Si el evaluador comprueba que las mediciones cumplen dichos requisitos se envía un número de certificación para poder usar el programa para cálculo de riesgo de preeclampsia.

FMF Audit details

Pedro Mario Grimaldo Valenzuela

Preeclampsia screening , May 07, 2019, UT22019.jpg



- Sagittal section ✓
- Insonation angle < 30° ✓
- Velocity > 60 cm/s ✓
- Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Ewelina Litwińska

Preeclampsia screening , May 07, 2019, UT12019.jpg



- Sagittal section ✓
- Insonation angle < 30° ✓
- Velocity > 60 cm/s ✓
- Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Ewelina Litwińska

Preeclampsia screening , May 07, 2019, UT32019.jpg



- Sagittal section ✓
- Insonation angle < 30° ✓
- Velocity > 60 cm/s ✓
- Sample Volume 2.0 mm ✓

Examiner: Ewelina Litwińska



137 Harley Street, London W1G 6BG
Tel: +44 20 7034 3070 Fax: +44 20 7034 3071
Email: certification@fetalmedicine.org

Pedro Mario Grimaldo Valenzuela

San Luis Potosi
78250
Mexico

May 06, 2020

FMF ID: 68459

Preeclampsia screening - Measurement of uterine artery PI

Dear Pedro Mario Grimaldo Valenzuela,

Thank you for submitting your logbook of 3 images. I examined each image for the following criteria: sagittal section, angle of insonation angle less than 30 degrees, velocity more than 60 cm/s, and sample volume 2.0 mm (see table below)

Criteria	Image number		
	1	2	3
Sagittal section	✓	✓	✓
Insonation angle < 30°	✓	✓	✓
Velocity > 60 cm/s	✓	✓	✓
Sample Volume 2.0 mm	✓	✓	✓

Legend: ✓ = pass ✗ = fail -- = not possible to assess

Your images are satisfactory. Your software license will include the assessment of **uterine artery flow** in the risk calculation for preeclampsia and your name will appear on the list of sonographers certified for assessment of uterine artery flow.

Best wishes,

Ewelina Litwińska-Korcz

Certificate of Competence

MD Pedro Mario Grimaldo Valenzuela

FMF ID: 60459

has attended the theoretical course and has submitted satisfactory images for

Preeclampsia screening



Kypros Nicolaides
Apr 28, 2018

Anexo 8

Proceso para evaluación de PAPP-A

Para la obtención de la muestra sanguínea:

1. Se toma la muestra por el médico materno fetal adscrito a cada centro o la enfermera asistente previo proceso de asepsia y antisepsia de la región (miembro superior derecho o izquierdo). Se obtiene muestra sanguínea de 5 ml de sangre venosa, que se recolecta en un tubo BD Vacutainer® para análisis de suero.
2. El tubo con la muestra se coloca en posición vertical en una gradilla por espacio de 30 minutos y posteriormente se centrifugó por un periodo de 10-15 minutos a una velocidad de 1300-1800 xg.
3. Una vez obtenido el suero se almacena y deposita en un recipiente transportador con burbuja aislante marca ULINE® (proporcionado por cada centro de diagnóstico). En caso de no haber sido enviada en ese momento, se almacena en frío a una temperatura de 5 grados centígrados para su envío al día siguiente. Esta se etiqueta y se envía con los datos proporcionados por la paciente con la información obtenida en el documento que está referida en el anexo 4.
4. El envío se hace a través de mensajería DHL® directo al laboratorio CEMAFE dirigida por el QFB. Marco Antonio Cortés Martínez responsable del laboratorio CEMAFE en donde se procesa la muestra de acuerdo al protocolo establecido
5. Una vez en el laboratorio se realiza la determinación de PAPP-A, bajo los siguientes estándares de calidad:

Analizador: BRAHMS Kryptor compact PLUS

Muestra: suero o plasma EDTA.

Ensayo: Inmunofluorescencia, principio de sandwich y por tecnología TRACE TM (Time-Resolved Amplified Cryptate Emission).

Analito: PAPP-A en IU/L.

Rango directo de medición: 0.004 a 90 IU/L

Calibrador: 1 punto. Calibración: con cada nuevo kit de reactivos.

Controles: 3 niveles; alto, medio y bajo para cada analito. Se controla antes de cada corrida.

Metodología aprobada por la FMF (Londres).

Acreditación ISO-15189 por EMA (Entidad Mexicana de Acreditación, A.C.).

Acreditación con reconocimiento internacional ILAC "Cooperación Internacional de Acreditación de Laboratorios.

Acreditado RIQAS.

Laboratorio CEMAFE S.A de C.V. está acreditado por la ema (entidad mexicana de acreditación a.c.) de acuerdo a los requisitos establecidos en la norma NMX-EC-15189-INMC-2015 / ISO 15189:2012; esto significa que cumple competentemente con los requisitos éticos, técnicos y de gestión. Las medianas de cada marcador angiogénico y de su cociente se mantienen ajustadas a la población; el algoritmo de riesgo está probado para embarazo de feto único y feto doble.

Se registra el resultado y se hace la interpretación de acuerdo al protocolo de la Fundación de Medicina Fetal.

Anexo 9

Carta aceptación comité estatal de ética en investigación en salud

Anexo 10

**CARTA INTENCIÓN DE PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**

**Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje
para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población
mexicana utilizando punto de corte 1 en 100**

Los abajo firmantes declaramos nuestro interés de participar en la realización del protocolo de investigación titulado: “Precisión diagnóstica de un modelo combinado como prueba de tamizaje para preeclampsia entre las 11 y 14 semanas de gestación en población mexicana utilizando punto de corte 1 en 100”, mismo que será realizado por Pedro Mario Grimaldo Valenzuela como parte de su formación en la Maestría en ciencias en investigación clínica.

Nos comprometemos a apoyar a Pedro Mario Grimaldo Valenzuela en el desarrollo del protocolo de investigación con el envío de los datos necesarios para hacer el análisis de la información, en la cual no participaremos, así como tampoco lo haremos en la preparación del manuscrito final.

Sin más por el momento quedamos de ustedes agradeciendo la atención brindada a esta misiva.

José Alfredo Fernández Lara

Eduardo Cisneros Bedoy

José Jorge Dueñas Riaño

Edgar Flores Molina

Luz Engracia Cervantes Parra

José Antonio Ramírez Calvo

Héctor Oviedo Cruz

Leticia Lara Ávila

Mizrain Leví Carrasco Márquez

Alfonso Sánchez Valdés

Verónica Aideé Hernández Muñoz

Ernesto Barrios Prieto

José Juan Barrientos Romero

Valeria Marysol Barrón de La Cruz

Miguel Hernández de La Garza

Hugo Francisco Pineda Alemán

Estela Milo Suárez

Daniel Saldívar Rodríguez

Alberto Vázquez Salazar

José Rogelio Cruz Martínez

Oscar Pérez Garcilita

21. Bibliografía

1. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of Screening Tests for Preeclampsia: Obstetrics & Gynecology. 2004;104(6):1367–91.
2. Osungbade KO, Ige OK. Public Health Perspectives of Preeclampsia in Developing Countries: Implication for Health System Strengthening. J Pregnancy. 2011. Article ID 481095.1-6.
3. Firoz T, Sanghvi H, Merialdi M, von Dadelszen P. Pre-eclampsia in low- and middle-income countries. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011;25(4):537–48.
4. Secretaria de Salud Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica de Muertes Maternas 2021 [Internet]. gob.mx. [citado el 23 agosto 2021]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-semanales-para-la-vigilancia-epidemiologica-de-muertes-maternas-2021>
5. Von Dadelszen P, Magee LA. Strategies to reduce the global burden of direct maternal deaths. Obstet Med. 2017;10(1):5–9.
6. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension Preeclampsia. Circulation Research 2019; 124:1094-1112.
7. Secretaría de Salud. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la Preeclampsia en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2017. 91 p.
8. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2019;145(S1):1–33.
9. Pijnenborg R, Vercruyssen L, Hanssens M. The Uterine Spiral Arteries In Human Pregnancy: Facts and Controversies. Placenta. 2006;27(9–10):939–58.
10. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nat Rev Nephrol. 2014;10(8):466–80.
11. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2011;25(3):287–99.
12. Redman CWG, Sargent IL. Placental Stress and Pre-eclampsia: A Revised View. Placenta. 2009; 30:38–42.

13. Roberts JM, Hubel CA. The Two Stage Model of Preeclampsia: Variations on the Theme. *Placenta*. 2009; 30:32–7.
14. Morley LC, Simpson NA. The principles of screening tests as applied to obstetrics and gynaecology. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2018;28(11–12):347–52.
15. Wertaschnigg D, Reddy M, Mol BWJ, Rolnik DL, Silva Costa F. Prenatal screening for pre-eclampsia: Frequently asked questions. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2019; 59(4) 477-483.
16. Committee on Obstetric Practice. First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2015;126:e25–7.
17. Overview | Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance | NICE [Internet]. [citado el 29 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
18. O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, Alvarado M de, 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 in Obstetrics & Gynecology*. 2017;49(6):756–60.
19. Poon LCY, Kametas NA, Valencia C, Chelemen T, Nicolaides KH. Hypertensive Disorders in Pregnancy: Screening by Systolic Diastolic and Mean Arterial Pressure at 11–13 Weeks. *Hypertension in Pregnancy*. 2011;30(1):93–107.
20. Cnossen JS, Vollebregt KC, Vrieze N de, Riet G ter, Mol BWJ, Franx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7653):1117–20.
21. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers. *Fetal Diagnosis Therapy*. 2013;33(1):8–15.
22. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology International*. 2014; 2014:1-11.
23. 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: First trimester combined screening for early and late preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2015;35(2):183–91.
24. Fernández Lara JA. Efectividad del Modelo de Predicción de Preeclampsia de la Fetal Medicine Foundation aplicado en primer trimestre de la gestación en

población mexicana [Maestría]. [San Luis Potosí]: Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2018.

25. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 24 de junio de 2014 [citado el 4 de junio de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001059.pub4>
26. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. el 18 de abril de 2007 [citado el 4 de junio de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004659.pub2>
27. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet*. 2007;369(9575):1791–8.
28. co743.pdf [Internet]. [citado el 28 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co743.pdf?dmc=1&ts=20190528T2129210482>
29. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O’Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017;377(7):613–22.
30. Roberge S, Bujold E, Nicolaidis KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2018;218(3):287-293.e1.
31. Poon LC, McIntyre HD, Hyett JA, da Fonseca EB, Hod M. The first-trimester of pregnancy – A window of opportunity for prediction and prevention of pregnancy complications and future life. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 ;145:20–30.
32. Chavarría-Bolaños, Rodríguez-Wong, Noguera-González, Esparza-Villalpando, Montero-Aguilar, Pozos-Guillén. Sensitivity, Specificity, Predictive Values, and Accuracy of Three Diagnostic Tests to Predict Inferior Alveolar Nerve Blockade Failure in Symptomatic Irreversible Pulpitis. *Pain Research and Management*. 2017;1-8.

33. Reinders A, Cuckson AC, Lee JTM, Shennan AH. An accurate automated blood pressure device for use in pregnancy and pre-eclampsia: the Microlife 3BTO-A. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(7):915–20.
34. Pickering Thomas G., Hall John E., Appel Lawrence J., Falkner Bonita E., Graves John, Hill Martha N., et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation*. 2005;111(5):697–716.
35. Poon LCY, Karagiannis G, Leal A, Romero XC, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by uterine artery Doppler imaging and blood pressure at 11–13 weeks. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2009;34(5):497–502.
36. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2016; **214**: 103.e1 – e12.
37. L. C. Poon, N. A. Kametas, T. Chelemen, A. Leal, and K. H. Nicolaides, “Maternal risk factors for hypertensive disorders in pregnancy: a multivariate approach,” *Journal of Human Hypertension*, vol. 24, pp. 104–110, 2010.
38. Vandenberghe et al. First trimester screening for intrauterine growth restriction and early-onset pre-eclampsia *Prenat diagn* 2011; 31:955-961.
39. Sharpe PK, Caleb P. Artificial neural net- works within medical decision support systems. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 219:3-11.