
Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Valor del screening de preeclampsia del Hospital Universitario de Basurto

Autora:

Sara Taborcia Martinez de Luco

Director:

Fernando Maria Mozo de Rosales Fano

© 2020, Sara Taborcia Martinez de Luco

RESUMEN

Objetivo: Analizar la efectividad del *screening* de preeclampsia (PE) del Hospital Universitario de Basurto (HUB).

Introducción: La preeclampsia está presente en el 2-5% de los embarazos y constituye la mayor causa de morbilidad y mortalidad materna y fetal.

Métodos: La muestra se compuso de 472 gestantes. Se incluyeron datos de la historia clínica materna, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas, cumplimiento del protocolo de prevención y desarrollo de preeclampsia y/o de sus complicaciones. Para realizar el análisis estadístico se empleó el programa SPSS.

Resultados: El 21% de las gestantes presentó riesgo de preeclampsia, destacando la nuliparidad, el IMC ≥ 30 y la edad materna ≥ 40 años como factores de riesgo más frecuentes. Se observó una inadecuada aplicación del protocolo de prevención en el 32,7% de las gestaciones, siendo la falta de realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas el motivo de incumplimiento más repetido (81,3%). Se registraron 10 casos de PE, con una tasa de incidencia del 2,11%. El 60% de las gestaciones que desarrollaron PE sufrieron complicaciones, constituyendo el CIR y el parto prematuro las dolencias más frecuentemente contempladas.

Conclusión: Los hallazgos de este trabajo sugieren la necesidad de realizar nuevos estudios en el ámbito de la predicción y de la prevención de la preeclampsia en el Hospital Universitario de Basurto.

Palabras clave: preeclampsia, screening, prevención, factores de riesgo maternos, índice de pulsatilidad.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Fisiopatología.....	1
1.2 Predicción de la preeclampsia.....	4
1.2.1 Características maternas e historia clínica.....	5
1.2.2 Medición de presión arterial media (PAM).....	7
1.2.3 Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt).....	8
1.2.4 Biomarcadores.....	8
1.2.5 Cribado combinado en el primer trimestre.....	9
1.3 Prevención de la preeclampsia.....	10
1.3.1 Seguridad de la aspirina a dosis bajas.....	12
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo principal.....	13
2.2 Objetivos secundarios.....	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
3.1 Estrategia de búsqueda de literatura.....	14
3.2 Tipo y diseño del estudio.....	14
3.3 Resumen de datos analizados.....	16
3.4 Análisis estadístico.....	17
3.5 Consideraciones éticas.....	18
4. RESULTADOS.....	19
4.1 Características basales de las participantes.....	19
4.1.1 Factores de riesgo de preeclampsia (FR).....	19
4.1.2 Edad.....	19
4.1.3 Índice de Masa Corporal (IMC).....	20
4.1.4 Tensión Arterial.....	22
4.1.5 Resumen de las características basales de las pacientes del estudio.....	24
4.2 Factores de riesgo de la preeclampsia.....	25
4.3 Protocolo de trastornos hipertensivos del embarazo del Hospital Universitario de Basurto (HUB).....	26
4.3.1 Administración de ácido acetilsalicílico (AAS).....	27

4.3.2	Eco-Doppler de las arterias uterinas.....	28
4.3.3	Cumplimiento del protocolo del HUB.....	30
4.4	Desarrollo de preeclampsia.....	31
4.5	Evolución de las gestaciones que desarrollan preeclampsia.....	33
5.	DISCUSIÓN.....	35
5.1	Factores de riesgo de preeclampsia.....	35
5.2	Protocolo de prevención de preeclampsia en el HUB.....	36
5.3	Desarrollo de preeclampsia.....	38
5.3.1	Desarrollo de complicaciones.....	39
5.4	Sugerencias.....	40
5.5	Declaración de intereses.....	40
6.	CONCLUSIONES.....	41
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	42
8.	ANEXO 1. Solicitud de Revisión de Historias Clínicas.....	46

1. INTRODUCCIÓN

La **preeclampsia (PE)** se define clásicamente como una hipertensión que aparece después de las 20 semanas de gestación y se acompaña de proteinuria (1).

Se cataloga como preeclampsia grave cualquier hipertensión que se acompañe de algún signo o síntoma de afectación multiorgánica. La proteinuria puede ser una manifestación tardía de la enfermedad y no estar presente en fases precoces. La severidad de la proteinuria no está correlacionada con la severidad de la preeclampsia, por lo que la proteinuria masiva (<5 gr) ha sido eliminada de los criterios de gravedad. Además, la proteinuria puede estar ausente hasta en el 10% de la preeclampsia y en el 20% de las eclampsias (1).

La PE aparece en un 2-5% de los embarazos y actualmente se le atribuyen más de 75.000 muertes maternas a nivel mundial cada año, siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad materno-fetal (2).

La PE se puede clasificar en **PE pretérmino**, cuando el parto se produce en <37 semanas de gestación y en **PE a término**, cuando el parto se produce en ≥37 semanas de gestación. Es la PE pretérmino la que se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad perinatal y a un elevado riesgo materno tanto a corto como a largo plazo (3, 4).

Por todo ello, en la actualidad, la identificación temprana de embarazos con alto riesgo de PE pretérmino y la toma de medidas necesarias para reducir la prevalencia de esta enfermedad se considera uno de los desafíos más importantes de la obstetricia moderna (3, 4).

1.1 FISIOPATOLOGÍA

La preeclampsia (PE) es una enfermedad multisistémica y multifactorial específica de la gestación cuyos mecanismos fisiopatológicos concretos siguen siendo desconocidos. Aunque todavía hay muchas preguntas sin respuesta, la fisiopatología de la PE probablemente incluya tanto factores maternos como factores feto-placentarios. En la actualidad, se consideran factores etiológicos fundamentales el

desarrollo deficiente del trofoblasto y la alteración de la remodelación de la arteria espiral materna; generando, finalmente, disfunción endotelial (5, 6).

Para entender los mecanismos que promueven el desarrollo de la PE, resulta primordial conocer cómo se establece y se mantiene una gestación no-patológica.

Un embarazo sano depende de la habilidad de adaptación del sistema cardiovascular materno a las crecientes necesidades del desarrollo de la unidad utero-placentar-fetal. Se produce una vasodilatación materna generalizada con el objetivo de aumentar el aporte sanguíneo en el útero durante la gestación, garantizando así la sangre y los nutrientes necesarios para el feto y para la placenta en crecimiento (7).

Durante el embarazo normal, las células de citotrofoblasto derivadas del feto migran a través del endometrio y del miometrio, siendo en este último donde invaden y reemplazan al músculo liso y a las células endoteliales de las arterias espirales uterinas. En este punto se produce el remodelamiento de estas arterias, pasando de ser vasos de alta resistencia y diámetro pequeño, a convertirse en vasos más grandes, de mayor capacidad y carentes de músculo; incrementando así el flujo sanguíneo a la placenta (7, 8).

Cuando estos procesos de vasodilatación y remodelación vascular no son suficientes, pueden surgir complicaciones durante el embarazo (9). De hecho, la teoría predominante detrás de la etiología de la PE es que los mecanismos que promueven la remodelación vascular utero-placentaria durante el embarazo están deteriorados y esto provoca que la placentación sea deficiente (10). El trofoblasto invade el 50-70% de las arterias espirales y no alcanza la porción miometrial, limitándose a la parte decidual de los vasos. Las arterias espirales se dilatan menos y el flujo sanguíneo a la placenta queda reducido, algo que puede provocar hipoperfusión placentaria relativa / hipoxia / isquemia (10, 11).

La perfusión deficiente de la placenta causa estrés oxidativo que desencadena la liberación de múltiples factores derivados del trofoblasto a la circulación materna. Los factores derivados de la placenta como respuesta al estrés incluyen la proteína antiangiogénica sFLT1, que aumenta en la PE, mientras que la concentración circulante del factor del crecimiento placentario (PLGF) disminuye. Este

desequilibrio angiogénico deriva en un aumento de la inflamación vascular materna y una disfunción endotelial generalizada, responsable de muchos de los cambios observados en la PE (11). Aunque la remodelación anormal de la arteria espiral es ampliamente considerada como una función crítica, los mecanismos celulares y moleculares subyacentes permanecen oscuros (9).

Así como la PE-pretérmino se caracteriza por una placentación deficiente, en la PE a término la placentación generalmente es normal. En mujeres con trastornos como la hipertensión arterial crónica, ya hay una disfunción endotelial incluso antes del embarazo. En estos casos, la PE se puede desarrollar en ausencia o con un menor grado de placentación deficiente; la disfunción endotelial preexistente se exagera debido a la sobrecarga fisiológica de la gestación, puesto que el embarazo normal conlleva cierto grado de respuesta inflamatoria sistémica (11).

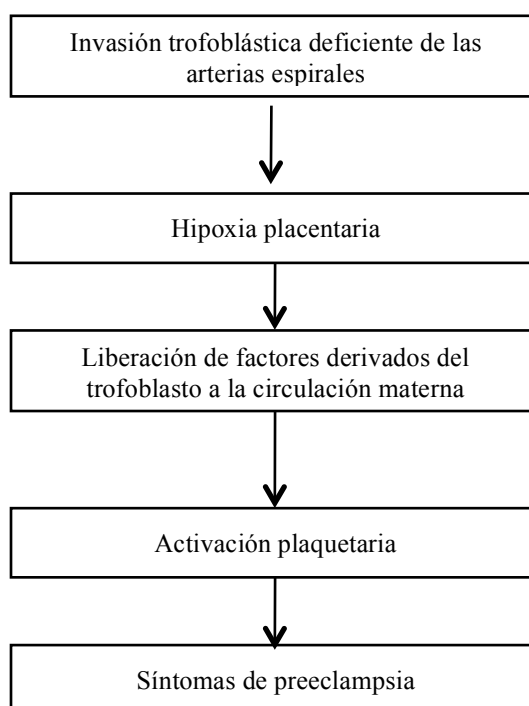


Figura 1. Patogénesis de la preeclampsia. Fuente: Fetal Medicine Foundation [sede Web]. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2020 [acceso 7 de enero 2020]. Preeclampsia screening. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/preeclampsia-screening>

1.2 PREDICCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

En la última década, se ha realizado una extensa investigación en la búsqueda de una herramienta de detección efectiva y eficiente que permita identificar correctamente a las mujeres con alto riesgo de desarrollar preeclampsia (PE) con los objetivos de reducir la prevalencia de la enfermedad a través de la intervención farmacológica en el grupo de alto riesgo y minimizar los eventos perinatales adversos para aquellos que experimentan preeclampsia mediante la determinación del momento y lugar apropiados para el parto.

El enfoque tradicional para la detección de PE es identificar los factores de riesgo de las características demográficas maternas y los antecedentes médicos (factores maternos), pero dicho enfoque puede identificar sólo el 35% de todas las PEs y aproximadamente el 40% de la PE pretérmino, con tasas de falsos positivos del 10% (4, 12).

El cribado recomendado en la actualidad permite la estimación de los riesgos de preeclampsia específicos de cada paciente mediante el empleo del teorema de Bayes para combinar el riesgo a priori de las características maternas y el historial médico (factores maternos) con los resultados de diversas combinaciones de mediciones biofísicas y bioquímicas que se realizan en diferentes momentos durante el embarazo (3, 4, 10-14). Un estudio que incluyó aproximadamente a 60.000 mujeres con embarazos únicos demostró que dicha detección detectó el 75% de casos de preeclampsia prematura y el 47% de casos de preeclampsia a término, con una tasa positiva de detección de 10% (3, 4, 11, 15).

Este método asume que si el embarazo continuara indefinidamente, todas las mujeres desarrollarían PE, y si lo hacen antes o no depende de la competición entre el desencadenamiento del parto antes o después del desarrollo de PE (11).

El efecto de las variables derivadas de las características maternas, historia clínica y biomarcadores es modificar la media de distribución de la edad gestacional en el momento del parto en embarazos complicados con PE, de forma que:

- En embarazos de bajo riesgo la edad gestacional se desplaza a la derecha, lo que implicaría en la mayoría de los embarazos que el parto se producirá antes del desarrollo de PE.
- En embarazos de alto riesgo, la distribución se desplaza a la izquierda, y cuanto menor sea la media de edad gestacional, mayor será el riesgo de PE (11).

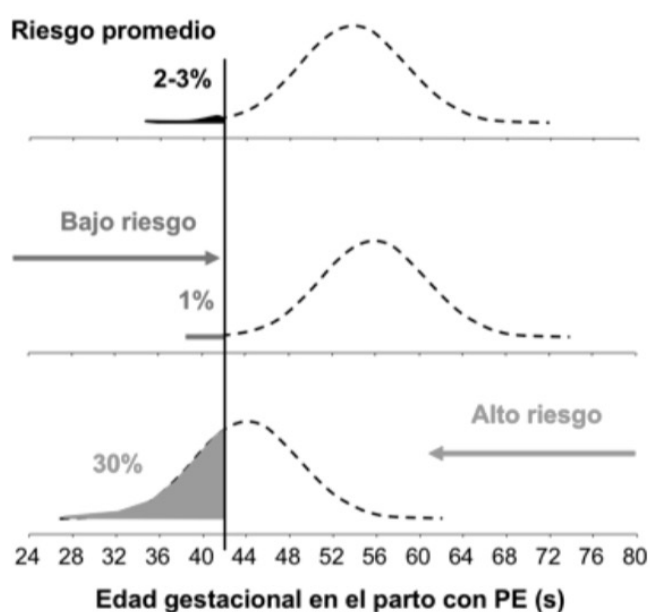


Figura 2: Representación gráfica de la media de distribución de la edad gestacional en el parto con PE según la clasificación del riesgo de PE del embarazo. Fuente: Fetal Medicine Foundation [sede Web]. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2020 [acceso 7 de enero 2020]. Preeclampsia screening. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/preeclampsia-screening>

1.2.1 Características maternas e historia clínica

Múltiples factores maternos, que incluyen PE previa, síndrome antifosfolípido, antecedentes familiares de PE, enfermedad renal crónica, diabetes insulínica, embarazos múltiples, hipertensión preexistente y nuliparidad son factores de riesgo bien documentados para la PE (10).

Diferentes subconjuntos de factores son mejores para predecir la PE pretérmino (historia previa de PE, etnia negra, hipertensión preexistente y uso previo de inductores de ovulación) que la PE a término (antecedentes maternos o familiares de EP, etnia negra, cuerpo índice de masa y edad materna), por la probable etiología diferente de ambos cuadros, tal y como se ha expuesto en el apartado de fisiopatología (10).

En el Hospital Universitario de Basurto (HUB), en febrero del año 2019 se actualizó la guía de práctica clínica de los trastornos hipertensivos del embarazo. En este documento se evalúan los factores de riesgo (FR) maternos para desarrollar PE y se clasifican en FR mayores, FR intermedios y FR menores. Se consideran mujeres de riesgo moderado-alto a aquellas gestantes que reúnan los siguientes factores de riesgo:

- **1 M** (1 mayor).
- **2 I** (2 intermedios).
- **1 I + 2m** (1 intermedio + 2 menores).
- **3 m** (3 menores).

Mayores **M**:

- Enfermedades Crónicas:
 - Hipertensión arterial crónica
 - Diabetes pregestacional Tipo I o II
 - Enfermedad Renal crónica
 - Enfermedades Autoinmunes (LES, S. Sjögren, ...)
- S. Antifosfolípido
- Preeclampsia previa

Intermedios **I**:

- Edad materna ≥ 40 años en el parto
- IMC ≥ 30 en la 1ª visita
- Nuliparidad

- Intervalo intergenésico ≥ 10 años
- Embarazo Gemelar
- Antecedentes de PE en familiares de 1º grado (madre, hermana)
- TRA con Ovodonación

Menores m:

- Edad materna ≥ 35 y <40 años en el parto
- Edad materna ≤ 18 años en el parto
- TA 1º trimestre ≥ 130 y/o ≥ 80
- Bajo peso materno al nacer (PEG/CIR) ≤ 2500 g.
- CIR/DPPNI previo
- Raza negra
- Proteinuria en el 1º trimestre
- Trombofilia (Factor V de Leiden)
- Menor exposición al semen paterno:
 - fertilización in vitro (ICSI)
 - donación de esperma (IAD)
 - cohabitación < 6 meses
 - hijo con otra pareja

Es de suma importancia la correcta identificación de las gestaciones de alto riesgo, ya que en la actualidad se dispone de un tratamiento profiláctico efectivo para la PE, basado en la administración de ácido acetilsalicílico a partir de la semana 12 de la gestación (3).

1.2.2 Medición de presión arterial media (PAM)

Pequeños cambios en la presión arterial son un marcador de riesgo de desarrollar PE. Las mujeres que posteriormente desarrollan PE tienen presión arterial sistólica y PAM más altas antes del inicio de la enfermedad clínica. La PAM se calcula dividiendo la suma de la presión arterial sistólica y el doble de la presión arterial diastólica por tres, por lo que es fácilmente medible (10).

1.2.3 Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt)

En los últimos 25 años, múltiples estudios han demostrado que el aumento de la impedancia del flujo sanguíneo en las arterias uterinas está asociado al desarrollo de la PE. El estado de una alta resistencia de la circulación uteroplacentaria se puede medir de forma no invasiva mediante ecografía Doppler de la arteria uterina (11, 16).

En el año 2001, Papageorghiou et al. (16), concluyeron que la ecografía Doppler en color de las arterias uterinas en las 23 semanas de gestación identifica a la mayoría de las mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia severa y/o restricción del crecimiento fetal. Afirmaron que la implementación de un programa de detección precoz que incluyese el estudio de las arterias uterinas en la atención prenatal de rutina, ayudaría a estratificar la intensidad de la vigilancia necesaria en las gestación con riesgo de desarrollar PE. Demostraron que las gestaciones que presentaban un índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt) promedio aumentado tenían una probabilidad seis veces superior de complicaciones, mientras que aquellas gestaciones con IpUt normal presentaban una reducción a la mitad de dicha probabilidad (16).

Por todo ello, el cribado Doppler de la arteria uterina es un programa de cribado útil para la predicción de la PE (3, 4, 6, 10-12, 17).

Además, en los embarazos que desarrollan PE, el IpUt aumenta y es mayor en las etapas tempranas del embarazo respecto a las tardías. Por lo tanto, el rendimiento del cribado es mejor para la PE pretérmino que a término (11).

1.2.4 Biomarcadores

1.2.4.1 Factor de crecimiento placentario (PLGF)

El PLGF es sintetizado por la placenta y tiene importantes funciones angiogénicas. En embarazos que desarrollan PE, la concentración de PLGF en suero es **menor** que en embarazos normales. Esta reducción podría deberse a la hipoxia placentaria (11).

1.2.4.2 Serum soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1)

El sFLT-1 es un factor antiangiogénico que parece tener un papel principal en la patogénesis de la PE. En embarazos que desarrollan PE, el nivel de sFLT-1 está **aumentado** y este incremento precede el desarrollo de la enfermedad en aproximadamente 5 semanas (11).

La medición de sFLT-1 en las semanas 11-13 no mejora la predicción de PE que se consigue únicamente con los factores maternos. La medición en la semana 22 es útil para la predicción de PE antes de la semanas 32; la medición en la semana 32 es útil para predecir la PE antes de la semana 37 y en la 36, para predecir la PE a partir de las 37 (11).

1.2.4.3 Proteína-A asociada al embarazo (PAPP-A)

La PAPP-A es sintetizado por la placenta y parece tener un papel importante en el propio crecimiento y desarrollo placentarios.

En comparación con embarazos normales, en los embarazos que desarrollan PE el nivel de PAPP-A en suero materno está **disminuido** en el primer trimestre, no significativamente en el segundo trimestre y aumentado en el tercer trimestre (11).

1.2.5 Cribado combinado en el primer trimestre

El objetivo del cribado de PE en las 11-13 semanas es identificar los casos que se beneficiarían del uso profiláctico de la aspirina, que reduce el riesgo de PE pretérmino en más de un 60%.

El cribado combinado con factores maternos, PAM, IpUt y PLGF predice aproximadamente un 90% de la PE precoz (<34 semanas), 75% de la PE pretérmino (<37 semanas) y un 47% de la PE a término (≥ 37 semanas), para una tasa de positivos del 10%. (3, 11).

La inclusión de PAPP-A y sFLT-1 no mejora el rendimiento del cribado (11).

En la **Tabla 1** se recogen las tasas de detección obtenidas mediante la aplicación de diferentes métodos de cribado de preeclampsia.

Tabla 1. Tasa de detección del cribado de la preeclampsia a las 11-13 semanas. Fuente: Fetal Medicine Foundation [sede Web]. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2020 [acceso 7 de enero 2020]. Preeclampsia screening. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/preeclampsia-screening>

Método de cribado	Tasa de detección		
	PE <34 semanas	PE <37 semanas	PE ≥ 37 semanas
Factores maternos (FM)	58%	50%	38%
FM + PAM	65%	60%	43%
FM + PAM + IPUT	80%	70%	44%
FM + PAM + PLGF	85%	73%	47%
FM + PAM + IpUt + PLGF	90%	75%	47%

Sin embargo, actualmente algunas entidades medicas como la la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) ofrece una recomendación de grado B para realizar la detección de preeclampsia en mujeres embarazadas a través de mediciones de presión arterial durante todo el embarazo (18).

Por todo ello, es necesaria una mayor labor de investigación para tratar de mejorar las estrategias de detección de la PE, dada la compleja fisiopatología y la imprevisibilidad clínica que presenta (18).

1.3 PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

El uso profiláctico de dosis bajas de aspirina para la prevención de la PE ha sido una importante pregunta de investigación en obstetricia durante las últimas tres décadas (3). En 1979, Crandon e Isherwood observaron que las mujeres nulíparas que habían tomado aspirina regularmente durante el embarazo tenían menores probabilidades de tener PE que aquellas que no la habían tomado (19). En las décadas posteriores,

numerosos estudios han investigado el beneficio de la aspirina a dosis bajas (en una dosis de 50 a 150 mg por día) para la prevención de la preeclampsia (4).

Finalmente, fue en el año 2016 cuando a través del ensayo ASPRE (3) se arrojaron pruebas sustanciales de que la tasa de parto con PE pretérmino puede reducirse en >60% con aspirina iniciada a las 11-14 semanas de gestación en mujeres de alto riesgo (3-5).

Estos resultados son una prueba definitiva de que se puede lograr un cribado efectivo para PE, y en particular para la PE pretérmino, a través de una prueba combinada de factores y biomarcadores maternos a las 11-13 semanas. También, demuestra que las mujeres de alto riesgo pueden beneficiarse de la toma de aspirina desde el primer trimestre del embarazo y reducir significativamente sus posibilidades de desarrollar PE. Destacar que en embarazos con alto riesgo de PE pretérmino, la administración de aspirina reduce la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en aproximadamente un 70%. Por todo ello, estos hallazgos tienen implicaciones para los costos de atención médica a corto y largo plazo, así como para la supervivencia y discapacidad infantil (2).

Posteriormente, numerosos estudios han tratado de optimizar la dosis de aspirina que se debería emplear y la edad gestacional adecuada para administrar dicho fármaco. Finalmente, a través de múltiples metaanálisis se comprueba que la aspirina reduce, principalmente, el riesgo de preeclampsia prematura, pero no de preeclampsia a término, y sobre todo cuando se inicia a las ≤ 16 semanas de gestación y con una dosis diaria de ≥ 100 mg, principalmente con toma nocturna (20, 21).

Actualmente, varias agencias nacionales e internacionales recomiendan que se ofrezca terapia de aspirina a las mujeres consideradas de alto riesgo de PE (10). Entre ellas, por ejemplo, la USPSTF ofrece un grado de recomendación B a esta práctica preventiva (22). Esta recomendación se basa en el número necesario a tratar (NNT) de los grupos de riesgo individuales, que a su vez se basan en la prevalencia de la enfermedad y en el efecto del tratamiento. En los grupos de bajo riesgo (prevalencia de la enfermedad del 2%), el NNT es aproximadamente de 500, en comparación con un NNT de 50 en mujeres que pertenecen al grupo de alto riesgo con una prevalencia de la enfermedad del 20% (23).

Esto refuerza la necesidad de una identificación temprana de mujeres de alto riesgo con el objetivo de implementar intervenciones específicas para mejorar los resultados perinatales y maternos (10).

Sin embargo, también hay otras vías posibles que conducen al desarrollo de PE entre los diferentes grupos de riesgo, y no se sabe qué factores de riesgo o procesos patológicos pueden responder al inicio temprano de dosis bajas de aspirina (3).

1.3.1 Seguridad de la aspirina a dosis bajas

La seguridad relativa del uso de dosis bajas de aspirina en el primer trimestre se ha demostrado en grandes estudios de cohortes y de casos y controles, que informaron que el medicamento no está asociado a un aumento del riesgo de defectos cardíacos congénitos u otras anomalías estructurales o de desarrollo (3).

Estudios aleatorizados informaron que aproximadamente el 10% de las mujeres que recibieron dosis bajas de aspirina presentaron síntomas gastrointestinales; sin embargo, no hubo evidencia de aumento en ningún tipo de sangrado materno (3). Sin embargo, hay que destacar que el metaanálisis realizado por Ting-ting Xu et al. (24) sugiere que la administración de aspirina a dosis bajas puede aumentar el riesgo de *abruptio placentae* en un 35%. Sin embargo, no se encontró evidencia de que la aspirina a dosis bajas profiláctica afecte significativamente al riesgo de desarrollar otras complicaciones que afecten a la madre o al feto, como hemorragia posparto, aborto espontáneo, parto por cesárea, hemorragia neonatal, bajo puntaje de Apgar o transferencia a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) (24).

Por todo ello, sobre la base de las pruebas disponibles en la actualidad, sería razonable continuar con la administración de dosis bajas de aspirina hasta el tercer trimestre del embarazo (3).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la efectividad del *screening* de la preeclampsia en las gestaciones controladas por el Hospital Universitario de Basurto.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Identificar a las gestantes que presentan factores de riesgo positivos para la preeclampsia.
- Identificar los factores de riesgo de preeclampsia más prevalentes en nuestro medio.
- Estudiar el grado de cumplimiento del protocolo de prevención de la preeclampsia en las gestantes que presentan factores de riesgo y averiguar el motivo de incumplimiento más frecuente.
- Identificar la tasa de preeclampsia en nuestro medio a pesar de efectuar prevención con la toma de ácido acetilsalicílico a baja dosis.
- Determinar la tasa de complicaciones propias de la preeclampsia (eclampsia, crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, síndrome de HELLP y desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI)) que se produzcan al final de la gestación de las mujeres sometidas a estudio.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA

Para realizar una revisión sistemática sobre el screening de la preeclampsia se efectuaron búsquedas en las bases de datos PubMed y Medline de la Web of Science (WOS) mediante combinaciones de los siguientes *MeSH Terms*: “*pre-eclampsia*”, “*diagnostic screening programs*”, “*early diagnosis*” y “*aspirin*”. Los ejemplos de combinaciones de palabras clave utilizadas son: *pre-eclampsia AND diagnostic screening programs*, *pre-eclampsia AND early diagnosis* y *pre-eclapmsia AND aspirin*. Los filtros utilizados fueron *review* (revisión), años de publicación (<5 años de publicación) y estudios realizados en humanos. También se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de estudios relevantes (por ejemplo, otros metanálisis).

Tras realizar la búsqueda general se obtuvo un total de 250 citas. Para poder identificar los estudios más relevantes, se utilizó un proceso de búsqueda de tres pasos tras haber identificado y descartado las citas duplicadas. En el primer paso, se revisó el título de todas las publicaciones y se descartaron aquellas que no parecían estar orientadas al tema de este trabajo. En un segundo paso, se procedió a la lectura de los resúmenes y a la revisión del factor de impacto de las revistas de publicación así como al número de veces que habían sido citados. Finalmente, se obtuvieron y revisaron los textos completos de los artículos restantes, reflejados en la bibliografía.

3.2 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El trabajo de fin de grado que se presenta es un estudio observacional de cohortes retrospectivo en el que también se ha realizado un análisis descriptivo de los datos. Se incluyeron todas las gestantes del área controlada por el Hospital Universitario de Basurto (HUB) en Bilbao que acudieron a la consulta nº2 de ecografía durante el periodo que abarca desde el 3 de septiembre de 2018 al 27 de diciembre de 2018, obteniendo un **número total (n) de 472 participantes**. Se excluyeron las gestantes que no prestaron su autorización, las gestaciones con malformaciones y aquellas en las que se produjo pérdida del seguimiento.

Se accedió a las Historias Clínicas (HC) a través de la Red Osabide. En un primer momento se accedió a los informes de las **ecografías de la semana 20 (ECO 20)** de cada gestante. Se procedió a revisar en cada caso si se había realizado el cribado a través del **Doppler de las arterias uterinas y el cálculo del Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt)**, ya que este estudio es indicativo de que la gestante a la que se le había realizado dicha prueba cumplía criterios de riesgo de preeclampsia (RPE). En este punto se planteaban dos escenarios que se detallan a continuación:

- En los casos en los que **se había realizado el Doppler de las arterias uterinas**, se recogió el resultado correspondiente bajo la variable “Índice de Pulsatilidad de arteria uterina (IpUt)” que a su vez, se clasificó en la variable dicotómica “Índice de Pulsatilidad (IP) normal/patológico”, estableciendo el límite de normalidad en $\leq 1,6$. Posteriormente, se accedió al evolutivo del primer trimestre de cada gestante, para identificar y registrar los factores de riesgo de preeclampsia (RPE), así como los parámetros de edad, Índice de Masa Corporal (IMC) y Tensión Arterial (TA) que presentaban al inicio de la gestación. Por último, en este grupo de pacientes, se estudió la evolución del embarazo hasta el momento parto y se recogió información sobre el mismo, así sobre las diferentes complicaciones que pudieron acontecer.
- En los casos en los que **NO se había realizado el Doppler de las arterias uterinas**, únicamente se registraron los datos que figuraban en el evolutivo del primer trimestre (edad, IMC, TA y RPE).

En todas las participantes del estudio se registró si en el evolutivo del primer trimestre correspondiente figuraba la prescripción de ácido acetilsalicílico (AAS) a partir de la semana 12, debido al impacto que ha demostrado dicho tratamiento en el desarrollo y en la evolución de la preeclampsia.

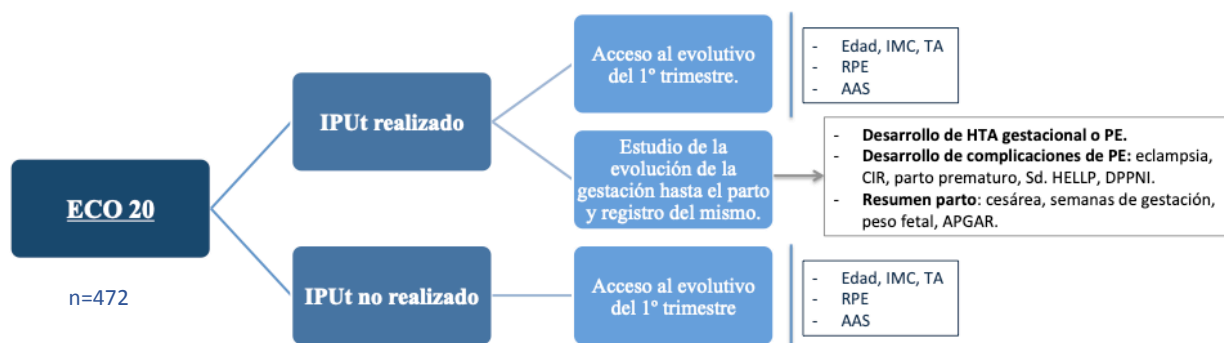


Figura 3: Algoritmo que resume el método de recogida de datos empleado.

3.3 RESUMEN DE DATOS ANALIZADOS

Se elaboró una base de datos en el programa Excell, en el que se incluyeron todos los datos obtenidos en cada caso en cada caso, detallados a continuación:

➤ **Datos analizados en la totalidad de la muestra (n=472):**

- Edad
- Índice de Masa Corporal (IMC)
- Tensión Arterial (TA)
- Prescripción de AAS a partir de la semana 12.
- Factores de Riesgo de Preeclampsia (RPE): se registró la presencia/no-presencia de los factores de riesgo reunidos en la guía de práctica clínica de los trastornos hipertensivos del embarazo del HUB:
 - Factores de riesgo mayores: HTA Crónica, Diabetes Pregestacional, Enfermedad Renal Crónica, Enfermedades Autoinmunes, Síndrome Antifosfolipídico, Preeclampsia Previa
 - Factores de riesgo intermedios: Edad \geq 40 años en el parto, IMC \geq 30 en la 1º visita, Nuliparidad, Intervalo intergenésico \geq 10años, Embarazo Gemelar, Antecedentes de PE en familiares de 1º grado, Técnica de Reproducción Asistida (TRA) con ovodonación.

- Factores de riesgo menores: Edad ≥ 35 y <40 en el parto, Edad ≤ 18 en el parto, TA ≥ 130 y/o ≥ 80 en 1º trimestre, Bajo peso materno al nacer (PEG/CIR) ≤ 2500 G, CIR/DPPNI previo, Raza negra, Proteinuria en el 1º trimestre, Valor proteinuria, Trombofilia (factor V de Leiden), Fertilización in vitro (ICSI), Donación de esperma (IAD), Cohabitación <6 meses, Hijo con otra pareja.

➤ **Datos analizados únicamente al conjunto de gestantes a las que se les había calculado el IPUt en la ecografía de la semana 20:**

- Valor del IPUt en la semana 20 y presencia/no-presencia de Notch en la semana 20.
 - En caso de resultado patológico, valor del IPUt en la semana 24 y presencia/no-presencia de Notch en la semana 24.
- Desarrollo de hipertensión gestacional.
- Desarrollo de PE
- Desarrollo de complicaciones de PE: Eclampsia, Crecimiento Intrauterino Retardado (CIR), Parto Prematuro, Síndrome de HELLP y Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta (DPPNI).
- Resumen del parto: Cesárea, Semanas de Gestación en el momento del parto, Peso Fetal y APGAR.
- Cumplimiento/no-cumplimiento del protocolo de cribado de PE establecido.
 - En caso de NO-cumplimiento del protocolo, se clasificó el motivo de no-cumplimiento en 1/No prescripción de AAS; 2/No realización de IPUt; 3/No prescripción de AAS NI realización de IPUt.

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos recogidos fueron analizados con el programa estadístico SPSS.

Se realizó una estadística descriptiva para las variables numéricas (edad, IMC, TA); así como un estudio de frecuencia de las variables categóricas, tales como “administración de AAS”, “realización de Eco-Doppler”, “Cumplimiento del protocolo”, etc.

Para la comparación entre grupos de las variables categóricas se emplearon las pruebas de contraste de hipótesis Chi-cuadrado (χ^2) y la prueba exacta de Fisher como alternativa no-paramétrica. En el caso de las variables cuantitativas, se empleó la prueba T-student para datos independientes y la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no-paramétrica. Se recogieron pruebas de significación exacta bilaterales.

El valor de alfa (α) de significación estadística para considerar un resultado significativo se fijó en $p < 0.05$.

3.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de buena práctica clínica. Se realizó una solicitud de revisión de historias clínicas al Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) de Bilbao-Basurto que fue aprobada en Bilbao con fecha del 7 de octubre de 2019.

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PARTICIPANTES

4.1.1 Factores de riesgo de preeclampsia (FR)

Este estudio se compone de una muestra total (n) de 472 participantes.

Del total de participantes que componen la muestra, 98 pacientes (21%) presentaban factores de riesgo de preeclampsia (FR+), y por lo tanto, cumplían criterios de tratamiento con ácido acetilsalicílico, según recomienda el protocolo de trastornos hipertensivos del embarazo vigente en el Hospital Universitario de Basurto (HUB); mientras que 374 pacientes (79%) no los presentaban (FR-), tal y como se representa en la **Figura 4**.

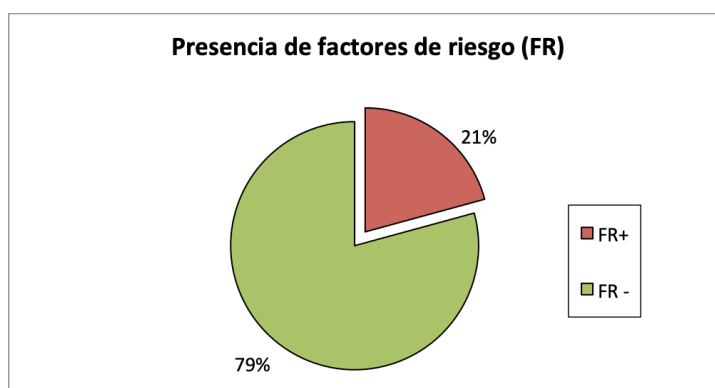


Figura 4. Gráfico circular que muestra la distribución de las pacientes en función de la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

4.1.2 Edad

La media de edad de la totalidad de la muestra fue de 34,26 años, con un rango de edad comprendido entre los 18 y 48 años.

La media de edad de la cohorte de FR+ fue de 37,98 años, significativamente mayor respecto a la cohorte de FR-, que presentaba una media de edad de 33,28 años (p valor=0,000).

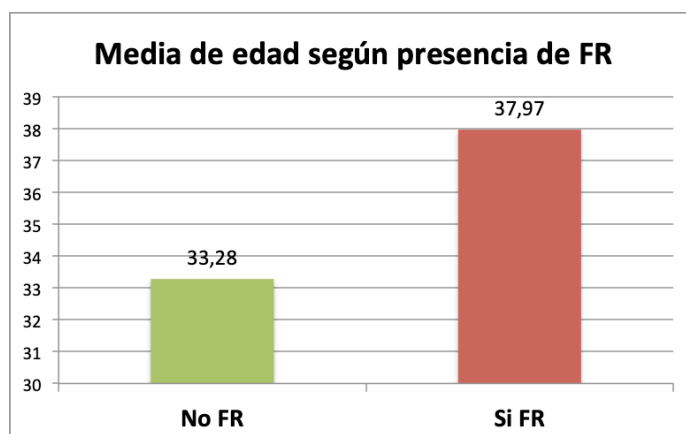


Figura 5. Gráfico de barras que representa la media de edad de las pacientes en función de la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

4.1.3 Índice de Masa Corporal (IMC)

La media del IMC del total de la muestra fue de 24,64, presentando nuevamente una diferencia estadísticamente significativa entre la cohorte de FR+ (media de IMC de 27,77) respecto a la cohorte de FR- (media de IMC de 23,81) con un p valor=0,000.

La diferencia observada en la media de IMC entre la cohorte que presenta FR+ y FR- para la preeclampsia se representa en la **Figura 6**.

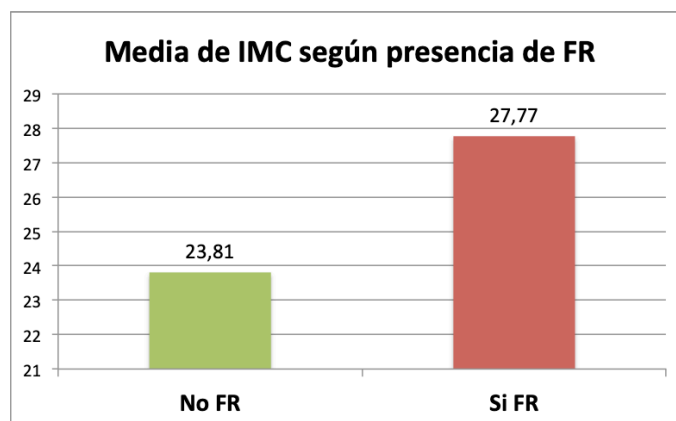


Figura 6. Gráfico de barras que representa la media de Índice de Masa Corporal en función de la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

Además, se categorizó la variable IMC en 3 grupos, según si presentaban un IMC normal (<24,9); sobrepeso (25-29,9) u obesidad (≥ 30).

En en la cohorte de **FR+** la categoría de IMC más numerosa fue la de la **obesidad**, con 44 del total de 98 participantes que constituyen este grupo; un 44,9%, mismamente. Por otro lado, en la cohorte de **FR-** la categoría de IMC más cuantiosa fue la de **IMC normal**, con 247 de 374 participantes que constituyó el total de este grupo; en efecto, un 66,6%; mientras que la menos frecuente fue la categoría de obesidad (8,4%). En la **totalidad** de la muestra, sin reparar en la presencia de factores de riesgo, la mayor parte de las pacientes presentó un IMC **normal** (61%).

Tabla 2. Número de pacientes en cada categoría de Índice de Masa Corporal (IMC) según la presencia de factores de riesgo (FR) de preeclampsia.

	Categoría IMC		
	Normal	Sobrepeso	Obesidad
No FR	247 66,60%	93 25,10%	31 8,40%
Sí FR	39 39,80%	15 15,30%	44 44,90%
Total	286 61,00%	108 23,00%	75 16,00%

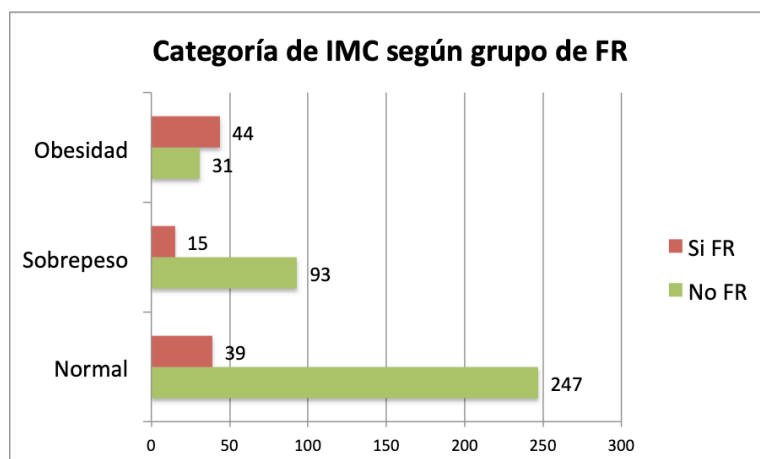


Figura 7. Gráfico de barras agrupadas que refleja el número de pacientes en cada categoría de índice de Masa Corporal según la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

4.1.4 Tensión Arterial

En el total de la muestra, la media de Tensión Arterial Sistólica (TAS) fue de 115,83 y la media de Tensión Arterial Diastólica (TAD) fue de 70,44.

La cohorte de FR+ mostraba medias de TAS/TAD de 117,59/73,74; mientras que las medias de la cohorte de FR- fueron de 115,36/69,56. En este caso, sólo se alcanzó el nivel de significación estadística en la variable TAD, con un p valor de 0,000.

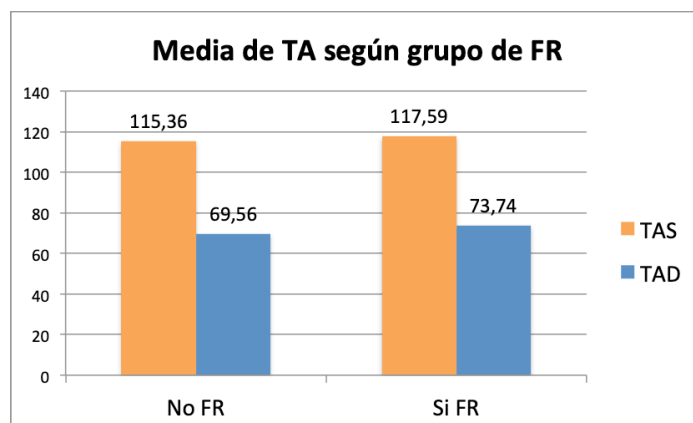


Figura 8. Gráfico de barras agrupadas que refleja la media de tensión arterial, tanto sistólica como diastólica, según la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

Tabla 3. Comparación de los valores de Tensión Arterial Sistólica y Tensión Arterial Diastólica según la presencia de factores de riesgo. Prueba de contraste de hipótesis empleada: Prueba de Mann-Whitney. Se considera resultado estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

		FR +	FR -	Sig. Asintótica (bilateral)
TAS	Media	117,59	115,36	0,165
	Desviación estándar	11,530	10,861	
	Mediana	119,00	116,00	
TAD	Media	73,74	69,56	0,000
	Desviación estándar	8,364	7,878	
	Mediana	73,00	70,00	

Siguiendo la norma establecida en el protocolo de trastornos hipertensivos del embarazo del HUB, el límite de Hipertensión Arterial (HTA) en este estudio se fijó en ≥ 130 para la TAS y en ≥ 80 para la TAD.

En la totalidad de la muestra analizada, 69 pacientes (14,9%) cumplían criterios de HTA. 25 de ellas pertenecían a la cohorte de FR+ (25,8% de dicho subgrupo); mientras que 44 pertenecían a la cohorte de FR- (12% de dicho subgrupo). Esta diferencia también fue estadísticamente significativa, con un p valor de 0,001.

La diferencia de frecuencias observada en ambos grupos se representa en la **Figura 9**.

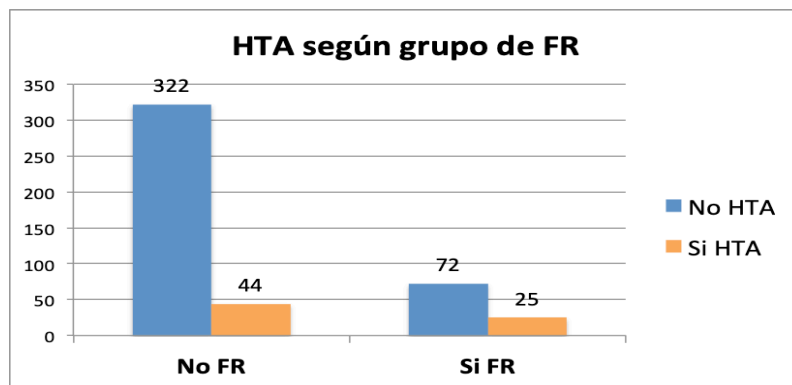


Figura 9. Gráfico de barras agrupadas que refleja el número de pacientes que presentaban Hipertensión Arterial según la presencia de factores de riesgo de preeclampsia.

4.1.5 Resumen de las características basales de las pacientes del estudio

Tabla 4. Resumen de las características basales de las pacientes. División según la presencia de factores de riesgo. Se considera como resultado estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

	FR +	FR +	Total	p valor
Número de pacientes (n) ^a	98 (21%)	374 (79%)	472 (100%)	
Características basales				
Edad (años)	37,98 ($\pm 5,103$)	33,28 ($\pm 5,234$)	34,26 ($\pm 5,541$)	0,000
IMC ^b	27,77 ($\pm 5,997$)	23,81 ($\pm 4,084$)	24,64 ($\pm 4,820$)	0,000
TAS ^b	117,59 ($\pm 11,530$)	115,36 ($\pm 10,861$)	115,83 ($\pm 11,029$)	0,165
TAD ^b	73,74 ($\pm 8,364$)	69,56 ($\pm 7,878$)	70,44 ($\pm 8,153$)	0,000
HTA ^a				
Si	25 (25,8%)	44 (12%)		0,001
No	72 (74,2)	322 (88%)		

a: Variables cualitativas representadas como frecuencia absoluta y (proporción). Prueba de contraste de hipótesis empleada: Prueba exacta de Fisher.

b: Variables cuantitativas continuas representadas como media (\pm desviación estándar). Prueba de contraste de hipótesis empleada: Prueba de Mann-Whitney.

4.2 FACTORES DE RIESGO DE LA PREECLAMPSIA

Se procedió al estudio de los factores de riesgo de preeclampsia de las pacientes que pertenecían a la **cohorte de FR+ (n=98)**. Estos factores de riesgo se corresponden, una vez más, a los establecidos en la guía de práctica clínica de los trastornos hipertensivos del embarazo del HUB. En la **Tabla 5** se recoge la frecuencia de cada uno de los factores de riesgo, clasificados en factores de riesgo mayores, intermedios y menores, del grupo determinado a estudio.

Tabla 5. Frecuencia de los factores de riesgo de preeclampsia según el protocolo del Hospital Universitario de Basurto en la cohorte de gestantes con factores de riesgo positivos de la preeclampsia.

	No presente	Presente
FACTORES DE RIESGO MAYORES		
HTA crónica	95	3
Diabetes pregestacional	98	0
Enfermedad renal crónica	97	1
Enfermedades autoinmunes	98	0
Síndrome antifosfolipídico	98	0
Preeclampsia previa	91	7
FACTORES DE RIESGO INTERMEDIOS		
Edad materna ≥ 40 años en el parto	61	37
IMC ≥ 30 en la 1ª visita	54	44
Nuliparidad	37	61
Intervalo intergenésico ≥ 10 años	91	7
Embarazo gemelar	96	2
Antecedentes de preeclampsia en familiares de 1ª grado	96	2
TRA con ovodonación	86	12
FACTORES DE RIESGO MENORES		
Edad ≥ 35 en el parto	63	35
Edad ≤ 18 en el parto	98	0
TAS ≥ 130 y/o TAD ≥ 80 en 1º trimestre	84	14
Bajo peso materno al nacer (PEG/CIR) ≤ 2500 g	96	2

CIR/DPPNI previo	94	4
Raza negra	94	4
Proteinuria en el 1º trimestre	98	0
Trombofilia (factor V de Leiden)	98	0
Fertilización in vitro (ICSI)	79	19
Donación de esperma (IAD)	95	3
Cohabitación <6 meses	98	0
Hijo con otra pareja	97	1

Los tres factores de riesgo (FR) más frecuentes en el grupo de estudio fueron la **nuliparidad** (n=61), el **IMC ≥ 30 en la 1ª visita** (n=44) y la **edad materna ≥ 40 años** (n=37). Destacar, que las 3 variables mencionadas pertenecen al grupo de FR intermedios.

Dentro del grupo de FR mayores, la variable más frecuente fue la presencia de “preeclampsia previa” (n=7), seguida de “HTA crónica” (n=3).

Por último, dentro del grupo de FR menores, la variable más repetida fue la de la “edad ≥ 35 en el parto” (n=35), seguida de la variable “Fertilización in vitro (ICSI)” (n=19) y “TAS ≥ 130 y/o TAD ≥ 80 en 1º trimestre” (n=14).

4.3 PROTOCOLO DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BASURTO (HUB)

Según el protocolo de trastornos hipertensivos del embarazo del HUB, a todas aquellas gestantes que **presenten FR+ para la preeclampsia**, se les debe administrar ácido acetilsalicílico (AAS) a partir de la semana 12 del embarazo. Además, se recomienda la realización del eco-Doppler de las arterias uterinas en la ecografía del segundo trimestre, como parte del cribado combinado de la preeclampsia.

Por todo ello, a través de este estudio se analizó el “**seguimiento del protocolo establecido**” como variable categórica y se determinaron 3 posibles motivos por los cuales el cumplimiento del protocolo no ha sido idóneo: 1-No administración de

AAS; 2-No realización del eco-Doppler de las arterias uterinas; 3-No administración de AAS ni eco-Doppler realizado.

4.3.1 Administración de ácido acetilsalicílico (AAS)

Según los resultados presentados en la **Tabla 6**, en la cohorte de FR+ se administró AAS a 92 pacientes (93,8%); sin embargo, a 6 pacientes de dicho grupo (6,1%) no se les prescribió el fármaco en cuestión. Por ello, en el caso de estas 6 pacientes, a pesar tener FR+ no se les aplicó el protocolo en su integridad. Por último, resulta interesante destacar que se les había administrado AAS a 5 (1,5%) de los 374 pacientes que componían la cohorte de FR-.

Tabla 6. Frecuencia de la administración de ácido acetilsalicílico (AAS) según el grupo de factores de riesgo de preeclampsia y el seguimiento del protocolo del Hospital Universitario de Basurto. Hay 7 pacientes en total en el grupo de FR+ a las que no se les ha administrado AAS; mientras que hay 5 pacientes en el grupo de FR- las que sí se les ha administrado.

	Administración de AAS	
	NO	SI
FR +	6	92
FR+ y seguimiento adecuado del protocolo	0	66
FR+ y no seguimiento adecuado del protocolo	6	26
FR -	369	5

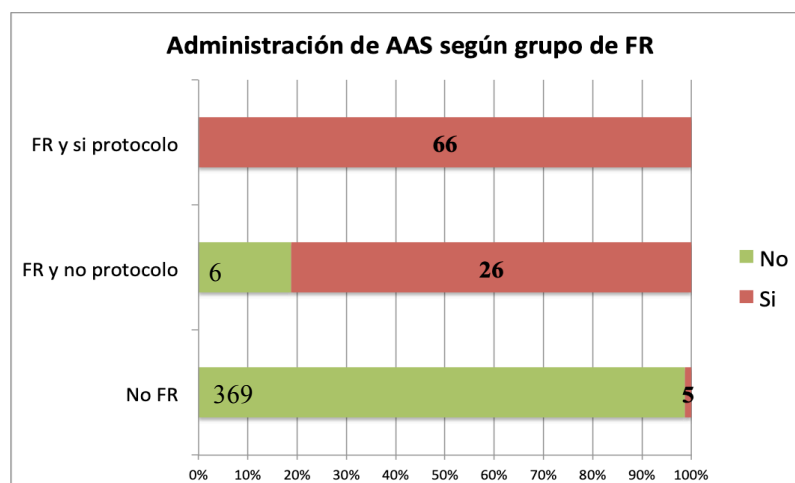


Figura 10. Gráfico de barras 100% apiladas que refleja el número de pacientes de cada grupo al que se le ha administrado AAS en la semana 12.

4.3.2 Eco-Doppler de las arterias uterinas

El análisis de la realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas en la ecografía del segundo trimestre reveló que se había realizado esta prueba a 150 pacientes de la n total (n=472). 69 de ellas pertenecían a la cohorte de FR+, de las cuales a 66 se les había aplicado el protocolo correctamente; al contrario de a las 3 restantes.

Por otro lado, se les había realizado el Eco-Doppler de las arterias uterinas a 81 pacientes (21,7%) de la cohorte de FR-, que a priori no presentaban elevado riesgo de preeclampsia.

Estos resultados se resumen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Frecuencia de la realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 de gestación según el grupo de factores de riesgo de preeclampsia y el seguimiento del protocolo del Hospital Universitario de Basurto. Hay 29 pacientes en total en el grupo de FR+ a las que no se les ha realizado el Doppler de las uterinas; mientras que hay 81 pacientes en el grupo de FR- las que sí se les ha realizado.

	Eco-Doppler de A.uterinas en la semana 20	
	NO	SI
FR +	29	69
FR+ y seguimiento adecuado del protocolo	0	66
FR+ y no seguimiento adecuado del protocolo	29	3
FR -	293	81
<i>Total</i>	322	150

4.3.2.1 Índice de Pulsatilidad de la arteria uterina en las gestantes con factores de riesgo positivos

Se recogió el valor del Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas (IPUt) registrado en el informe de la ecografía realizada en la semana 20 de las gestantes con factores de riesgo positivos para la preeclampsia (n=69), considerando, según las guías vigentes (5), como resultado normal aquel valor $\leq 1,6$ y patológico aquel valor $> 1,6$. En caso de que en el informe figurasen los valores de las dos arterias uterinas por separado, se procedió a realizar la media aritmética de ambos valores y a interpretarlo según lo descrito.

Sólamamente se obtuvieron 2 valores patológicos de IPUt. Destacar, que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en ninguno de los análisis realizados.

Tabla 8. Registro del Índice de Pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt) de las gestantes con factores de riesgo positivos para la preeclampsia. Se registra la frecuencia de los valores normales y patológicos, así como la media aritmética de los valores obtenidos. Se considera como resultado estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

	Frecuencias de IPUt ^a		Prueba exacta de Fisher	Valor medio IPUt ^b	Sig. Asintótica (bilateral)
	Normal (<1,6)	Patológico (>1,6)			
FR+ y seguimiento adecuado del protocolo	64 (96,9%)	2 (3,1%)	1,000	0,94 (±0,308)	0,214
FR+ y no seguimiento adecuado del protocolo	3 (100%)	0 (0,0%)		1,28 (±0,465)	
Total	67 (97,1%)	2 (2,9%)		0,96 (±0,319)	

a: Variable cualitativa representada como frecuencia absoluta y (proporción). Prueba de contraste de hipótesis empleada: Prueba exacta de Fisher, mostrando la significación exacta (bilateral)

b: Variable cuantitativa continua representadas como media (±desviación estándar). Prueba de contraste de hipótesis empleada: Prueba de Mann-Whitney.

4.3.3 Cumplimiento del protocolo del HUB

Se realizó un análisis global del cumplimiento del protocolo en la cohorte que presentaba FR+ para la preeclampsia. Dicho estudio reveló que de los 98 participantes, a 66 (67,3%) se les había aplicado correctamente el protocolo; al contrario de a los 32 (32,7%) restantes.

La **Tabla 9** recoge las frecuencias de los motivos del no cumplimiento del protocolo que se ha detallado previamente.

Tabla 9. Frecuencia y porcentajes de los diferentes motivos de no cumplimiento del protocolo del Hospital Universitario de Basurto en la cohorte de factores de riesgo positivos de la preeclampsia. El motivo más frecuente del no cumplimiento del protocolo ha sido la no realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas (81,3%).

	Frecuencia	Porcentaje
Totalidad de pacientes con FR+	98	100%
FR+ y cumplimiento adecuado del protocolo	66	67,30%
FR+ y NO cumplimiento adecuado del protocolo	32	32,70%
Motivos de no cumplimiento:		
1- No administración de AAS	3	9,40%
2- No realización del Eco-Doppler	26	81,30%
3- No administración de AAS ni Eco-Doppler realizado	3	9,40%

4.4 DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

Tal y como se representa en la **Tabla 10**, en la muestra total (n=472) analizada, se desarrollaron **10 casos de preeclampsia** y 4 de hipertensión gestacional, por lo que se estableció una tasa del 2,11% de preeclampsia en las gestaciones controladas por el Hospital Universitario de Basurto.

3 de los casos de preeclampsia, así como un único caso de hipertensión gestacional pertenecían a la cohorte de **FR-**, mientras que los casos restantes pertenecían a la cohorte de **FR+** (7 preeclampsias y 3 hipertensiones gestacionales). Al calcular la prueba exacta de Fisher de las dos patologías para los dos grupos se obtuvo un resultado estadísticamente significativo, con una $p=0,03$ en el caso de la hipertensión gestacional y con una $p=0,001$ en el caso de la preeclampsia.

Es importante destacar que **6 casos de preeclampsia no cumplían íntegramente el protocolo del HUB**. El motivo de incumplimiento más frecuente, presente en 3 de los 6 casos, fue el de la falta de realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas. Hay un único caso en el que el motivo de incumplimiento del protocolo fue la falta de administración de ácido acetilsalicílico; mientras que 2 de los 6 casos presentaban un inadecuado manejo por ambos motivos, es decir, tanto por la falta de

administración de AAS como por la falta de realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas.

En cuanto al desarrollo de hipertensión gestacional, se registró un caso en el grupo que no cumplía el protocolo, en este caso también, por la falta de realización de la ecografía de las arterias uterinas.

En cambio, en el grupo de FR+ y adecuado cumplimiento del protocolo, se registró un caso de preeclampsia y 2 de hipertensión gestacional.

Tabla 10. Frecuencias de desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia en la totalidad de la muestra (n=472). Dividido según la presencia de factores de riesgo y motivo de no cumplimiento del protocolo dentro de la cohorte de FR+. Se considera resultado estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

	Hipertensión gestacional		p	Preeclampsia		p
	NO	SI		NO	SI	
FR +	95	3	0,03	91	7	0,001
FR+ y cumplimiento del protocolo		2		65	1	
FR+ y NO cumplimiento del protocolo		1		26	6	
Motivos No cumplimiento						
1- No administración de AAS					1	
2- No realización del Eco-Doppler		1			3	
3- No administración de AAS ni Eco-Doppler realizado					2	
FR -	373	1		371	3	
TOTAL	468	4		462	10	

4.5 EVOLUCIÓN DE LAS GESTACIONES QUE DESARROLLAN PREECLAMPSIA

Se registraron complicaciones en 6 de las 10 preeclampsias recogidas. Las dos complicaciones más frecuentes fueron la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado (CIR), observando una frecuencia de 3 casos en ambas complicaciones. También se registró un único caso de eclampsia y un único caso de síndrome del HELLP.

El 50% de las gestantes con preeclampsia tuvieron un parto vaginal, mientras que a la otra mitad de las gestantes dieron a luz mediante la práctica de cesárea. Destacar, que todos los casos de cesárea correspondían a las gestantes que desarrollaron complicaciones, recurriendo a esta vía de parto en el 83% de los casos en los que acontecieron estos agravamientos.

En cuanto a los recién nacidos, se registraron 6 casos con puntuaciones intermedias (valor 5 o 6) en el Apgar realizado en el primer minuto, de los cuales 4 casos correspondían a gestantes con preeclampsia que desarrollaron complicaciones (66,66%). Sin embargo, en el Apgar a los 5 minutos del alumbramiento, todos los neonatos alcanzaron el umbral de la normalidad, con una puntuación de 8 como mínimo.

La **Tabla 11** recoge la información sobre la evolución de las 10 gestaciones que desarrollaron preeclampsia.

Tabla 11. Descripción de las gestaciones que desarrollan preeclampsia. De las 10 preeclampsias registradas, 7 presentaban RPE, de las cuales se había aplicado correctamente el protocolo en una.

RPE	Factores de Riesgo	AAS	ECO	IPUI	Protocolo	Motivo	Complicaciones	Parto	Semana del parto	Peso Fetal	Apgar min 1	Apgar min 5
1 SI	Edad>40 Multiparidad Embarazo gemelar TRA ovodonación	SI	No	-	No	2	Prematuridad	Cesárea	34+2	1843g	5	8
2 SI	Edad 35-40 TA>130/80 Raza negra	No	No	-	No	3	-	Vaginal	37+0	2470g	9	9
3 SI	Edad>40 IMC>30	SI	No	-	No	2	Prematuridad	Cesárea	28+5	3680g	6	8
4 No	-	No	No	-	-	-	-	Vaginal	37+5	2900g	6	7
5 SI	Edad>40 Antecedentes familiares de PE	No	No	-	No	3	Eclampsia	Cesárea	37+5	2550g	7	8
6 No	-	No	No	-	-	-	-	Vaginal	37+1	2600g	9	9
7 SI	IMC>30 Multiparidad TA>130/80	No	SI	<p95	No	1	CIR Sd. HELLP Prematuridad	Cesárea	32+0	1300g	6	8
8 SI	PE previa IMC>30	SI	No	-	No	2	-	Vaginal	37+3	4330g	5	8
9 No	-	No	No	-	-	-	CIR	Vaginal	36+6	2060g	7	8
10 SI	PE previa CIR/DPPNI previo	SI	SI	>p95	SI	-	CIR	Cesárea	33+0	1400g	5	8

RPE: Riesgo de preeclampsia.

Motivo: 1- No administración de AAS; 2- No realización de Eco-Doppler de arterias uterinas; 3- No administración de AAS ni Eco-Doppler realizado.

5. DISCUSIÓN

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado es analizar la efectividad del *screening* de preeclampsia en el primer trimestre del embarazo en gestantes controladas por el Hospital Universitario de Basurto. Para lograr este objetivo, fue necesario revisar el grado de cumplimiento del protocolo de prevención vigente en dicho hospital, con la intención de identificar posibles mejoras en la ejecución del mismo y por ende, obtener resultados más satisfactorios de cara a futuro.

Sin embargo, cabe destacar que este estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral es pequeño, ya que aunque se hayan incluido 472 gestantes en el estudio, la frecuencia absoluta de preeclampsia recogida es de 10 casos. Este número limitado de participantes puede haber impedido encontrar asociaciones buscadas y concluir erróneamente que no existen, disminuyendo la potencia del estudio. Por otro lado, como la muestra total se ha dividido en diferentes subgrupos, los resultados hallados como estadísticamente significativos, deberán ser analizados realizando nuevos estudios y formulando nuevas hipótesis.

5.1 FACTORES DE RIESGO DE PREECLAMPSIA

Al proceder a la identificación de los factores de riesgo de preeclampsia en la cohorte de mujeres que presentaban alto riesgo de desarrollar preeclampsia (FR+), se observó que prevalecían la **nuliparidad**, el **elevado IMC** y la **edad materna superior a 40 años**. En el grupo de factores de riesgo menores, destacaban la edad superior a 35 años en el parto, fertilización *in vitro* (ICSI) y TAS ≥ 130 y/o TAD ≥ 80 en 1º trimestre; mientras que en el grupo de FR mayores, la variable más frecuente fue la presencia de preeclampsia previa, seguida de HTA crónica.

Estos datos obtenidos en el grupo de mujeres de riesgo, concordaban con las cifras obtenidas en el análisis de las características basales de todas las participantes que conformaban el estudio. Se obtuvieron resultados significativos en las variables de edad ($p=0,000$), IMC ($p=0,000$), TAD ($p=0,000$) (no así en cifras de TAS) y presencia de HTA crónica ($p=0,001$); ya que la cohorte de gestantes que presentaba

FR+ para la preeclampsia presentaba cifras significativamente mayores que las que presentaba la cohorte de gestantes con FR-.

Estos resultados no solo avalaban la evidencia disponible sobre la importancia de la correcta identificación de los factores de riesgo maternos como pilar fundamental para predecir la preeclampsia (8,9), sino que además, corroboraban la importancia que radica la prevención primaria en este ámbito. Tanto la obesidad como la tensión arterial elevada son factores de riesgo conocidos y modificables mediante intervenciones sanitarias basadas en la promoción y prevención de la salud.

Por otro lado, que la edad materna sea avanzada en el momento del parto, que muchas de estas gestantes sean primigestas o que los embarazos se consigan mediante técnicas de fertilización *in vitro* no son más que un reflejo de la sociedad contemporánea. El estilo de vida actual, aparentemente, favorece que se perpetúe la juventud y la fertilidad de las mujeres, al mismo tiempo que incrementa la demanda sociolaboral que recae sobre las mismas.

5.2 PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE PREECLAMPSIA EN EL HUB

En la actualidad, múltiples fuentes científicas abogan la realización del cribado combinado en el primer trimestre de la preeclampsia, basado en la detección de los factores maternos, presión arterial media, índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y en la detección del factor de crecimiento placentario (PLGF); ofreciendo tasas de detección de hasta el 75% en el caso de la preeclampsia-pretérmino (<37 semanas) (3, 9). Este proceso se complementa mediante la administración de ácido acetilsalicílico a las gestantes de riesgo en la semana 12, mostrando tasas de reducción del desarrollo de la preeclampsia en más de un 60% (3).

En el Hospital Universitario de Basurto (HUB) se realiza un screening secuencial. En primer lugar, en la consulta del primer trimestre, por un lado se recogen los datos clínicos maternos (edad, tensión arterial e IMC) y por otro lado, se establece el riesgo de desarrollar preeclampsia y se prescribe ácido acetilsalicílico a partir de la semana 12 en caso de que proceda. Posteriormente, en la consulta para realizar la ecografía del segundo trimestre (en la semana 20), se recomienda realizar el estudio del Eco-Doppler de las arterias uterinas a aquellas gestantes que hayan sido catalogadas con

alto riesgo de desarrollar preeclampsia. En caso de obtener un resultado normal, se realiza el seguimiento de un embarazo normal; pero en caso de obtener un resultado patológico, se recomienda repetir el Eco-Doppler de las arterias uterinas en la semana 24. Finalmente, en caso de desarrollar preeclampsia, se procede a finalizar la gestación, por vía vaginal en caso de ser posible o mediante la práctica de una cesárea en caso de riesgo materno o fetal.

Uno de los objetivos de este trabajo es estudiar la evolución de la gestación de las embarazadas con factores de riesgo positivos, para tratar de identificar la tasa de preeclampsia en nuestro medio a pesar de efectuar prevención con la toma de ácido acetilsalicílico, así como de las diferentes complicaciones propias de la preeclampsia que pueden acontecer.

Para lograr dicho objetivo, fue necesario analizar el cumplimiento del protocolo implementado en el HUB. Los resultados obtenidos reflejaban que al 32,7% de las gestantes con alto riesgo de desarrollar preeclampsia no se les había aplicado íntegramente el protocolo, frente al 67,3% a las que sí. La falta de realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas en la ecografía del segundo trimestre fue el motivo principal de incumplimiento (81,3% de los casos), mientras que tanto la falta de administración de ácido acetilsalicílico como la falta de ambos (tanto de la administración de AAS como de la realización del Doppler de las uterinas) ofrecían cifras del 9,4%. El cribado realizado en múltiples etapas y en manos de diferentes profesionales en cada momento, el tiempo disponible con cada paciente o la falta de una plataforma informática específica de screening de preeclampsia pueden ser ejemplos de los posibles motivos que justifiquen la obtención de estas cifras. Estos resultados demuestran que no se ha conseguido un canal de información adecuado desde la consulta del primer trimestre realizada a nivel ambulatorio hasta la consulta ecográfica del segundo trimestre realizada a nivel hospitalario, y evidencia la necesidad y la importancia de instaurar una vía de comunicación adecuada entre ambos niveles.

Por último, destacar que en la cohorte de factores de riesgo negativos se les realizó el Eco-Doppler de las arterias uterinas, en principio fuera de indicación, al 21,7% de las gestantes que pasaron por dicha consulta. Probablemente, esto se deba a

procedimientos de entrenamiento y capacitación del médico adjunto y a la práctica docente dirigida al residente.

5.3 DESARROLLO DE PREECLAMPSIA

De la totalidad de la muestra analizada (n=472) se detectaron 10 casos de preeclampsia, por lo que se establece una tasa del 2,11% de preeclampsia en las gestaciones controladas por el Hospital Universitario de Basurto. Esta cifra permanece en consonancia con las cifras contempladas en la bibliografía, que afirman que la prevalencia global de preeclampsia oscila entre un 2-5% de los embarazos (2).

3 de los casos de preeclampsia pertenecían a la cohorte de gestantes con FR-; es decir, no cumplían criterios para ser incluidas en el protocolo de prevención de preeclampsia. Por lo tanto, no se pudieron beneficiar de la toma preventiva de ácido acetilsalicílico ni de la realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas para tratar de predecir el desarrollo de preeclampsia. Tal y como se ha comentado en la introducción, la tasa de detección de preeclampsia basada únicamente en la historia clínica materna predice únicamente el 50% de las preeclampsias-pretérmino (9), razón por la cual estos 3 casos han podido permanecer fuera del ratio de la detección precoz.

7 de los casos de preeclampsia pertenecían a la cohorte de gestantes con FR+. Sin embargo, el protocolo en su integridad se le aplicó a una única gestante. Este caso presentaba ciertamente alto riesgo de preeclampsia según la historia clínica materna, se le administró correctamente el tratamiento con ácido acetilsalicílico y se le realizó el Doppler de las uterinas tanto en la semana 20 como en la semana 24 de la gestación, manteniendo cifras patológicas ($p > 95$) del índice de pulsatilidad de la arteria uterina en todo momento; procediendo, finalmente, a concluir la gestación con cesárea en la semana 33.

Respecto a los 6 casos de preeclampsia restantes, pertenecían a la cohorte de gestantes con FR+ pero en estos casos no se aplicó correctamente el protocolo. En tres casos no se realizó el Doppler de las uterinas, en un caso no se administró ácido acetilsalicílico y en dos casos no se llevó a cabo ninguno de los dos pasos. Los

motivos pueden ser similares a los comentados en el apartado anterior (cribado secuencial, diferentes profesionales, falta de informatización, etc), aunque en estos casos estas irregularidades han concluido en el desarrollo de preeclampsia en la paciente.

Destacar que al realizar la comparación de las tasas de preeclampsia en los diferentes grupos (FR+ según protocolo) y FR-, se obtuvo un valor con significación estadística ($p=0,001$). Sin embargo, esta posible asociación sólo puede ser utilizada como planteamiento para realizar nuevas hipótesis de trabajo, debido a la posible influencia del escaso número muestral o de la división por subgrupos realizada.

En cuanto al desarrollo de hipertensión gestacional, se registraron 4 gestantes que desarrollaron esta patología, de las cuales 3 pertenecían a la cohorte con FR+. En este caso, a 2 de ellas se les había practicado el protocolo de prevención correctamente, mientras que a una de ellas no, nuevamente, debido a la falta de realización del Doppler de las arterias uterinas.

5.3.1 Desarrollo de complicaciones

Se registraron complicaciones en 6 de las 10 preeclampsias recogidas. Las dos complicaciones más frecuentes fueron la prematuridad y el crecimiento intrauterino retardado (CIR). Una única gestante desarrolló eclampsia, la complicación más temida dentro de la preeclampsia.

Destacar, que todas las gestantes que desarrollaron complicaciones propias de la preeclampsia se finalizó la gestación y se procedió al parto mediante cesárea, a excepción de un único caso. Ante la magnitud y la frecuencia de las complicaciones que pueden acontecer ligados al desarrollo de la preeclampsia, estos resultados apoyan la necesidad y la importancia de detectar, tratar y prevenir adecuadamente los posibles casos de preeclampsia,

En cuanto a los recién nacidos, a pesar de que se registrasen algunas puntuaciones intermedias en el Apgar realizado en el primer minuto, todos los nacidos de gestantes que desarrollaron preeclampsia alcanzaron los 8 puntos en el Apgar a los 5 minutos

del alumbramiento, dato que refleja que el neonato se encontraba en buenas condiciones.

Sin embargo, debido al pequeño tamaño muestral, no es posible realizar más que un estudio descriptivo de los 10 casos de preeclampsia obtenidos. Por ello, este trabajo ofrece un acercamiento pragmático a lo que puede ser la situación actual en la evolución de la preeclampsia y evidencia la necesidad de realizar nuevos estudios que profundicen en este ámbito.

5.4 SUGERENCIAS

- Debido a la inocuidad del estudio ecográfico, realizar el Eco-Doppler de las arterias uterinas en la semana 20 sistemáticamente a todas las gestantes, para tratar de aumentar la especificidad del cribado.
- Diseñar un programa informático de screening de preeclampsia, en el que se recojan todos los datos necesarios de las gestantes para cumplimentar la totalidad del protocolo. Se podría crear una señal de alarma que notificase que existen apartados no cumplimentados o que la gestante presenta alto riesgo de preeclampsia.
- Actualizar la guía de práctica clínica vigente en el Hospital Universitario de Basurto para implementar el cribado combinado completo recomendado por asociaciones como la *Fetal Medicine Foundation* (9).
- Crear una unidad de cooperación que integre a todos los profesionales sanitarios que realicen un seguimiento de las gestaciones (ginecólogos, médicos de atención primaria, matronas, etc.) para intentar maximizar la adherencia a las posibles actualizaciones y tratar de crear un canal de comunicación continuo entre los distintos profesionales.

5.5 DECLARACIÓN DE INTERESES

La autora no reporta conflicto de intereses.

6. CONCLUSIONES

- Mediante este estudio no ha sido posible analizar la efectividad del screening de preeclampsia del Hospital Universitario de Basurto, debido a una insuficiente aplicación pragmática del mismo.
- El cálculo del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IpUt) mediante la realización del Eco-Doppler en la ecografía del segundo trimestre es un método inocuo que contribuye a aumentar la sensibilidad del cribado combinado de preeclampsia.
- El 21% de las gestantes analizadas han presentado factores de riesgo de preeclampsia.
- Los factores de riesgo de preeclampsia más prevalentes en nuestro medio han sido la nuliparidad, el índice de masa corporal ≥ 30 en la primera visita y la edad materna ≥ 40 años en el momento del parto.
- Se ha aplicado íntegramente el protocolo de prevención de preeclampsia al 67,3% de las gestantes que presentaban factores de riesgo de preeclampsia.
- No se ha realizado un cumplimiento adecuado del protocolo de prevención establecido al 32,7% de las gestantes, y el motivo de incumplimiento más frecuente ha sido la falta de realización del Eco-Doppler de las arterias uterinas (un 81,3% de los casos).
- El 2,11% de las gestantes controladas por el Hospital Universitario de Basurto han desarrollado preeclampsia.
- El 60% de las gestaciones que han desarrollado preeclampsia han desarrollado complicaciones ligadas a dicha enfermedad.
- Las complicaciones más frecuentes han sido el crecimiento intrauterino retardado (CIR) y el parto prematuro.
- Los hallazgos de este trabajo sugieren la necesidad de realizar nuevos estudios en el ámbito de la predicción y de la prevención de la preeclampsia en el Hospital Universitario de Basurto.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; 2020 [acceso 7 de enero 2020]. Trastornos hipertensivos del embarazo. Disponible en: <https://sego.es/>
2. 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 Res Clin Pract* [Internet]. 2018;145:20–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.002>
3. O’Gorman N, Wright D, Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Study protocol for the randomised controlled trial: Combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREeclampsia prevention (ASPRe). *BMJ Open*. 2016;6(6).
4. 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.
5. Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario de Basurto. Guía Clínica de Asistencia a los Trastornos Hipertensivos de Embarazo; 2019 [acceso noviembre 2019]. Disponible en: Intranet H Basurto.
6. Parra-Cordero M, Rodrigo R, Barja P, Bosco C, Rencoret G, Sepúlveda-Martínez A, et al. Prediction of early and late pre-eclampsia from maternal characteristics, uterine artery Doppler and markers of vasculogenesis during first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):538–44.

7. Hytten, F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol.* 1985; 14:601-612.
8. Osol G, Moore LG. Maternal Uterine Vascular Remodeling During Pregnancy. *Microcirculation.* 2014;21(1):38–47.
9. Sheppard SJ, Khalil R a. Associated with Hypertension in Pregnancy. *World Health.* 2011;19(11):1495–515.
10. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):17952–74.
11. Fetal Medicine Foundation [sede Web]. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2020 [acceso 7 de enero 2020]. Preeclampsia screening. Disponible en: <https://fetalmedicine.org/education/preeclampsia-screening>
12. O’Gorman N, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Wright A, Poon LC, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;214(1):103.e1-103.e12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.08.034>
13. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Al-Rubaie ZTA, Askie LM, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016;353.
14. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon LC, Nicolaides KH. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical

- history. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(1):62.e1-62.e10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.02.018>
15. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, Wright D, Nicolaides KH. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(1):8–15.
 16. Papageorghiou AT, Yu CKH, Bindra R, Pandis G, Nicolaides KH. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001;18(5):441–9.
 17. Kalafat E, Laoreti A, Khalil A, Da Silva Costa F, Thilaganathan B. Ophthalmic artery Doppler for prediction of pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(6):731–7.
 18. Henderson JT, Thompson JH, Burda BU, Cantor A. Preeclampsia screening evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(16):1668–83.
 19. Crandon AJ, Isherwood DM. Effect of Aspirin on Incidence of Pre-Eclampsia. *Lancet*. 1979;313(8130):1356.
 20. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;218(3):287-293.e1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.561>
 21. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of

- aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(2):110-120.e6.
22. Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: A systematic evidence review for the u.s. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):695–703.
23. Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;132(743):44–52. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co743.pdf?dmc=1&ts=20181104T0041039347>
24. Xu T ting, Zhou F, Deng C yan, Huang G qiong, Li J ke, Wang X dong. Low-Dose Aspirin for Preventing Preeclampsia and Its Complications: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. 2015;17(7):567–73.