

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Resultados clínicos de la implementación del cribado de preeclampsia en el primer trimestre en el Departamento de Salud de Alicante – Hospital General.**

**Autor:** Raya Martínez de Abellanosa, Blanca

**Tutora:** Palacios Marqués, Ana María

**Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Miguel Hernández.**

**Curso académico 2022-2023**

**Convocatoria de mayo**

## ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	2
2.	ABSTRACT .....	4
3.	INTRODUCCIÓN .....	6
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	10
	a. Hipótesis.....	10
	b. Objetivos .....	10
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
	a. Tipo de estudio .....	11
	b. Población de estudio.....	11
	c. Variables del estudio (ANEXO II).....	12
	d. Descripción del cribado.....	13
	e. Aspectos éticos .....	13
	f. Recogida de datos.....	13
	g. Análisis estadístico.....	14
6.	RESULTADOS.....	15
	a. Modificación del punto de corte: .....	20
	b. Número necesario para cribar (NNS) y número necesario a tratar (NNT): .....	20
	c. Comparación del rendimiento de la estrategia de cribado poblacional frente a la estrategia de cribado contingente .....	21
	d. Estudio de costes: .....	22
7.	DISCUSIÓN .....	24
	a. Dificultades y limitaciones .....	28
	b. Consideraciones y futuras investigaciones .....	28
8.	CONCLUSIONES.....	29
9.	BIBLIOGRAFÍA .....	30
10.	ANEXOS.....	34

## 1. RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico específico de la gestación que se asocia con una importante morbimortalidad materna y neonatal. El tratamiento preventivo con aspirina en las mujeres con alto riesgo de desarrollar PE reduce la incidencia de PE precoz (PEP). El objetivo de este estudio es determinar el rendimiento diagnóstico del cribado combinado poblacional de PE de primer trimestre en el Departamento de Salud de Alicante-Hospital General (DSA – HG). Se compararán los resultados obtenidos con los del cribado contingente que se realizaba anteriormente en dicho Departamento, tanto en términos de efectividad como de costes.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo sobre el cribado de PE de 1º trimestre realizado en el DSA – HG durante el periodo 01/06/2021 al 31/05/2022. La variable principal del estudio ha sido la aparición de PEP. Para el análisis de la efectividad del cribado se ha utilizado la calculadora disponible en: <http://evalmed.es/category/calculadora/>. Para el análisis del número necesario a tratar se utilizó la calculadora disponible en: <http://evalmed.es/category/calculadora/>. Para el estudio de costes, se han usado como referencia los datos económicos proporcionados por la Dirección Económica del Hospital General Universitario (HGU) Dr. Balmis.

**Resultados:** En la población a estudio (n = 1.496), la incidencia de PE global fue del 2,27% y la de PEP fue del 0,40%. La tasa de detección del cribado fue del 66,7%, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 5,44% y una especificidad del 94,6%. Tras el ajuste del efecto de la aspirina, la tasa de detección habría sido de 83,3%, TFP del 5,06% y especificidad del 94,9%. El número necesario a cribar y el número necesario a tratar de la aspirina fue

1/249 y 1/14 respectivamente. La implementación poblacional del cribado combinado, con respecto al cribado contingente, evitó 4 casos de PE precoz, suponiendo un ahorro de 72.669,29 €.

**Conclusiones:** La implantación poblacional del cribado de la PE precoz en el primer trimestre y la intervención profiláctica con aspirina tiene el potencial de reducir la incidencia de PE precoz y un ahorro de costes al sistema, lo cual hace que sea rentable su implantación en el entorno sanitario público.

**Palabras clave:** Preeclampsia, cribado combinado de 1º trimestre de PE, preeclampsia precoz, distribución gaussiana, prevención primaria, aspirina, análisis costo beneficio



## 2. ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Pre-eclampsia (PE) is a gestation-specific multisystem disorder associated with significant maternal and neonatal morbidity and mortality. Preventive aspirin therapy in women at high risk of developing PE reduces the incidence of early PE. The aim of this study is to assess the diagnostic accuracy of population combined screening of first-trimester PE in the Department of Health of Alicante-General Hospital. The results obtained will be compared with those of the contingent screening previously carried out in this Department, in terms of effectiveness and costs.

**Material and methods:** A descriptive, observational, and retrospective study of 1st trimester PE from 01/06/2021 to 31/05/2022. The main variable of the study was the occurrence of early PE. The calculator was available at: <http://evalmed.es/category/calculadora/> and was used to analyse the effectiveness of the screening. The calculator available at: <http://evalmed.es/category/calculadora/> was used to analyze the number need to treat. The economic data provided by the Economic Department of University General Hospital were used as a reference for the cost study.

**Results:** In the study population (n = 1,496), the incidence of overall PE was 2.27% and that of early PE was 0.40%. The screening detection rate was 66.7%, with a false positive rate (FPR) of 5.44% and a specificity of 94.6%. After adjustment for the effect of aspirin, the detection rate would have been 83.3%, FPR 5.06%, and specificity 94.9%. The number needed to screen, and number needed to treat with aspirin was 1/249 and 1/14 respectively. Compared to contingent screening, the implementation of population combined screening has avoided 4 cases of early PE, saving €72,669.29.

**Conclusions:** Population implementation of early first-trimester PE screening and prophylactic aspirin intervention has the potential to reduce the incidence of early PE

and cost savings to the system, making it cost-effective to implement in the public health setting.

**Keywords:** preeclampsia, first-trimester screening, early-onset preeclampsia, Gaussian model, prevention, aspirin, pregnancy screening, cost-effectiveness analysis.



### 3. INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es un trastorno multisistémico específico de la gestación que afecta al 2-3% de las embarazadas. Se asocia con una importante morbilidad materna y neonatal, principalmente debida a la necesidad de una finalización pretérmino de la gestación y a su asociación con retraso del crecimiento fetal<sup>1,2</sup>. Además de las complicaciones iniciales, la PE se asocia con complicaciones a largo plazo tanto en la madre (especialmente cardiovasculares, metabólicas, deterioro cognitivo y enfermedad renal crónica) como en la descendencia (especialmente déficit en el neurodesarrollo, resistencia a la insulina, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares e hipertensión)<sup>3</sup>. La PE es un síndrome que cursa con la presentación de hipertensión arterial (definida por una presión arterial sistólica a  $\geq 140$  mmHg y/o presión arterial diastólica a  $\geq 90$  mmHg) después de la semana 20 de gestación asociada a al menos uno de los siguientes criterios: proteinuria, disfunción orgánica materna clínica o analítica y/o disfunción útero placentaria (Tabla 1)<sup>1,2</sup>.

<b>CLÍNICOS</b>	<b>Alteraciones neurológicas:</b> Alteraciones visuales persistentes, estupor, cefalea o clonus.
	<b>Epigastralgia</b> o dolor en hipocondrio derecho
	<b>Oliguria</b> (< 30-35 ml/h o <500 ml/24h)
<b>ANALÍTICOS</b>	<b>Insuficiencia renal</b> (creatina en sangre $\geq 90$ $\mu\text{mol/l}$ o 1 mg/dl)
	<b>Elevación de las transaminasas</b> (por encima del doble del límite alto de la normalidad)
	<b>Trombocitopenia</b> (<100.000/ $\mu\text{dl}$ )
	<b>Hemólisis:</b> esquistocitosis, elevación LDH >600 UI/l, aumento de la bilirrubina o disminución de la haptoglobina
	<b>CID:</b> aumento TP o del dímero-D, disminución del fibrinógeno

LDH: lactato deshidrogenasa; CID: coagulación intravascular diseminada; TP: tiempo protrombina.

**Tabla 1:** Signos y síntomas de disfunción orgánica materna. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension antenatal assessment of pre-eclampsia risk. 2019<sup>4</sup>.

Según el momento en que se requiera la finalización de la gestación la PE se clasifica en: PE precoz (PEP), la cual requiere parto antes de las 34 semanas y se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones maternas y una mayor morbilidad perinatal, y PE tardía (PET), la cual requiere parto a partir de las 34 semanas<sup>1,5</sup>.

Uno de los principales desafíos de la obstetricia moderna es identificar las mujeres con alto riesgo de desarrollar PE, en las que, realizar una intervención farmacológica temprana, permita reducir la incidencia de la enfermedad, y, por otro lado, minimizar la aparición de complicaciones, mediante un estrecho seguimiento que permita el diagnóstico temprano de la enfermedad<sup>6</sup>.

Diferentes sociedades científicas<sup>3,4,7,8</sup> (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada (SOGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE)) recomiendan administrar ácido acetilsalicílico (AAS) a aquellas gestantes con factores de riesgo clínicos y epidemiológicos de presentar esta entidad (Tabla 2). Sin embargo, este enfoque de cribado tiene un rendimiento predictivo limitado, la recomendación de la NICE logra solamente una tasa de detección (TD) para la PE pretérmino (la cual requiere parto <37+0 semanas) y a término del 41% y del 34% respectivamente, con una tasa de falsos positivos (TFP) del 10%<sup>3,9</sup>.

RIESGO ELEVADO	RIESGO MODERADO
Trastorno hipertensivo del embarazo en gestación anterior	Primigesta
Patología renal previa	Edad materna $\geq$ 40 años
Lupus eritematoso sistémico	Periodo intergenésico > 10 años
Síndrome antifosfolípido	IMC > 35 kg/m <sup>2</sup> (primera visita de gestación)
Diabetes Mellitus	Historia familiar de PE
Hipertensión arterial crónica	Gestación múltiple

IMC: índice de masa corporal

**Tabla 2:** Factores de riesgo materno de preeclampsia. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension antenatal assessment of pre-eclampsia risk. 2019<sup>4</sup>.

En los últimos años se han producido avances en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad que han permitido el desarrollo de nuevas herramientas de predicción, diagnóstico y prevención. Un modelo de cribado es el algoritmo propuesto por la Fetal Medicine Foundation (FMF)<sup>10</sup> que permite calcular el riesgo individual de PE en el primer trimestre de gestación. Utiliza el teorema de Bayes y combina el riesgo a priori para cada paciente (características maternas e historial médico), con los resultados de marcadores biofísicos (presión arterial media (PAM) e índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPAUt) y bioquímicos (proteína plasmática A asociada al embarazo: PAPP-A y factor de crecimiento placentario: PIGF) en suero materno entre las 11-13 semanas de gestación. Este modelo consigue, para una incidencia de PE del 2,9%, una TD de PE que requiere parto antes de la semana 32, 37 y después de la semana 37 del 89%, 75% y 47%, con una TFP del 10%<sup>11</sup>. Una de las ventajas de este modelo de cribado es que ha sido validado, tanto interna como externamente, en diferentes poblaciones<sup>4,11,12</sup>.

Posteriormente el estudio ASPRE demostró que la administración de aspirina (150 mg/día desde 11-14 semana hasta la semana 36), en aquellas gestantes identificadas mediante el cribado combinado en el primer trimestre como “Alto Riesgo de PEP”, era capaz de reducir la incidencia de PE pretérmino en un 62%<sup>6</sup>.

En el año 2019, la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recomendó el cribado universal de PE mediante el modelo de cribado combinado de primer trimestre que incluye factores de riesgo maternos y marcadores biofísicos y bioquímicos.<sup>1</sup> Posteriormente, la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, en el protocolo de actualización de PE publicado en 2020, recomendó el modelo combinado como primera opción de cribado de PE<sup>2</sup>.

Desde el punto de vista económico, la PE supone un mayor uso de recursos sanitarios, fundamentalmente cuando requiere parto prematuro y cuidados neonatales prolongados. De forma que la predicción precoz y la prevención de PEP supondrían un ahorro de los costes asociados<sup>13-19</sup>.

En el Departamento de Salud de Alicante – Hospital General (DSA-HG) se realizó desde el 01/06/2018 hasta el 31/05/2021 una estrategia de predicción y prevención de PE utilizando el cribado combinado de forma contingente (ANEXO I). Los resultados del rendimiento de este método de cribado durante el periodo 01/06/2018 hasta el 31/05/2020 mostraron que la incidencia de PE fue del 2,19%, siendo la incidencia de PEP del 0,47% y la de PET del 1,72%. La TD de la PEP fue del 40% con una TFP del 3,59%, aunque teniendo en cuenta el papel preventivo de la aspirina la TD habría sido del 52% con una TFP del 3,54%.

Con el fin de aumentar la capacidad de predicción y prevención se realizó una modificación del protocolo, y, desde el 1 de junio de 2021, se realiza el cribado combinado completo de primer trimestre a todas las gestantes del Departamento.

Aunque el algoritmo multiparamétrico ha mostrado una alta sensibilidad para la predicción de la PE, se ha observado un menor rendimiento cuando se aplica a poblaciones distintas de la población de la que se derivó<sup>5</sup>. Una revisión sistemática de 96 modelos para la predicción de la PE realizada en 2015 mostró que sólo 5 habían sido validados externamente, en general con rendimientos de predicción inferiores a los reportados en las poblaciones de derivación<sup>12</sup>.

El propósito de este estudio es, por tanto, determinar la efectividad del cribado poblacional de preeclampsia en el DSA – HG mediante el cribado combinado de primer trimestre, así como el impacto económico que supone, comparado con el cribado contingente.

#### **4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

##### **a. Hipótesis**

La implantación de un programa de cribado poblacional de predicción de PE durante el primer trimestre y el tratamiento profiláctico con AAS a las gestantes con resultado de “Alto Riesgo de PEP” conseguirá reducir la incidencia de PEP.

##### **b. Objetivos**

###### **Principal**

- Determinar la tasa de detección de la PEP de un programa de cribado poblacional de la PE utilizando el cribado combinado de primer trimestre.

## **Secundarios**

- Estimar la incidencia de PE global, precoz y tardía en el periodo 01/06/2021 al 31/05/2022.
- Determinar el rendimiento del cribado poblacional mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), tasa de falsos negativos (TFN), tasa de falsos positivos (TFP), y razón de probabilidad positiva y negativa del cribado combinado de PE durante el mismo periodo.
- Obtener el número necesario a cribar (NNS) y el número necesario a tratar (NNT).
- Comparar el rendimiento obtenido mediante el cribado poblacional con el obtenido mediante el cribado contingente.
- Comparar el impacto socioeconómico de la implantación del cribado de PE poblacional con respecto al cribado de PE contingente en términos de coste-efectividad.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a. Tipo de estudio**

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, y retrospectivo.

### **b. Población de estudio**

Gestantes que realizaron el cribado del primer trimestre de PE en el DSA-HG desde el 01/06/2021 al 31/05/2022.

- Criterios de inclusión:

- Gestantes a las que se les ha realizado el cribado de PE en el primer trimestre del embarazo en el DSA-HG durante el periodo mencionado.
- Disponer de los resultados referentes al parto.
- Criterios de exclusión:
  - Aborto.
  - Muerte fetal intrauterina.

### c. Variables del estudio (ANEXO II)

- Variable principal:
  - Preeclampsia precoz
- Variables explicativas:
  - Variables maternas:
    - Edad
    - Número de fetos
    - Nulípara
    - Historia personal de PE o retraso del crecimiento intrauterino
    - Historia familiar de PE o retraso del crecimiento intrauterino (madre o hermana)
    - Hipertensión arterial (HTA) crónica
  - Variables del cribado combinado de PE:
    - Múltiplo de mediana (MoM) Presión Arterial
    - MoM IP Medio A. Uterinas
    - MoM PAPP-A
    - MoM PIGF

- Resultado cribado de “Alto Riesgo de PEP”
- Variables resultado obstétrico:
  - Preeclampsia
  - Preeclampsia precoz
  - Preeclampsia tardía
  - Preeclampsia puerperal
  - Hipertensión inducida por el embarazo
  - Síndrome de HELLP
  - Eclampsia

#### **d. Descripción del cribado**

En el ANEXO III se describe la sistemática del cribado combinado completo del primer trimestre.

#### **e. Aspectos éticos**

Este estudio cuenta con el dictamen favorable del proyecto de investigación por parte del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del DSA-HG (Ref. CEIm: PI2023-040 - Ref. ISABIAL: 2023-056) (ANEXO IV) y de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández (230207094110) (ANEXO V).

#### **f. Recogida de datos**

Los resultados de las variables previamente descritas se obtuvieron de la consulta de la historia clínica digital, disponible en *Orion Clinic*. Los datos de cada paciente se recopilaron individualmente en orden por número de registro en la Hoja de Recogida de datos anonimizada. Se incorporaron a una hoja de cálculo anonimizada de Microsoft Excel<sup>®</sup> de uso exclusivo para el investigador, para su procesamiento y análisis posterior.

El manejo de datos y su confidencialidad se realizó siguiendo la ley de autonomía del paciente y los estándares de ética de la declaración de Helsinki.

#### **g. Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (según la distribución de normalidad o no de la variable). El estudio descriptivo de las variables cualitativas se efectuó mediante medidas de frecuencia absolutas y relativas (n y %).

Para el análisis de los indicadores del grado de efectividad de las pruebas de cribado se utilizó la calculadora de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN disponible on-line en: <http://evalmed.es/category/calculadora/>

Para el análisis del riesgo relativo y el NNT se utilizó la calculadora para variables dicotómicas disponible en: <http://evalmed.es/category/calculadora/>.

Para la realización del estudio de coste-efectividad se han tomado como referencia los datos económicos proporcionados por la Dirección Económica del HGU Dr. Balmis referentes al año 2021 (Tabla 3).

Servicio sanitario	Coste (€)
Hospitalización de Obstetricia	359,21
Estancia en Reanimación	1.356,70
Cesárea/parto	2.463,41
Estancia en UCI Neonatal	1.739,51
1º Consulta de Obstetricia	69,27
Técnica obstétrica	41,56
Obtención del PIGF	25
Caja de 28 comprimidos AAS 150 mg	2,5
24 semanas de tratamiento con AAS 150 mg/día	15
Cribado combinado 1º trimestre (técnica obstétrica + PIGF)	66,56

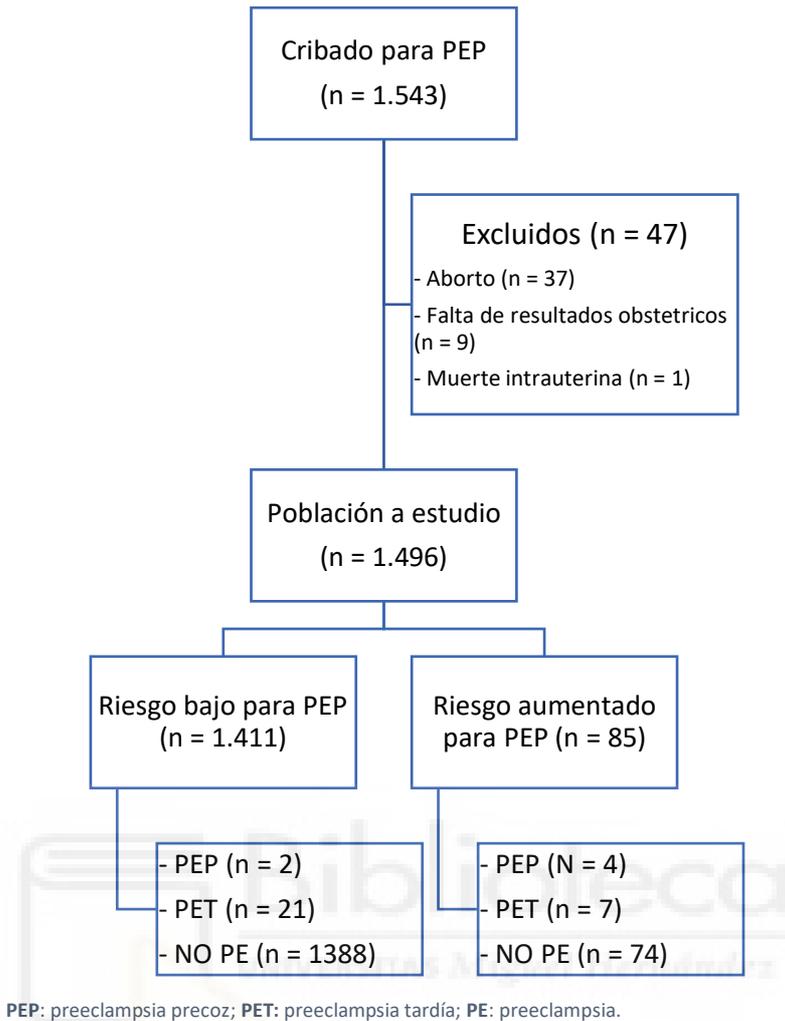
€ euros; UCI: unidad de cuidados intensivos; PIGF: factor de crecimiento placentario; AAS: ácido acetilsalicílico

**Tabla 3.** Coste estimado del cribado prenatal, parto y tratamiento de la preeclampsia (PE) por embarazo en HGU Dr. Balmis.

## 6. RESULTADOS

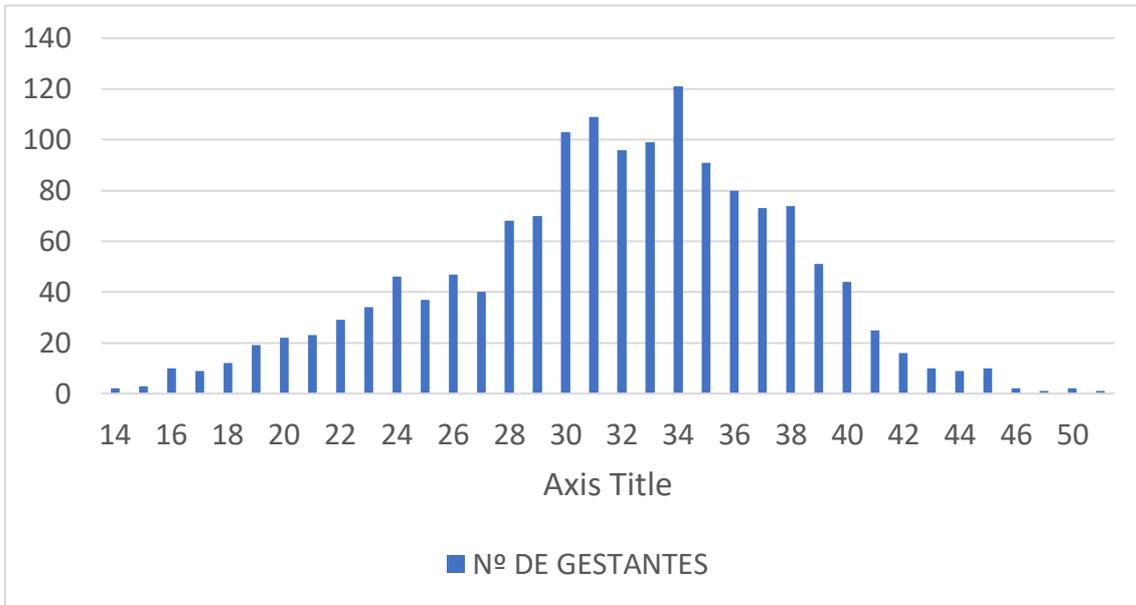
En el DSA – HG se realizaron, durante el periodo del 01/06/2021 al 31/05/2022, un total de 1.543 cribados combinados de PE de primer trimestre (Figura 1). De las gestaciones en las que se realizó dicho cribado, 37 casos finalizaron en aborto, hubo un caso de muerte fetal intrauterina a las 30 semanas de gestación y no se dispuso de los resultados obstétricos y perinatales en 9 casos.

Por tanto, se analizaron los resultados de 1.496 cribados. En estas, hubo un total de 34 PE, 6 PE precoces, 24 PE tardías y 4 PE durante el puerperio. La incidencia de PE global durante el periodo de estudio fue del 2,27%, la de PEP fue del 0,40% y la de PET (incluida la puerperal) fue del 1,87%.



**Figura 1:** Diagrama de flujo que resume población incluida en el estudio.

1.468 cribados fueron realizados en gestaciones únicas y 28 en gestaciones gemelares. La mediana [rango intercuartílico] de edad de las gestantes a las que se realizó el cribado durante el periodo de estudio fue de 35 [28-36]. En la figura 2 se presenta la distribución de las gestantes según la edad.



**Figura 2:** Gráfica de la distribución de las gestantes según la edad.

Se realizó un análisis descriptivo de las gestantes con resultado de “Alto Riesgo de PEP” en el cribado (Tabla 4).



	PEP (n= 4)	No PE (n= 81)
<b>Edad</b> (Mediana y rango intercuartílico)	35 [33,25-36,25]	32 [28-37]
<b>Hª familiar PE</b> (n y%)	0 (0)	5 (6,57)
<b>HTA crónica</b> (n y%)	1 (25)	7 (9,21)
<b>Hª personal PE</b> (n y %)	1 (25)	18 (23,68)
<b>Nulípara</b> (n y %)	2 (50)	37 (48,68)
<b>FIV</b> (n y %)	1(25)	8 (10,52)
<b>PAM mmHg</b> (Mediana y rango intercuartílico)	99 [95,5-100,16]	97,33 [92,33-103]
<b>PAM MoM</b> (Mediana y rango intercuartílico)	1,14 [1,1-1,14]	1,21 [1,125-1,265]
<b>IPAUt Medio</b> (Mediana y rango intercuartílico)	2,42 [2,22-2,45]	2,04 [1,77-2,39]
<b>IPAUt Medio MoM</b> (Mediana y rango intercuartílico)	1,49 [1,41-1,53]	1,37 [1,18-1,61]
<b>PAPP-A</b> (Mediana y rango intercuartílico)	1,38 [0,67-3,91]	0,92 [0,615-1,805]
<b>PAPP-A MoM</b> (Mediana y rango intercuartílico)	1,215 [0,95-1,38]	0,77 [0,545-1,055]
<b>PIGF pg/mL</b> (Mediana y rango intercuartílico)	23 [17,5-30,25]	24 [19-32,5]
<b>PIGF MoM</b> (Mediana y rango intercuartílico)	0,645 [0,62-0,68]	0,85 [0,67-0,99]

PEP: preeclampsia precoz; PE: preeclampsia; HTA: hipertensión arterial; FIV: fecundación in vitro; PAM: presión arterial media; MoM: múltiplos de la mediana; IPAUt: índice de pulsabilidad de las arterias uterinas; PAPP-A: proteína plasmática A asociada al embarazo; PIGF: factor de crecimiento placentario.

**Tabla 4:** Análisis descriptivo de las gestantes con cribado de PE “Alto Riesgo de PEP”.

De los 1.468 cribados realizados, 85 fueron informados de “Alto Riesgo de PEP”, lo cual representó el 5,7% del total de cribados realizados. 1.411 fueron informados de “Bajo riesgo de PEP”, es decir, el 94,3%. Los resultados de cada grupo se detallan en la tabla 5.

	PE PRECOZ	NO PE PRECOZ	Total
<b>Cribado “Alto Riesgo PEP”</b>	4	81	85
<b>Cribado “Bajo Riesgo PEP”</b>	2	1.409	1.411
<b>Total</b>	6	1.490	1.496

PE: preeclampsia; PEP: preeclampsia precoz

**Tabla 5:** Tabla de contingencia del cribado de PE poblacional.

La TD de PEP fue del 66,7% con una TFP del 5,44%. En la tabla 6 se muestra el rendimiento diagnóstico del cribado.

<b>Rendimiento del cribado poblacional</b>	<b>% (IC 95%)</b>
<b>Sensibilidad</b>	66,7 (30 – 90,3)
<b>Especificidad</b>	94,6 (93,3 – 95,6)
<b>VPP</b>	4,7 (1,8 – 11,5)
<b>VPN</b>	99,9 (99,5 –100)
<b>TFP</b>	5,44
<b>TFN</b>	33,34
<b>LR +</b>	12,26 (6,7-22)
<b>LR -</b>	0,35 (0,11-1,09)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; TFP: tasa de falsos positivos; TFN: tasa de falsos negativos; LR+: razón de probabilidad positiva; LR-: razón de probabilidad negativa.

*Tabla 6: Resultados del cribado combinado poblacional*

Sin embargo, hemos de tener en cuenta que todas las gestantes cuyo cribado fue informado como de “Alto Riesgo de PEP” recibieron tratamiento con AAS a dosis de 150 mg/noche. Según los resultados del estudio ASPRE<sup>5</sup> la AAS es capaz de prevenir hasta en un 60% la aparición de la PEP. Esto significa que las 4 PEP que hemos tenido representan el 40% de PEP que no ha sido capaz de prevenir la AAS, por tanto, en el hipotético caso de que las gestantes con cribado de “Alto Riesgo de PEP” no hubiesen tomado AAS, habríamos tenido 6 casos más. Así pues, la incidencia de PEP habría sido del 0,8%, la sensibilidad (IC 95%) del cribado habría sido del 83,3% (55,2-95,3%) y la especificidad (IC 95 %) del 94,9% (93,7-95,9%) con una TFP del 5,06% y una TFN del 16,7%. El VPP (IC 95%) y VPN (IC 95%) habría sido del 11,8% (6,5-20,3) y 99,9% (99,5-100%) respectivamente; la razón de probabilidad positiva habría sido del 16,49 y la negativa del 0,18.

### a. Modificación del punto de corte:

Uno de los casos que fue un falso negativo (FN) del cribado presentó un valor del cribado de 1/340. Con el fin de aumentar la sensibilidad podría modificarse el punto de corte a 1/350. Con dicho punto de corte, habríamos tenido un total de 98 cribados de “Alto Riesgo de PEP”, y en dicho grupo habríamos tenido 5 casos de PEP y un único FN.

En la tabla 7 se presenta el rendimiento del cribado poblacional según el punto de corte empleado.

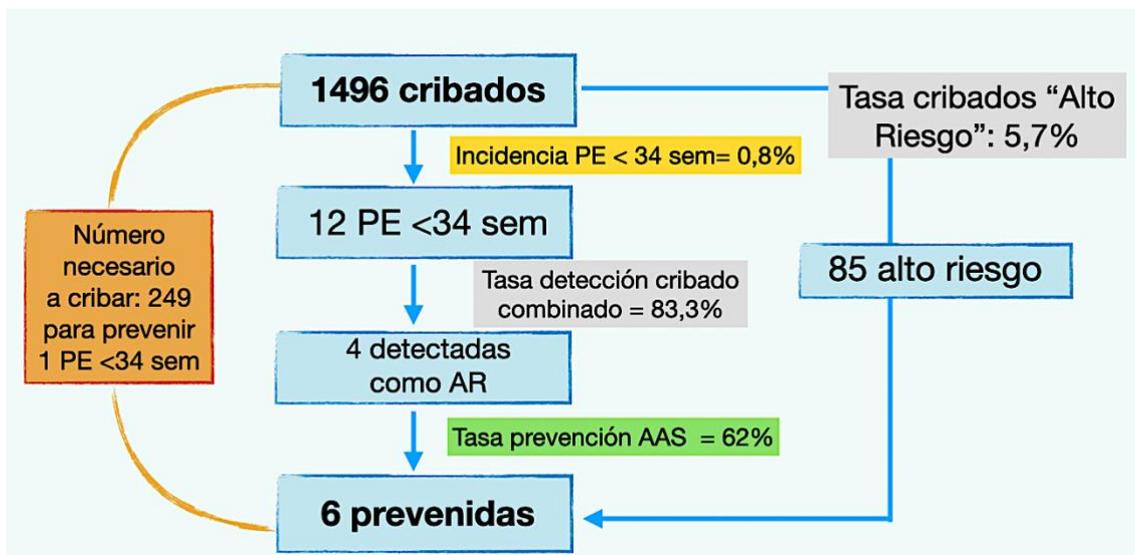
	<b>Cribado combinado poblacional: punto de corte 1/150 % (IC 95%)</b>	<b>Cribado combinado poblacional: punto corte 1/350 % (IC 95%)</b>
<b>Sensibilidad</b>	66,7 (30 – 90,3)	83,3 (43,6 – 97)
<b>Especificidad</b>	94,6 (93,3 – 95,6)	93,8 (92,4 – 94,9)
<b>VPP</b>	4,7 (1,8 – 11,5)	5,1 (2,2 – 11,4)
<b>VPN</b>	99,9 (99,5 – 100)	99,9 (99,6 – 100)
<b>TFP</b>	5,44	6,24
<b>TFN</b>	33,34	16,67
<b>LR +</b>	12,26 (6,7-22)	13,35 (8,87-20)
<b>LR -</b>	0,35 (0,11-1,09)	0,18 (0,03-1,06)

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; TFP: tasa de falsos positivos; TFN: tasa de falsos negativos; LR+: razón de probabilidad positiva; LR-: razón de probabilidad negativa.

*Tabla 7: Rendimiento del cribado combinado poblacional según el punto de corte.*

### b. Número necesario para cribar (NNS) y número necesario a tratar (NNT):

Uno de los indicadores utilizado para valorar el rendimiento de un método de cribado es el NNS, que hace referencia al número de sujetos que se deben cribar para prevenir la aparición de un caso de la patología que estamos cribando<sup>3</sup>. En nuestro caso obtendríamos un NNS de 1/249 (Figura 3). El NNT indicaría el número de sujetos que se deben tratar para prevenir la aparición de un caso de la patología que queremos prevenir<sup>20</sup>. En nuestro caso el NNT (IC 95%) obtenido sería de 14 (6-51).



PE: preeclampsia; AR: alto riesgo; AAS: ácido acetilsalicílico

**Figura 3:** Rendimiento del cribado de PE combinado poblacional teniendo en cuenta la prevención de la AAS.

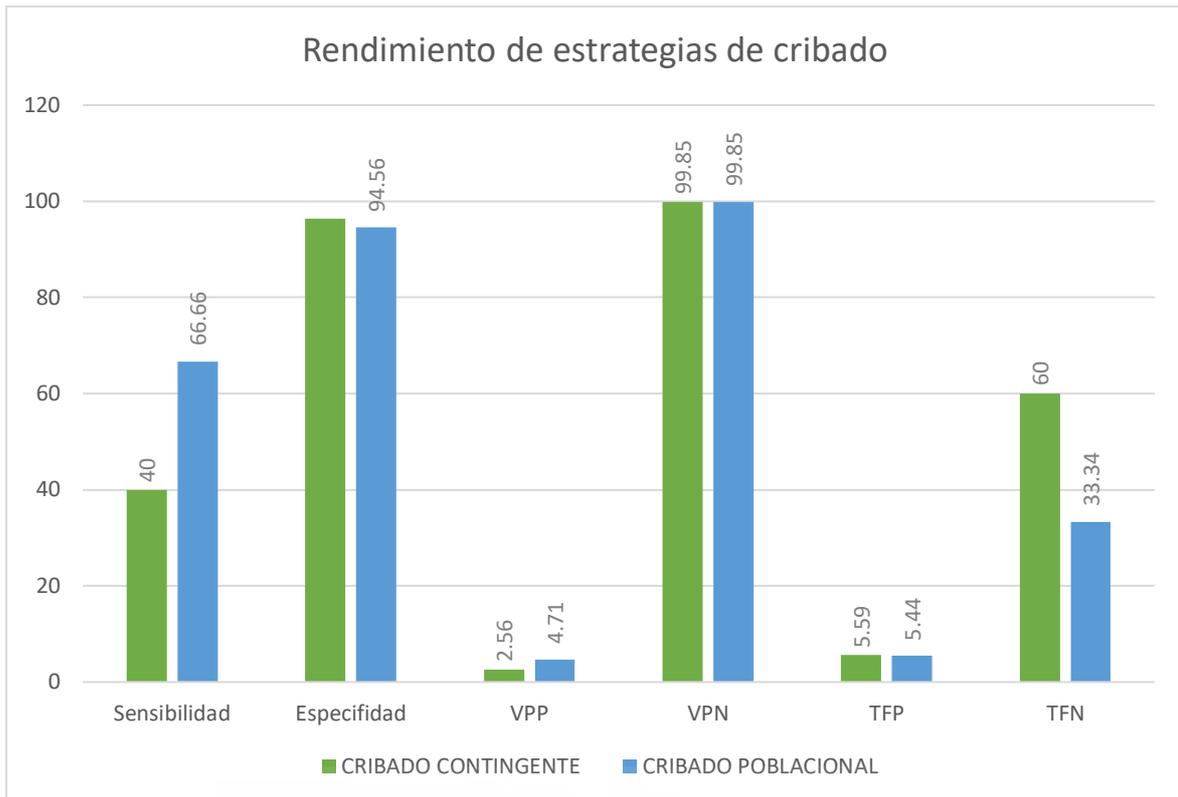
### c. Comparación del rendimiento de la estrategia de cribado poblacional frente a la estrategia de cribado contingente

En la tabla 8 y figura 4 se presentan el rendimiento de ambas estrategias de cribado, sin tener en cuenta el papel preventivo de la AAS:

	CRIBADO CONTINGENTE % (IC 95%)	CRIBADO POBLACIONAL % (IC 95%)
<b>Sensibilidad</b>	40 (10-70)	66,7 (30 – 90,3)
<b>Especificidad</b>	96,4 (96-97)	94,6 (93,3 – 95,6)
<b>VPP</b>	2,6 (0-5)	4,7 (1,8 – 11,5)
<b>VPN</b>	99,9(99,5 –100)	99,9 (99,5 –100)
<b>TFP</b>	3,59	5,44
<b>TFN</b>	60	33,34

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; TFP: tasa de falsos positivos; TFN: tasa de falsos negativos.

**Tabla 8:** Rendimiento del cribado combinado realizado de forma contingente y del cribado realizado de forma poblacional.



**Figura 4:** Representación gráfica comparativa de las diferentes estrategias de cribado.

#### d. Estudio de costes:

##### **Cálculo del coste del cribado poblacional**

El coste unitario de un cribado se ha establecido en 66,56 €, incluyéndose el coste de la técnica obstétrica y de la determinación del PIGF (no se ha incluido el coste de la 1ª consulta de Obstetricia, pues ésta forma parte del protocolo de control de la gestación).

El coste del tratamiento profiláctico fue de 1.275 € (85 casos de PE en tratamiento con AAS 150 mg) (Tabla 3).

En la tabla 9 se muestran los costes de los dos casos de PE que fueron FN del cribado, de forma que el coste medio de un caso de PE fue de 43.379,51€.

	CASO 1	CASO 2
<b>Estancia Hospitalaria Obstetricia</b>	8 días x 359,21= 2.873,68€	11 días x 359,21= 3.951,31€
<b>Cesárea</b>	2.463,41€	2.463,41
<b>Estancia Reanimación</b>	2 días x 1.356,70= 2.713,4€	2 días x 1.356,70= 2.713,4€
<b>Estancia en UCIN</b>	19 días x 1.739,51= 33.050,69€	21 días x 1.739,51= 36.529,71€
<b>TOTAL</b>	<b>41.101,18 €</b>	<b>45.657,83 €</b>

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal; €: euros

*Tabla 9: Costes asociados a los dos casos de PE que fueron falsos negativos del cribado.*

El coste total de la implementación poblacional de un programa de cribado combinado de PE de 1º trimestre durante un año en el DSA – HG ha sido de 187.607,77 €. En dicho coste se ha incluido:

- El coste de los 1.496 cribados realizados:  $1.496 \times 66,56 = 99.573,76$  €.
- Coste del tratamiento con AAS:  $85 \times 15 = 1.275$  €.
- Coste de los 2 episodios de PE correspondientes a los FN del cribado: 86.759,01 €.

### **Cálculo del coste del cribado contingente**

Si a las gestantes del estudio ( $n = 1.492$ ) les hubiésemos realizado el cribado contingente, teniendo en cuenta que éste presentó en nuestro medio una sensibilidad del 52%, con una tasa de cribados de “Alto riesgo de PEP” del 3,67%, y para una incidencia de PEP en este grupo del 0,80% (12 casos de PEP), los resultados obtenidos habrían sido los siguientes: 46 gestantes habrían tenido un cribado de “Alto riesgo de PEP”, de estas, 6 habrían desarrollado PEP. Habríamos tenido 6 casos de FN, lo cual representa 4 FN más que con el cribado poblacional.

El coste teórico del cribado contingente sería 264.028,82 €, incluyéndose:

- El coste de los 46 cribados realizados:  $46 \times 66,56 = 3.061,76$  €.
- Coste del tratamiento con AAS:  $46 \times 15 = 690$  €.
- Coste de los 6 episodios de PE correspondientes a los FN del cribado:  
 $6 \times 43.479,51 = 260.277,06$  €.

Con el cribado poblacional, respecto al cribado contingente, se han evitado 4 casos de PEP, lo que suponen un ahorro de coste de 76.421,05 €.

## 7. DISCUSIÓN

En el DSA – HG, la implementación de un protocolo de predicción y prevención de PE, que incluyó la realización del cribado poblacional de PE mediante el algoritmo combinado de primer trimestre y la administración de AAS en las gestantes cribadas de alto riesgo, se tradujo en una TD de la PEP teórica del 83,3% y en la prevención de la aparición de la enfermedad en 6 casos.

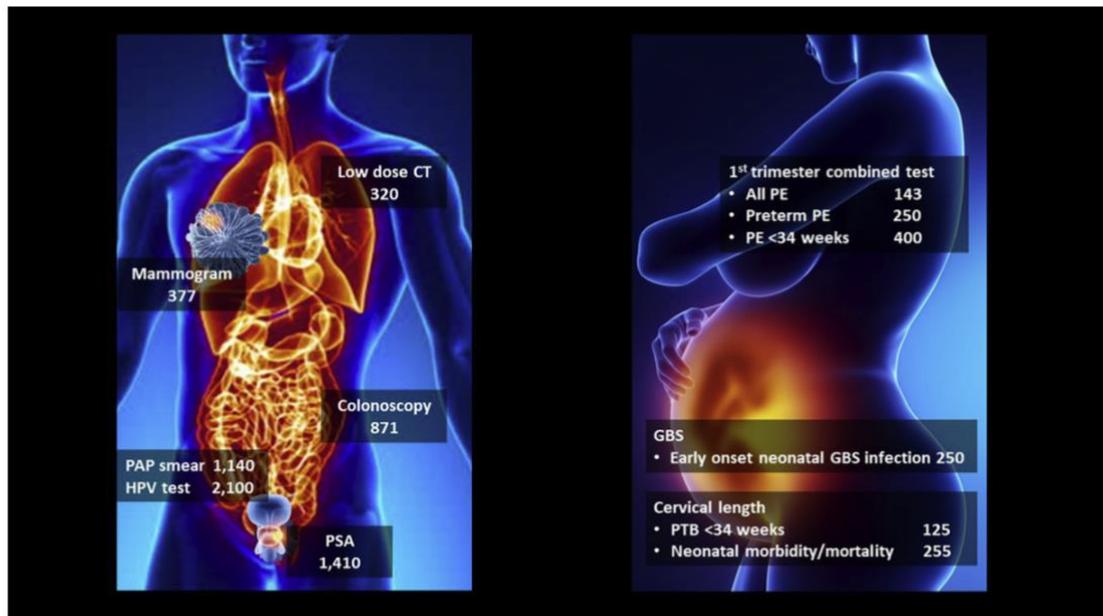
El modelo de cribado utilizado fue el modelo multivariante de distribución gaussiana incluido en la plataforma SsdwLab 6 (Roche diagnostics®). El rendimiento de dicho modelo fue publicado por Bernat Serra et al.<sup>5</sup> Los autores comunicaron una TD de PEP del 94,1% con una TFP del 10%. La incidencia de la PEP en dicho estudio fue del 0,2%, algo menor a la que obtuvimos en nuestro estudio (0,40%). Nuestra TD de PEP también fue algo menor (83,3%), así como la TFP que obtuvimos (5,44%). En el estudio ASPRE la incidencia de PEP, en el grupo de mujeres que recibieron tratamiento con AAS, fue del 0,40%, al igual que en nuestro estudio<sup>6</sup>.

Si comparamos el cribado poblacional de PE con la anterior estrategia de cribado: el cribado contingente, se ha conseguido aumentar la TD o la sensibilidad en un 67%, lo

cual lleva implícito la posibilidad de poder prevenir un mayor número de casos de PEP. Sin embargo, la especificidad sólo disminuyó en un 1,9%.

El punto de corte de una prueba de cribado se establece en función de la TD y de falsos positivos que se desee obtener<sup>21</sup>. En el caso del cribado de la PE, dada la severidad de la enfermedad, las consecuencias de un FN son peores que el “sobreatamiento” de un falso positivo<sup>3</sup>. Por tanto, a tenor de los resultados obtenidos, pensamos que modificar el punto de corte hasta 1/350 aumentaría la sensibilidad del cribado (del 66,6% al 83,33%, sin tener en cuenta el papel profiláctico del AAS), a expensas de un discreto aumento de la TFP (del 5,44% al 6,24%). En nuestro medio, y con los resultados de este estudio, el modificar el punto de corte hasta aumentar la TFP al 10% no habría supuesto aumentar la tasa de detección.

En medicina clínica el NNS constituye una herramienta útil para medir el beneficio del cribado<sup>3</sup>. El NNS que obtuvimos en nuestro estudio fue de 249, es decir, necesitamos cribar a 249 gestantes para prevenir un caso de PEP. Dicho NNS es similar al obtenido por Rolnik et al.<sup>6</sup> Basándose en los datos del estudio ASPRE, Chaemsaitong et al.<sup>3</sup> determinaron el NNS de 143 para prevenir un caso de PE y de 250 para prevenir un caso de PE pretérmino. En la figura 5 se presentan el NNS de diferentes cribados en obstetricia y oncología.



CT: Tomografía computarizada; GBS: Estreptococo Grupo B; HPV: Virus del papiloma humano; PAP: Papanicolaou; PSA: antígeno prostático específico; PTB: nacimiento pretérmino.

**Figura 5:** NNS en oncología clínica y obstetricia. Chaemsaitong. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol* 2022<sup>3</sup>.

El NNT permite valorar la utilidad de una intervención para obtener beneficio<sup>20</sup>. El NNT que obtuvimos en nuestro estudio fue de 14, es decir, necesitamos tratar a 14 gestantes para prevenir un caso de PEP. Según los resultados del ensayo ASPRE, 38 mujeres con alto riesgo de preeclampsia pretérmino necesitan ser tratadas con aspirina a 150 mg para evitar 1 caso<sup>22</sup>.

En nuestro estudio, la implementación del cribado combinado de 1º trimestre poblacional ha conseguido evitar el desarrollo de 4 PEP y ha supuesto un ahorro de 76.421,05 € respecto a la estrategia de cribado contingente. Esta cantidad representa los euros ahorrados a corto plazo, ya que no hemos tenido en cuenta los costes a largo plazo que supone la enfermedad tanto para la madre como para su descendencia.

Estudios teóricos que compararon el cribado basado en factores de riesgo clínicos y epidemiológicos con el cribado completo recomendado por FMF, concluyeron que esta última forma de cribado es coste efectiva (Tabla 10)<sup>13-15,23</sup>. Sólo el estudio de Mewes et

al.<sup>23</sup> en Alemania concluyó que el cribado combinado completo no era costo rentable, ya que suponía un coste adicional de 14€ por cada gestante cribada. Al igual que nuestro estudio, los estudios teóricos únicamente tuvieron en cuenta los gastos a corto plazo<sup>13,15,23</sup>; solo el estudio de Park F. et al<sup>14</sup> tuvo en cuenta los gastos ocasionados en los 6 meses posteriores al nacimiento. No existen estudios clínicos que hayan comparado el coste del cribado combinado de 1º trimestre poblacional con otras estrategias de cribado.

Estudio (país)	Población teórica (n)	Preeclampsias evitadas (casos/año)	Ahorro de costes/año
<b>Ortved D. et al<sup>13</sup></b> (Canadá)	387.516	1.096 (PE<34 SG)	14.386.982 C\$
<b>Park F. et al<sup>14</sup></b> (Australia)	3500	14 (PE <37 SG)	715.000 AUD
<b>Dubon Garcia A. et al<sup>15</sup></b> (Bélgica)	51.309	337 (PE <37 SG)	1.471.029 €
<b>Mewes JC. Et al<sup>23</sup></b> (Alemania)	763.732	2.891 (PE <37 SG)	-10.969.963 €
<b>Mewes JC. Et al<sup>23</sup></b> (Suiza)	84.759	321 (PE <37 SG)	3.530.846 CHF

SG: semanas de gestación; C\$: dólares canadienses; AUD: dólares australianos; €: euros; CHF: francos suizos.

*Tabla 10: Tabla resumen de resultados obtenidos en diferentes estudios coste efectivos teóricos.<sup>13-15,23</sup>*

Mallampati et al.<sup>24</sup>, en un estudio de análisis de decisión, compararon el uso universal de AAS con otras estrategias de cribado, concluyendo que la administración universal de AAS reduce la incidencia de PE y es la estrategia más coste-efectiva. Sin embargo, este estudio presenta algunas limitaciones: los autores supusieron una tasa de cumplimiento de AAS del 100%, cuando los ensayos clínicos muestran que la tasa de cumplimiento suele ser menor<sup>25</sup>; además, no tuvieron en cuenta la asociación entre el uso de AAS y un mayor riesgo de complicaciones como hemorragia posparto,

complicaciones neonatales, sangrado gastrointestinal y hemorragia cerebral, de las cuales no calcularon el gasto<sup>26,27</sup>.

#### **a. Dificultades y limitaciones**

Dada la baja incidencia de la enfermedad un mayor tamaño muestral habría aportado mayor solidez a los resultados.

Una limitación es que algunos de los resultados se han obtenido teniendo en cuenta el papel preventivo de la AAS y son, por tanto, teóricos.

Se trata de un estudio retrospectivo por lo que, al obtener la información de las variables a través de una fuente de información secundaria, como es el programa informático *Orion Clinic*, se ha podido obtener información errónea o incompleta por falta de información de alguna variable y/o existir errores en el registro de éstas en la historia clínica digitalizada.

#### **b. Consideraciones y futuras investigaciones**

Nuestro estudio constituye el primer trabajo que ha validado, de forma externa, y en un contexto clínico, la tasa de detección de PEP del algoritmo para el cribado de PE basado en un modelo gaussiano y cuyos primeros resultados fueron publicados por el grupo de Vall d'Hebrón<sup>5</sup>.

A diferencia de los estudios de coste-efectividad revisados, basados en modelos analíticos, nuestro estudio valora la aplicabilidad del cribado poblacional en la práctica clínica.

Para aportar mayor solidez a nuestros resultados, sería conveniente aumentar el tamaño muestral, además de incluir los costes que supondrían las complicaciones a largo plazo de la PEP en el estudio coste-efectivo.

En futuras investigaciones, se podría estudiar los resultados que se obtendrían si se aumentase el punto de corte del cribado. Asimismo, se podría comparar los resultados que se obtendrían con el cribado completo con PIGF vs cribado completo sin PIGF, ya que este biomarcador es el que aumenta el precio del cribado.

## **8. CONCLUSIONES**

- La TD en el cribado combinado poblacional de PE precoz de primer trimestre, teniendo en cuenta el papel preventivo de la aspirina, fue elevada.
- La incidencia de PE precoz es similar a la de nuestro entorno.
- Aunque aparentemente el rendimiento del cribado poblacional pudiera parecer limitado, en cuanto a sensibilidad, si tenemos en cuenta el papel preventivo de la aspirina, sí que resultaría una prueba de cribado altamente sensible para una TFP menor del 10%. Así mismo, la especificidad del cribado es elevada.
- El cribado poblacional de PE, comparado con el cribado contingente, se asoció con un aumento de la sensibilidad en la detección de la enfermedad sin prácticamente cambios en la especificidad.
- El NNS del cribado fue similar, incluso menor, que algunos cribados poblacionales que se realizan sistemáticamente. El NNT obtenido fue menor que en el estudio ASPRE.
- La implementación de una estrategia de cribado de PE poblacional, en comparación con una estrategia de cribado contingente, ha conseguido evitar la aparición de PEP y ha supuesto un ahorro económico.
- En conclusión, los resultados obtenidos tienen implicaciones clínicas importantes al demostrar que el cribado poblacional de PE en el primer trimestre, basado en el

algoritmo combinado de Gauss, es una estrategia coste-efectiva que puede implementarse en un entorno sanitario público.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *Int. J. Gynecology. Obstet.* 2019;145(S1):1–33.
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Trastornos hipertensivos en la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2020; 63: 244-272.
3. Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; 226(2S): S1071-S1097.e2.
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension antenatal assessment of pre-eclampsia risk. NICE guidance. 2019. 2: 12-17.
5. Serra B, Mendoza M, Scazzocchio E, Meler E, Nolla E, Sabrià E, et al. A new model for screening for early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 222(6): 608.e1-608.e18.
6. 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 Eng J Med.* 2017; 377 (7): 613-622.
7. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2015; 126 (3): e25-e27.
8. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4 (2):105–45.

9. Shi J, Zeng S, Zhang Y, Zuo Z, Tan X. Fibrinogen beta chain may be a potential predict biomarker for pre-eclampsia: A preliminary study. *Clin Chim Acta*. 2023; 539:206–14.
10. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, O’Gordon N, De Paco Matallana C et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50 (4): 492-495.
11. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Cicero S, Janga D, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 51(6): 743–50.
12. Kleinrouweler CE, Cheong-See FM, Collins GS, et al. Prognostic models in obstetrics: available, but far from applicable. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):79-90.e36.
13. Ortved D, Hawkins TLA, Johnson JA, Hyett J, Metcalfe A. Cost-effectiveness of first-trimester screening with early preventative use of aspirin in women at high risk of early-onset pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53 (2): 239–44.
14. Park F, Deeming S, Bennett N, Hyett J. Cost-effectiveness analysis of a model of first-Trimester Prediction and Prevention of preterm pre-eclampsia compared with usual care. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(5): 688–97.
15. Dubon Garcia A, Devlieger R, Redekop K, Vandeweyer K, Verlohren S, Poon LC. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term pre-eclampsia in Belgium. *Pregnancy Hypertens*. 2021; 25: 219–224.

16. Zakiyah N, Tuytten R, Baker PN, Kenny LC, Postma MJ, van Asselt AD. Early cost-effectiveness analysis of screening for preeclampsia in nulliparous women: A modelling approach in European high-income settings. *PLoS One*. 2022; 21;17(4): e0267313.
17. Malone SL, Haj Yahya R, Kane SC. Reviewing Accuracy of First Trimester Screening for Preeclampsia Using Maternal Factors and Biomarkers. *Int J Womens Health*. 2022; 19(14):1371-1384.
18. Serrano B, Bonacina E, Rodo C, Garcia-Manau P, Sanchez-Duran MÁ, Pancorbo M, et al. First-Trimester screening for Pre-eclampsia and small for gestational age: A comparison of the gaussian and Fetal Medicine Foundation algorithms. *Int J Gynecol Obstet*. 2023; 160(1):150–60.
19. Sonek J, Krantz D, Carmichael J, Downing C, Jessup K, Haidar Z, et al. First-trimester screening for early and late preeclampsia using maternal characteristics, biomarkers, and estimated placental volume. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(1): 126.e1-126.e13.
20. Mendes D, Alves C, Batel-Marques F. Number needed to treat (NNT) in linical literature: an appraisal. *BMC Med*. 2017; 15(1): 112.
21. Martínez Pérez JA, Pérez Martin PS. La Curva Roc [ROC curve]. *Semergen*. 2023; 49(1): 101821.
22. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J of Obstet Gynecol*. 2022; 226 (2S): S1108-S1119.
23. Mewes JC, Lindenberg M, Vrijhoef HJ. Cost-effectiveness analysis of implementing screening on preterm pre-eclampsia at first trimester of pregnancy in Germany and Switzerland. *PLoS ONE*. 2022; 17(6): e0270490.

24. Mallampati D, Grobman W, Rouse DJ, Werner EF. Strategies for prescribing aspirin to prevent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019; 134 (3): 537–44.
25. Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biaisque S, Breart G, et al. Essai Régional Aspirine Mère-Enfant (ERASME) Collaborative Group. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: The Essai Regional Aspirine Mere-enfant study (part 1). *BJOG.* 2003; 110 (5): 475–84.
26. Cuckle H. Strategies for prescribing aspirin to prevent preeclampsia: A cost-effectiveness analysis. *Obstet Gynecol.* 2020; 135(1): 217.
27. De Berardis G, Lucisano G, D’Ettorre A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of aspirin use with major bleeding in patients with and without diabetes. *JAMA.* 2012; 307 (21): 2286-94.



## 10. ANEXOS

### a. ANEXO I

#### **Descripción del del cribado combinado contingente de primer trimestre de PE**

En una primera fase, la matrona, el médico de atención primaria o el obstetra del CCEE identificaban la presencia de factores de riesgo clínico o epidemiológico de desarrollar PE en todas las gestantes del DSA – HG. Las gestantes que presentaban un Factor de Alto Riesgo o dos Factores de Riesgo moderado eran remitidas a la Consulta de Alto Riesgo (ARO) del HGU Dr.Balmis.

Se consideraban Factores de Riesgo Alto:

- Antecedente de PE, eclampsia, síndrome HELLP o feto con RCIU<34 semanas en gestación previa,
- HTA crónica,
- Enfermedad renal crónica,
- Diabetes Mellitus tipo I,
- Enfermedad autoinmune (lupus eritematoso sistémico), trombofilia (síndrome antifosfolípido),
- Gestación múltiple,
- Edad materna  $\geq 40$  años y gestación conseguida por técnicas de reproducción asistida.

Se consideraban Factores de Riesgo Moderado:

- Nuliparidad,
- Edad  $\geq 40$  años,
- Intervalo intergenésico  $> 10$  años,
- Índice de masa corporal en la primera visita  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>

- Antecedentes familiares de PE.

Aquellas gestantes identificadas con 1 Factor de Riesgo Alto o 2 Factores de Riesgo Moderado se les realizaba, en la Consulta de ARO, en un segundo tiempo, y entre las semanas 11 – 13+6, el algoritmo completo del cribado con los marcadores biofísicos (toma de la Presión Arterial y el Índice de Pulsatilidad de ambas Arterias Uterinas) y bioquímicos (PAPP-A,  $\beta$ -HCG y PIGF).

Los datos obtenidos de la anamnesis (factores de riesgo clínicos y epidemiológicos), así como los resultados de los marcadores biofísicos y bioquímicos eran introducidos en la plataforma SsdwLab6 (Roche Diagnostics®) disponible en el DSA – HG y cuyo programa informático calcula el riesgo de PE precoz. En caso de que el riesgo obtenido para Preeclampsia Precoz fuese superior al punto de corte (1 entre 150) se prescribía el tratamiento con AAS a dosis de 150 mg/día (Tromalyt 150®), administrándose preferiblemente por la noche. Dicho tratamiento se mantenía hasta la semana 36+6.

## b. ANEXO II

### Hoja de Recogida de Datos

- Variable principal:
  - Preeclampsia precoz: Sí/No
- Variables explicativas:
  - Variables maternas:
    - Edad
    - Número de fetos: 1/2
    - Nulípara: Sí/No
    - Historia personal de PE o retraso del crecimiento intrauterino
    - Historia familiar de PE o retraso del crecimiento intrauterino (madre o hermana): Sí/No
    - HTA crónica: Sí/No
  - Variables del cribado combinado de PE:
    - MoM Presión Arterial
    - MoM IP Medio A. Uterinas
    - MoM PAPP-A
    - MoM PIGF
    - Resultado cribado de PEP Alto riesgo: Si/No
- Variables resultado obstétrico:
  - Preeclampsia: Sí/No
  - Preeclampsia precoz: Sí/No
  - Preeclampsia tardía: Sí/No
  - Hipertensión inducida por el embarazo: Sí/No

- Síndrome de HELLP: Sí/No
- Eclampsia: Sí/No



### c. ANEXO III

#### **Descripción del del cribado combinado poblacional de primer trimestre de PE**

En un primer tiempo la matrona, el médico de atención primaria o el obstetra del CCEE solicitan en la analítica del primer trimestre (que se realiza entre las 9+0 y la 13+6 semanas de gestación) los perfiles de cribado prenatal de preeclampsia (PAPP-A y PLGF) +/- cribado prenatal 1º trimestre de aneuploidías (PAPP-A y  $\beta$ -HCG). La petición se realiza a través de la Historia Clínica digital *Orion Clinic*. En esta pantalla donde se hace la petición, se introducen los datos de la paciente necesarios para realizar el cribado prenatal de preeclampsia y/o aneuploidías:

- Fecha de última regla
- Nulípara: si/no
- Diabetes: si/no
- Fumadora: si/no
- Raza: blanca, negra, asiática,
- Embarazo por FIV: si/no
- Ovodonación si/no
- Peso: Kg
- Talla: cm
- Hipertensión crónica: si/no
- Historia personal de preeclampsia y/o restricción del crecimiento intrauterino: si/no.

En un segundo tiempo se realiza la ecografía del primer trimestre (entre la 11+0 y la 13+6 semanas de gestación) en la que, además de la medida de la longitud craneocaudal (LCC) fetal y la translucencia nucal (TN) fetal se realiza la medición del Índice de

Pulsatilidad de ambas Arterias Uterinas (IPAUt) y la toma de la Presión Arterial (PA). Los resultados de la LCC fetal, la TN fetal y de los marcadores biofísicos (IPAUt y PA) se remiten al laboratorio.

En el laboratorio se introducen los resultados de la historia clínica, de las determinaciones hormonales (PAPP-A y PLGF), y de los marcadores biofísicos en la plataforma SsdwLab6 (Roche Diagnostics®) disponible en el DSA – HG y cuyo programa informático calcula el riesgo de PE precoz. En caso de que el riesgo obtenido para Preeclampsia Precoz sea mayor al punto de corte (1 entre 150) se considera cribado de “Alto Riesgo de PEP” y se prescribe el tratamiento con AAS a dosis de 150 mg/día (Tromalyt 150®), tratamiento que se administrará preferiblemente por la noche. Dicho tratamiento se mantendrá hasta la semana 36+6.



#### d. ANEXO IV

### Autorización del Comité Ético de Investigación con Medicamentos del DSA – HG



#### COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

C/. Pintor Baeza, 12 – 03010 Alicante  
<http://www.dep19.san.gva.es>  
Teléfono: 965-913-921  
Correo electrónico: ceim\_hgua@gva.es

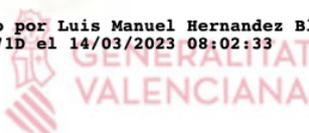
Ref. CEIm: PI2023-040 - Ref. ISABIAL: 2023-056

#### INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 23 de febrero de 2023 (Acta 2023-02), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Ana María Palacios Márques** del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Universitario Dr. Balmis, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado **“Resultados clínicos de la implementación del cribado de preeclampsia en el primer trimestre en el Departamento de Salud de Alicante-Hospital General”**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -  
21424371D el 14/03/2023 08:02:33



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco  
Secretario Técnico CEIm Departamento de  
Salud de Alicante – Hospital General

## e. Anexo V

### Comité de la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel

### Hernández



Dra. Dña. Ana Maria Palacios Marqués  
Dpto. Salud Pública

Elche, 24 de abril de 2023

Tutor/a	Ana María Palacios Marqués	
Estudiante	Blanca Raya Martínez de Abellanosa	
Tipo de actividad	Otros	TFG
Título del trabajo	Resultados clínicos de la implementación del cribado de preeclampsia en el primer trimestre en el departamento de obstetricia del Hospital General Universitario de Alicante.	
Códigos GIS estancias donde se desarrolla la actividad	-	
<b>Evaluación riesgos laborales</b>	<b>Conforme (Autodeclaración)</b>	
<b>Evaluación DNSH</b>	<b>No procede</b>	
<b>Evaluación ética uso muestras biológicas humanas</b>	<b>No solicitado</b>	
<b>Evaluación ética humanos</b>	<b>Favorable (Aprobado por el CEIm del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General)</b>	
<b>Evaluación ética animales</b>	<b>No solicitado</b>	
Registro	230207094110	
Referencia	TFG.GME.AMPM.BRMDA.230207	
Caducidad	2 años	

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

No se ha evaluado el uso de muestras biológicas humanas porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

No se ha evaluado el uso de animales en un proyecto de investigación porque no se ha solicitado, ni se ha considerado necesario en base a la información aportada.

La evaluación de la participación de voluntarios humanos en un proyecto de investigación, desde el punto de vista ético, ha sido evaluado por el CEIm del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, siendo este favorable.

Por todo lo anterior, el dictamen del CEIm es **favorable**.

Página 1 de 2



Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario CEII  
Vicerrectorado Investigación

Domingo Orozco Beltrán  
Presidente CEII  
Vicerrectorado Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización del proyecto debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica de la presente actividad de investigación será incorporada al repositorio público de proyectos autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de [https://oir.umh.es/solicitud-de-  
evaluacion/](https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/)



Página 2 de 2

## f. Anexo VI

### Índice de figuras y tablas

**Figura 1** – “Diagrama de flujo que resume población incluida en el estudio” – Pág. 16

**Figura 2** – “Gráfica de la distribución de las gestantes según la edad” – Pág. 17

**Figura 3** – “Rendimiento del cribado de PE combinado poblacional teniendo en cuenta la prevención de la AAS” – Pág. 21

**Figura 4** – “Representación gráfica comparativa de las diferentes estrategias de cribado” – Pág. 22

**Figura 5** – “NNS en oncología clínica y obstetricia. Chaemsaitong. First trimestre preeclampsia screening and prediction. Am J Obstet Gynecol 2022.<sup>3</sup>” – Pág. 26

**Tabla 1** – “Signos y síntomas de disfunción orgánica materna. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension antenatal assessment of pre-eclampsia risk. 2019.<sup>4</sup>” – Pág. 6

**Tabla 2** – “Factores de riesgo materno de preeclampsia. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension antenatal assessment of pre-eclampsia risk. 2019.<sup>4</sup>” – Pág. 8

**Tabla 3** – “Coste estimado del cribado prenatal, parto y tratamiento de la preeclampsia (PE) por embarazo en HGU Dr. Balmis” – Pág. 15

**Tabla 4** – “Análisis descriptivo de las gestantes con cribado de PE de “Alto Riesgo”” – Pág. 18

**Tabla 5** – “Tabla de contingencia del cribado de PE poblacional” – Pág. 18

**Tabla 6** – “Resultados del cribado combinado poblacional” – Pág. 19

**Tabla 7** – “Rendimiento del cribado combinado poblacional según el punto de corte” –  
Pág. 20

**Tabla 8** – “Rendimiento del cribado combinado realizado de forma contingente y del  
cribado realizado de forma poblacional” – Pág. 21

**Tabla 9** – “Costes asociados a los dos casos de PE que fueron falsos negativos del  
cribado” – Pág. 23

**Tabla 10** – “Tabla resumen de resultado obtenidos en diferentes estudios coste  
efectivos teóricos” – Pág. 27



## g. Anexo VII

### Glosario abreviaturas

<b>PE:</b> preeclampsia	<b>TD:</b> tasa de detección
<b>PEP:</b> preeclampsia precoz	<b>IMC:</b> índice de masa corporal
<b>DSA-HG:</b> Departamento de Salud Alicante – Hospital General	<b>FMF:</b> Fetal Medicine Foundation
<b>HGU Dr. Balmis:</b> Hospital General Universitario Dr. Balmis	<b>PAM:</b> presión arterial media
<b>TFP:</b> tasa falsos positivos	<b>IPAut:</b> índice de pulsatilidad de arterias uterinas
<b>FPR:</b> false positive rate	<b>PAPP-A:</b> proteína plasmática A asociada al embarazo
<b>LDH:</b> lactato deshidrogenasa	<b>PIGF:</b> factor de crecimiento placentario
<b>CID:</b> coagulación intravascular diseminada	<b>FIGO:</b> International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>TP:</b> tiempo protrombina	<b>VPP:</b> valor predictivo positivo
<b>NICE:</b> National Institute for Health and Care Excellence	<b>VPN:</b> valor predictivo negativo
<b>PET:</b> preeclampsia tardía	<b>TFN:</b> tasa de falsos positivos
<b>RCOG:</b> Royal College of Obstetricians and Gynecologists	<b>NNS:</b> número necesario a cribar
<b>ACOG:</b> American College of Obstetricians and Gynecologists	<b>NNT:</b> número necesario a tratar
<b>SOGC:</b> Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada	<b>HTA:</b> hipertensión arterial
<b>AAS:</b> ácido acetilsalicílico	<b>MoM:</b> múltiplo de Mediana
	<b>UCI:</b> unidad de cuidados intensivos
	<b>€:</b> euros
	<b>FIV:</b> fecundación in vitro
	<b>LR +:</b> razón de probabilidad positiva

**LR -:** razón de probabilidad negativa

**FN:** Falso negativo

**AR:** alto riesgo

**UCIN:** unidad de cuidados intensivos  
neonatal

**CT:** tomografía computarizada

**GBS:** Estreptococo Grupo B

**HPV:** Virus del papiloma humano

**PAP:** Papanicolaou

**PSA:** antígeno prostático específico

**PTB:** nacimiento pretérmino

**SG:** semanas de gestación

**C\$:** dólares canadienses

**AUD:** dólares australianos;

**CHF:** francos suizos.

